

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491413 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.07.24(22) Дата подачи заявки
2022.11.30

(51) Int. Cl. C07D 211/52 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/451 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ФЕНИЛ-2-(1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АРОL1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/284,166; 63/286,165; 63/310,832

(32) 2021.11.30; 2021.12.06; 2022.02.16

(33) US

(86) PCT/US2022/051364

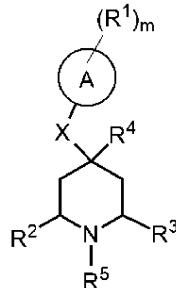
(87) WO 2023/102022 2023.06.08

(71) Заявитель:
ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:
Дакин Лесли А., Бродни Майкл А.,
Долгих Елена, Олсен Джессика Х.,
Сентер Тимоти Дж., Симизу Акира
Дз., Стоун Стивен Д., Дэниел
Кевин Б., Гарсия Баррантес Педро М.,
Медек Алес, Тсэй Шарлин (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предложены по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений формулы (I), их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, композиции, содержащие их, и способы их применения, включая применение для лечения заболеваний, опосредованных АРОL1, включая рак поджелудочной железы, фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (NDKD).



A1

202491413

202491413

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581256EA/042

ПРОИЗВОДНЫЕ 4-ФЕНИЛ-2-(1Н-1,2,3-ТРИАЗОЛ-4-ИЛ)ПИПЕРИДИН-4-ОЛА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ APOL1 И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 63/284166, поданной 30 ноября 2021 года, предварительной заявки на патент США № 63/286165, поданной 6 декабря 2021 года, и предварительной заявки на патент США № 63/310832, поданной 16 февраля 2022 года, содержание которых включено во всей полноте посредством ссылок.

[0002] В настоящем изобретении предложены соединения, которые могут ингибировать апополипротеин L1 (APOL1), и способы применения указанных соединений для лечения заболеваний, опосредованных APOL1, таких как, например, рак поджелудочной железы, фокальный сегментарный гломерулосклероз (FSGS) и/или не связанное с диабетом заболевание почек (NDKD). В некоторых вариантах реализации FSGS и/или NDKD связаны по меньшей мере с одним из 2 распространенных генетических вариантов *APOL1* (G1: S342G:I384M и G2: N388del:Y389del). В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы связан с повышенным уровнем APOL1 (таким как, например, повышенный уровень APOL1 в раковых тканях в поджелудочной железе).

[0003] FSGS представляет собой редкое заболевание почек, заболеваемость которым по всему миру по оценкам составляет от 0,2 до 1,1/100000/год. FSGS представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции. NDKD представляет собой заболевание почек, при котором происходит повреждение подоцитов или сосудистого ложа клубочков, которое не имеет признаков связи с диабетом. NDKD представляет собой заболевание, характеризующееся гипертонзией и прогрессирующим ухудшением почечной функции. Генетические исследования человека подтверждают участие вариантов G1 и G2 *APOL1* в качестве одной из причин индуцирования заболевания почек. У индивидуумов с 2 аллелями *APOL1* повышен риск развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD), включая первичный (идиопатический) FSGS, FSGS, связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), NDKD, артерионефросклероз, волчаночный нефрит, микроальбуминурию и хроническое заболевание почек. См., P. Dummer et al., *Semin Nephrol.* 35(3): 222-236 (2015).

[0004] FSGS и NDKD могут быть разделены на разные подгруппы в зависимости от лежащей в их основе этиологии. Одна из однородных подгрупп FSGS характеризуется наличием независимых общих вариантов последовательности в гене апополипротеина L1 (APOL1), обозначенных G1 и G2, которые называют «аллелями риска APOL1». G1 кодирует коррелированную пару несинонимичных аминокислотных замен (S342G и I384M), G2 кодирует 2 аминокислотные делеции (N388del:Y389del) вблизи С-конца белка, и G0 представляет собой предковый аллель (низкого риска). Характерный фенотип NDKD встречается также у пациентов с вариантами APOL1 генетического риска. И при FSGS, и

при NDKD, опосредованных APOL1, у пациентов, имеющих два аллеля риска, повышен уровень протеинурии и быстрее ухудшается функция почек по сравнению с пациентами с тем же заболеванием, у которых отсутствует вариант APOL1 генетического риска или имеется только 1 указанный вариант. В качестве альтернативы, при AMKD повышенный уровень протеинурии и ускоренное ухудшение функции почек также могут наблюдаться и у пациентов с одним аллелем риска. См., G. Vajgel et al., J. Rheumatol., ноябрь 2019 года, jrheum.190684.

[0005] APOL1 представляет собой белок массой 44 кДа, который экспрессируется только у человека, горилл и бабуинов. Ген APOL1 экспрессируется во многих органах человека, включая печень и почки. APOL1 вырабатывается, главным образом, в печени и содержит сигнальный пептид, который обеспечивает секрецию в кровоток, где он циркулирует, связываясь с подгруппой липопротеинов высокой плотности. APOL1 отвечает за защиту от инвазивного паразита, *Trypanosoma brucei brucei* (*T. b. brucei*). APOL1 подвергается эндоцитозу *T. b. brucei* и транспортируется в лизосомы, где он встраивается в лизосомальную мембрану и образует поры, что приводит к набуханию и гибели паразита.

[0006] Хотя способность лизировать *T. b. brucei* является общей для всех 3 вариантов APOL1 (G0, G1 и G2), варианты G1 и G2 APOL1 придают дополнительную защиту от тех видов паразитов, которые вырабатывают белок, связанный с устойчивостью к сыворотке (SRA), который ингибирует G0 APOL1; варианты G1 и G2 APOL1 придают дополнительную защиту от видов трипаносом, которые вызывают сонную болезнь. Варианты G1 и G2 избегают ингибирования SRA; G1 придает дополнительную защиту от *T. b. gambiense* (который вызывает западноафриканскую сонную болезнь), при этом G2 придает дополнительную защиту от *T. b. rhodesiense* (который вызывает восточноафриканскую сонную болезнь).

[0007] В почке APOL1 экспрессируется в подоцитах, эндотелиальных клетках (включая эндотелиальные клетки клубочков) и некоторых канальцевых клетках. Подоцит-специфическая экспрессия G1 или G2 APOL1 (но не G0) у трансгенных мышей индуцирует структурные и функциональные изменения, включая альбуминурию, ухудшение почечной функции, нарушения подоцитов и гломерулосклероз. В соответствии с полученными данными варианты G1 и G2 APOL1 являются одной из причин индуцирования FSGS и ускорения его прогрессирования у человека. У индивидуумов с аллелями риска APOL1 (т.е. имеющих гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей G1 APOL1 или G2 APOL1) повышен риск развития FSGS, и они подвержены риску быстрого ухудшения функции почек при развитии FSGS. Таким образом, ингибирование APOL1 может положительно влиять на индивидуумов, имеющих аллели риска APOL1.

[0008] Несмотря на то, что нормальная концентрация APOL1 в плазме является относительно высокой и может варьироваться у человека по меньшей мере в 20 раз, циркулирующий в кровотоке APOL1 не имеет причинной взаимосвязи с заболеванием почек. Тем не менее, полагают, что APOL1 в почках отвечает за развитие заболеваний почек, включая FSGS и NDKD. В определенных условиях синтез белка APOL1 может

повышаться примерно в 200 раз под действием провоспалительных цитокинов, таких как интерфероны или фактор некроза опухоли α . Кроме того, в нескольких исследованиях было показано, что белок APOL1 может образовывать рН-контролируемые Na^+/K^+ поры в клеточной мембране, что приводит к фактическому оттоку внутриклеточного K^+ и в конечном итоге вызывает активацию местных и системных воспалительных ответов, отек и гибель клетки.

[0009] Риск ESKD значительно выше у людей, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, по сравнению с людьми европейского происхождения. В США ESKD ответственно за практически такое же снижение продолжительности жизни у женщин, как и рак молочной железы, и вызывает повышенное сокращение продолжительности жизни у мужчин по сравнению с колоректальным раком.

[0010] FSGS и NDKD вызваны повреждением подоцитов, которые являются частью барьера для клубочковой фильтрации, что приводит к протеинурии. Пациенты с протеинурией подвержены повышенному риску развития терминальной стадии заболевания почек (ESKD) и развития связанных с протеинурией осложнений, таких как инфекции или тромбоэмболические события. Не существует ни стандартизированного режима, ни одобренных лекарственных средств для лечения FSGS или NDKD. В настоящее время с FSGS и NDKD борются при помощи симптоматического лечения (включая контроль кровяного давления с применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы), и пациентам с FSGS и тяжелой протеинурией могут быть предложены высокие дозы стероидов. Существующие терапевтические варианты лечения NDKD основаны на контроле кровяного давления и блокаде ренин-ангиотензиновой системы.

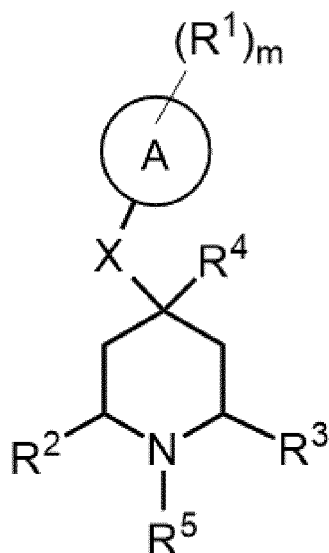
[0011] Кортикостероиды, отдельно или в комбинации с другими иммунодепрессантами, индуцируют ремиссию у незначительной части пациентов (например, ремиссию протеинурии у незначительной части пациентов) и связаны с многочисленными побочными эффектами. Тем не менее, ремиссия часто является непродолжительной даже у пациентов, изначально восприимчивых к лечению кортикостероидами и/или иммунодепрессантами. В результате, у пациентов, в частности, у индивидуумов, недавние предки которых были родом из субсахарской Африки, имеющих 2 аллеля риска *APOL1*, отмечается быстрое прогрессирование заболевания, которое приводит к терминальной стадии заболевания почек (ESRD). Таким образом, в медицине существует неудовлетворенная потребность в лечении FSGS и NDKD. В качестве иллюстрации, с учетом того, что APOL1 является одной из причин индуцирования и ускорения прогрессирования заболевания почек, ингибирование APOL1 должно положительно влиять на пациентов с заболеванием почек, опосредованным APOL1, в частности, на субъектов, у которых имеются два аллеля риска *APOL1* (т.е. которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*).

[0012] Кроме того, экспрессия гена *APOL1* нарушена при нескольких раковых заболеваниях (Lin et al., *Cell Death and Disease* (2021), 12:760). Недавно было обнаружено, что уровень APOL1 аномально повышен в раковых тканях в поджелудочной железе

человека по сравнению со смежными тканями и связан с неблагоприятным прогнозом у пациентов с раком поджелудочной железы. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* нокдаун APOL1 значительно подавлял пролиферацию раковых клеток и способствовал апоптозу раковых клеток поджелудочной железы.

[0013] В одном аспекте настоящего изобретения предложено по меньшей мере одно соединение, его таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений формул I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеперечисленных, которые можно использовать для лечения заболеваний, опосредованных APOL1, таких как FSGS и NDKD.

[0014] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены следующей структурной формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

X представляет собой связь (т. е. **X** отсутствует) или выбран из $-(CH_2)-$ и $-(CH_2)SO_2-$; **кольцо A** выбрано из C_6 циклоалкила, C_6 арила и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, $-OR^c$, $=O$, циано, фенила, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_3-C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, $-C(=O)N(R^c)_2$, $-S-$ (циклопропила) и групп $-SO_2(R^c)$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1-C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂ и C_1-C_4 алкоксигрупп;

C_1-C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

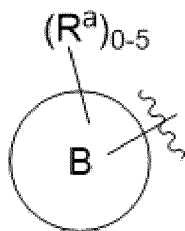
C_3-C_6 карбоциклил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂; или

где две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклическое, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила;

R^2 выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C₁-C₆ алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C₆ арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкинила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкинил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -

$\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{NR}^i\text{R}^j$, $-\text{NR}^h\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{O}(\text{C}_6 \text{ арила})$ (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклических групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-\text{NR}^h\text{R}^i$ и $-\text{OR}^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-\text{OH}$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклических групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-\text{OH}$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$ и $-\text{OR}^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$ и $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила) и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного $-\text{OH}$), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного $-\text{OH}$ или $-\text{S}(=\text{O})_2(\text{C}_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_1$ - C_4 алкокси) и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из водорода, галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^o\text{C}(=\text{O})\text{R}^p$, $-\text{NR}^n\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^p$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^p$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^p$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{OS}(=\text{O})_p\text{NR}^n\text{R}^o$ и групп $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

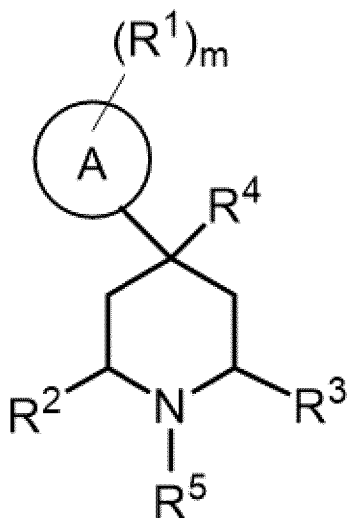
и

каждый из **q** и **r** в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0015] В некоторых вариантах реализации переменная **X** в соединениях формулы I представляет собой связь (т. е. **X** отсутствует).

[0016] В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы I.

[0017] В некоторых вариантах реализации соединение формулы I представляет собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула Ia

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо A выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп $-C(=O)N(R^c)_2$ и $-SO_2(R^c)$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂;

и

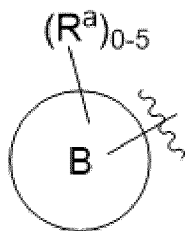
фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4

алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$ и групп $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$; или

где две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклическое, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклический, 5-6-членный арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, $-OH$ и C_1-C_4 алкила;

R^2 выбран из циано, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4 \text{ алкила})$, C_2-C_6 алкенила и



, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4 \text{ алкила})$, $-C(=O)N(C_1-C_4 \text{ алкил})_2$, C_3-C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6 \text{ алкила})$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6 \text{ арила})$ (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3-C_6 карбоциклических групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1-C_4 алкила, C_6-C_{10} арила и C_3-C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и $-O(C_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН или $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

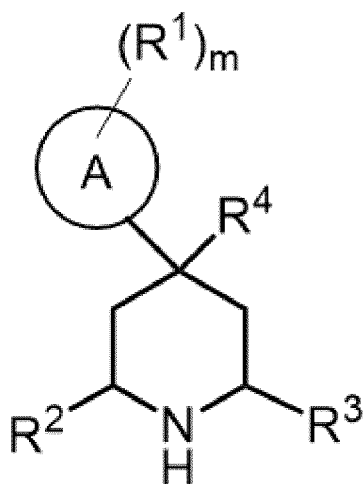
p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0018] В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы Ia.

[0019] В формулу I также включены соединения формулы Ib, имеющие следующую структуру:



Формула Ib,

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C₆ арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп -C(=O)N(**R^c**)₂ и -SO₂(**R^c**), где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₄ алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C₁-C₆ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂ и C₁-C₄ алкоксигрупп;

C₁-C₆ алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

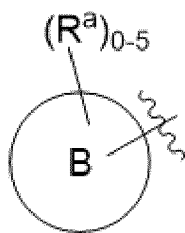
C₃-C₆ карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂; и

фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила;

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3 - C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкенила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена, циано, -ОН и -O(C₁-C₄ алкильных) групп;

R³ выбран из C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила) (необязательно замещенного -ОН), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₅ алкила (необязательно замещенного -ОН или -S(=O)₂(C₁-C₄ алкилом)), C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -NHC(=O)(C₁-C₄ алкила), -C(=O)(C₁-C₄ алкокси) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

R⁴ выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o и групп -(CH₂)_nC(=O)OR^p, где:

каждый из **Rⁿ** и **R^o** в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₄ алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкильных и C₁-C₄ галогеналкильных групп;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

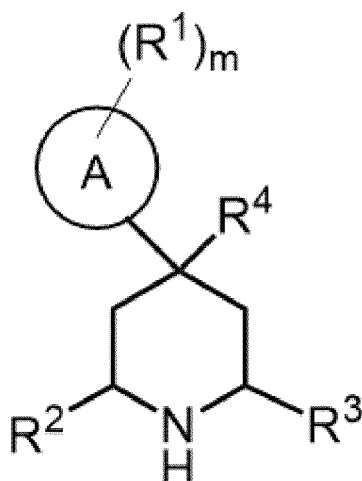
p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из **q** и **r** в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0020] В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы Ib.

[0021] В формулу I также включены соединения формулы Ic, имеющие следующую структуру:



Формула Ic,

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила и групп $-C(=O)N(R^c)_2$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

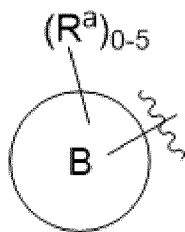
C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂; и

фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂;

R² выбран из циано, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2 - C_6 алкинила и



, при этом:

C_1 - C_6 алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_3 - C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкенила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила,

C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6 \text{ арила})$ (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклических групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$, причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклических групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного $-OH$), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного $-OH$ или $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

[0022] В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы Ic.

[0023] В некоторых вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли формулы Ic кольцо A выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R^1 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила и групп $-C(=O)N(R^c)_2$, где:

4-6-членный гетероциклил в R^1 содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил и C_1 - C_6 алкокси в R^1 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп; и

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из C_1 - C_4 алкильных, C_3 - C_6 карбоциклических и 5-членных гетероарильных групп, где:

5-членные гетероарильные группы необязательно замещены 1-2 C_1 - C_4 алкильными группами, необязательно замещенными группой $-S(=O)_2CH_3$; и

C_1 - C_4 алкильные группы необязательно замещены галогеном и C_3 - C_6 карбоциклическими группами;

R^4 представляет собой группы -ОН и $-O(C_1-C_4$ алкил); и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5.

[0024] В некоторых вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли формулы Ic кольцо A выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R^1 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_3 циклоалкила и групп $-C(=O)N(R^c)_2$, где:

C_1 - C_4 алкил и C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогенов; и

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из C_1 - C_4 алкильных и 5-членных гетероарильных групп, где 5-членные гетероарильные группы необязательно замещены 1-2 C_1 - C_4 алкильными группами, необязательно замещенными группой $-S(=O)_2CH_3$;

R^4 представляет собой -ОН; и

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы Ic.

[0025] В одном аспекте настоящего изобретения соединения формулы **I** выбраны из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, так что по меньшей мере одно соединение, фармацевтически приемлемая соль, сольват или дейтерированное производное выбрано из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, фармацевтически приемлемых солей любого из указанных соединений, сольватов любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных любого из вышеуказанных соединений.

[0026] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации фармацевтическая композиция может содержать по меньшей мере одно соединение, выбранное из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, фармацевтически приемлемых солей любого из указанных соединений, сольватов любого из вышеуказанных соединений и дейтерированных производных любого из вышеуказанных соединений. Указанные композиции могут дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный активный фармацевтический ингредиент и/или по меньшей мере один носитель.

[0027] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения заболевания, опосредованного APO1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений.

[0028] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения рака, опосредованного APO1 (такого как, например, рак поджелудочной железы), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного

соединения, таутомера, дейтерированного производного, или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений.

[0029] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы лечения заболевания почек, опосредованного APOL1 (такого как, например, ESKD, FSGS и/или NDKD), включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного, или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений.

[0030] В некоторых вариантах реализации предложенные способы лечения включают введение по меньшей мере одного дополнительного активного агента субъекту, нуждающемуся в этом, либо в той же фармацевтической композиции, что и по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное, или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или в виде отдельных композиций. В некоторых вариантах реализации предложенные способы включают введение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных

соединений с по меньшей мере одним дополнительным активным агентом, либо в составе той же фармацевтической композиции, либо в составе отдельной композиции.

[0031] Также предложены способы ингибирования APOL1, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации способы ингибирования APOL1 включают введение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, или фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль.

Краткое описание графических материалов

[0032] На **фиг. 1** изображена дифрактограмма XRPD формы А соединения 16.

[0033] На **фиг. 2** изображен профиль ТГА формы А соединения 16.

[0034] На **фиг. 3** изображен профиль ДСК формы А соединения 16.

[0035] На **фиг. 4** приведен ^{13}C ттЯМР спектр формы А соединения 16.

Подробное описание

1. Определения

[0036] Термин «APOL1» в настоящем документе обозначает белок аполипопротеин L1, и термин «*APOLI*» обозначает ген аполипопротеина L1.

[0037] Термин «заболевание, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, связанному с нарушением APOL1 (например, с определенными генетическими вариантами *APOLI*; с повышенным уровнем APOL1). В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой заболевание почек, опосредованное APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска *APOLI*, например, с пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*. В некоторых вариантах реализации заболевание, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется один аллель риска *APOLI*.

[0038] Термин «заболевание почек, опосредованное APOL1» относится к заболеванию или состоянию, при котором нарушается функция почек и которое может быть связано с APOL1. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное APOL1, связывают с пациентами, у которых имеется два аллеля риска *APOLI*, например, с

пациентами, которые имеют гомозиготный или сложный гетерозиготный статус аллелей *G1* или *G2*. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное *APOL1*, выбрано из ESKD, NDKD, FSGS, нефропатии, связанной с ВИЧ, артерионефросклероза, волчаночного нефрита, микроальбуминурии и хронического заболевания почек. В некоторых вариантах реализации заболевание почек, опосредованное *APOL1*, представляет собой хроническое заболевание почек или протеинурию.

[0039] Термин «FSGS» в настоящем документе обозначает фокальный сегментарный гломерулосклероз, который представляет собой заболевание подоцитов (висцеральные эпителиальные клетки в клубочках), ответственное за протеинурию и прогрессирующее ухудшение почечной функции, и связан с 2 распространенными генетическими вариантами *APOL1* (*G1*: S342G:I384M, и *G2*: N388del:Y389del).

[0040] Термин «NDKD» в настоящем документе обозначает не связанное с диабетом заболевание почек, которое характеризуется тяжелой гипертензией и прогрессирующим ухудшением почечной функции и связано с 2 распространенными генетическими вариантами *APOL1* (*G1*: S342G:I384M, и *G2*: N388del:Y389del).

[0041] Термины «ESKD» и «ESRD» используют в настоящем документе взаимозаменяемо для описания терминальной стадии заболевания почек или терминальной стадии почечного заболевания. ESKD/ESRD представляет собой терминальную стадию заболевания почек, т.е. почечную недостаточность, и означает, что функционирование почек прекратилось настолько, что пациент не сможет выжить без диализа или трансплантации почки. В некоторых вариантах реализации ESKD/ESRD связана с двумя аллелями риска *APOL1*.

[0042] Термин «соединение» при описании соединения согласно настоящему изобретению относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, если только оно не обозначено как совокупность стереоизомеров (например, совокупность рацематов, совокупность цис-/транс-стереоизомеров или совокупность (*E*)- и (*Z*)-стереоизомеров), с тем исключением, что среди атомов, составляющих молекулы, могут встречаться их изотопные варианты. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное определенной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов с атомами водорода в одном или более из обозначенных для атомов дейтерия положений в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении по настоящему изобретению будет зависеть от ряда факторов, в том числе изотопной чистоты реагентов, применяемых для получения соединения, и эффективности внедрения изотопов на различных стадиях синтеза, применяемых для получения соединения. Тем не менее, как представлено выше, относительное количество указанных изотопологов в целом может составлять менее 49,9% соединения. В других вариантах реализации относительное количество указанных изотопологов в соединении в целом может составлять менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5%.

[0043] В настоящем документе «необязательно замещенный» используют взаимозаменяемо с фразой «замещенный или незамещенный». В общем случае, термин «замещенный», независимо от наличия предшествующего термина «необязательно», относится к замене водородных радикалов в данной структуре на радикал конкретного заместителя. Если не указано иное, то «необязательно замещенная» группа может содержать заместитель при каждом положении группы, которое может содержать заместители, и если более одного положения в любой данной структуре могут быть замещены более чем одним заместителем, выбранным из конкретной группы, то заместители могут быть одинаковыми или различными для каждого положения. Комбинации заместителей, рассматриваемых в настоящем изобретении, представляют собой комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически разрешенных соединений.

[0044] Термин «изотополог» относится к частицам, химическая структура которых отличается от соединения сравнения только изотопным составом. Кроме того, предполагается, что если не утверждается иное, то структуры, изображенные в настоящем документе, включают соединения, которые различаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие предложенные структуры с тем исключением, что в них атом водорода заменен на дейтерий или тритий, или атом углерода заменен на ^{13}C или ^{14}C , включены в объем настоящего изобретения.

[0045] Если не указано иное, то также предполагается, что структуры, изображенные в настоящем документе, включают все изомерные формы структур, например, рацемические смеси, цис-/транс-изомеры, геометрические (или конформационные) изомеры, такие как (*Z*)- и (*E*)-изомеры двойных связей и (*Z*)- и (*E*)-конформационные изомеры. Таким образом, геометрические и конформационные смеси предложенных соединений включены в объем изобретения. Если не утверждается иное, то все таутомерные формы соединений согласно изобретению включены в объем изобретения.

[0046] Термин «таутомер» в настоящем документе относится к двум или более изомерам соединения, которые существуют совместно в равновесии и легко превращаются друг в друга в результате переноса атома, например, атома водорода, или группы внутри молекулы.

[0047] «Стереоизомер» в настоящем документе относится к энантиомерам и диастереомерам.

[0048] В настоящем документе «дейтерированное производное» относится к соединению, имеющему такую же химическую структуру, что и соединение сравнения, но в котором один или более атомов водорода заменены на атом(-ы) дейтерия («D» или « ^2H »). Следует понимать, что в синтезированном соединении количество изотопов может отличаться от их естественного содержания в зависимости от природы химических материалов, применяемых для синтеза. Концентрация распространенных в природе стабильных изотопов водорода, независимо от указанных отклонений, является небольшой и несущественной по сравнению с уровнем стабильного изотопного замещения в

дейтерированных производных, описанных в настоящем документе. Таким образом, если не утверждается иное, то при описании «дейтерированного производного» соединения согласно изобретению по меньшей мере один атом водорода заменен на дейтерий в количестве, намного превышающем его содержание в природе (которое, как правило, составляет примерно 0,015%). В некоторых вариантах реализации дейтерированные производные согласно изобретению имеют коэффициент изотопного обогащения для каждого атома дейтерия по меньшей мере 3500 (для каждого обозначенного атома дейтерия уровень встраивания дейтерия составляет 52,5%), по меньшей мере 4500 (встраивание дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (встраивание дейтерия 75%), по меньшей мере 5500 (встраивание дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (встраивание дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (встраивание дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (встраивание дейтерия 97%) или по меньшей мере 6600 (встраивание дейтерия 99%).

[0049] Термин «коэффициент изотопного обогащения» в настоящем документе обозначает отношение количества изотопа к природному содержанию указанного изотопа.

[0050] Термин «алкил» или «алифатический» в настоящем документе обозначает линейную (т.е. прямую или неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной. Если не указано иное, то алкильные группы содержат от 1 до 20 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 10 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 8 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 6 алкильных атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкильные группы содержат от 1 до 4 алкильных атомов углерода, в других вариантах реализации алкильные группы содержат от 1 до 3 алкильных атомов углерода, и в других вариантах реализации алкильные группы содержат 1 или 2 алкильных атома углерода. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются линейными, или прямыми, или неразветвленными. В некоторых вариантах реализации алкильные группы являются разветвленными.

[0051] Термины «циклоалкил» или «циклический алкил» в настоящем документе относятся к моноциклическому C_{3-8} углеводороду или спироциклическому, конденсированному или мостиковому бициклическому или трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным, при этом любое отдельное кольцо в указанной бициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3 - C_{12} циклоалкил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3 - C_8 циклоалкил. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентанил и циклогексил.

[0052] Термины «карбоциклил» или «циклоалифатический» в настоящем документе включают термины «циклоалкил» или «циклический алкил» и относятся к

моноциклическому C_{3-8} углеводороду или спироциклическому, конденсированному или мостиковому бициклическому или трициклическому C_{8-14} углеводороду, который является полностью насыщенным или частично насыщенным, если в нем содержится одно или более ненасыщенных звеньев, но не ароматическим, при этом любое отдельное кольцо в указанное бициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов. Бициклические карбоциклилы включают комбинации моноциклического карбоциклического кольца, конденсированного с фенилом. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_{12} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_{10} карбоциклил. В некоторых вариантах реализации карбоциклил представляет собой C_3-C_8 карбоциклил.

[0053] Термин «гетероалкил» или «гетероалифатический» в настоящем документе относится к алкильным или алифатическим группам, таким как определено выше, в которых один или два атома углерода независимо заменены на один или более из атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния.

[0054] Термин «алкенил» в настоящем документе обозначает прямую (т.е. линейную или неразветвленную) или разветвленную углеводородную цепь, которая содержит одну или более двойных связей. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются неразветвленными. В некоторых вариантах реализации алкенильные группы являются разветвленными.

[0055] Термин «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатический» или «гетероциклический» в настоящем документе обозначает неароматические (т.е. полностью насыщенные или частично ненасыщенные, если в них содержится одно или более ненасыщенных звеньев, но не ароматические) моноциклические или спироциклические, конденсированные или мостиковые бициклические или трициклические кольцевые системы, в которых один или более кольцевых членов представляет(-ют) собой независимо выбранный(-е) гетероатом(-ы). Бициклические гетероциклилы включают следующие комбинации моноциклических колец: моноциклический гетероарил, конденсированный с моноциклическим гетероциклилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с другим моноциклическим гетероциклилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с фенилом; моноциклический гетероциклил, конденсированный с моноциклическим карбоциклилом/циклоалкилом; и моноциклический гетероарил, конденсированный с моноциклическим карбоциклилом/циклоалкилом.

[0056] В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит атом в кольце, замещенный одной или более оксогруппами (такой как, например, группа $C=O$, группа $S=O$ или группа SO_2).

[0057] В некоторых вариантах реализации «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклоалифатическая» или «гетероциклическая» группа содержит от 3 до 14 членов в кольце, в котором один или более членов в кольце представляет(-ют) собой гетероатом(-ы), независимо выбранный(-е) из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах реализации каждое кольцо в бициклической или трициклической системе колец содержит

от 3 до 7 членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит по меньшей мере одну ненасыщенную углерод-углеродную связь. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит по меньшей мере одну ненасыщенную связь углерод-азот. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы, азота и фосфора. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, который представляет собой атом азота. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит один гетероатом, который представляет собой атом кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит два гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероцикл содержит три гетероатома, каждый из которых независимо выбран из азота и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-12-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 3-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-10-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-8-членный гетероциклил. В некоторых вариантах реализации гетероциклил представляет собой 5-или 6-членный гетероциклил. Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклилов включают пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, азетидинил, тетрагидротиофенил-1,1-диоксида и т. д.

[0058] Термин «гетероатом» обозначает одно или более из кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая, например, любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния; четвертичную форму любого основного атома азота; или атом азота в гетероциклическом кольце, который может содержать заместители, например, N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0059] Термин «ненасыщенный» в настоящем документе означает, что фрагмент содержит одно или более ненасыщенных звеньев или имеет некоторую степень ненасыщенности. Ненасыщенность представляет собой состояние, в котором не все из доступных валентных связей в соединении заняты заместителями, и, таким образом, соединение содержит двойные или тройные связи.

[0060] Термин «алкокси» или «тиоалкил» в настоящем документе относится к алкильной группе, как определено ранее, в которой один атом углерода в алкильной группе заменен на атом кислорода («алкокси») или серы («тиоалкил»), соответственно, при условии, что атомы кислорода и серы находятся между двумя атомами углерода. «Циклический алкокси» относится к моноциклическому, спироциклическому, бициклическому, мостиковому бициклическому, трициклическому или мостиковому трициклическому углеводороду, который содержит по меньшей мере одну алкоксигруппу, но не является ароматическим. Неограничивающие примеры циклических алкоксигрупп

включают тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, оксетанил, 8-оксабицикло[3.2.1]октанил и оксепанил.

[0061] Термины «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси» в настоящем документе относятся к линейному или разветвленному алкилу, алкенилу или алкокси, соответственно, которые замещены одним или более атомами галогенов. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2$ - и пергалогеналкилы, такие как $-\text{CF}_2\text{CF}_3$. Неограничивающие примеры галогеналкоксигрупп включают $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCF}_3$ и $-\text{OCF}_2$.

[0062] Термин «галоген» включает F, Cl, Br и I, т.е. фтор, хлор, бром и йод, соответственно.

[0063] Термин «аминоалкил» обозначает алкильную группу, которая замещена аминогруппой или содержит ее.

[0064] В настоящем документе «амино» относится к группе, которая представляет собой первичный, вторичный или третичный амин.

[0065] В настоящем документе «карбонильная» группа относится к $\text{C}=\text{O}$.

[0066] В настоящем документе «циано» или «нитрильная» группа относится к $-\text{C}\equiv\text{N}$.

[0067] В настоящем документе «гидрокси»-группа относится к $-\text{OH}$.

[0068] В настоящем документе «тиольная» группа относится к $-\text{SH}$.

[0069] В настоящем документе «трет-» относится к третичному.

[0070] В настоящем документе «ароматические группы» или «ароматические кольца» относятся к химическим группам, которые содержат сопряженные плоские системы колец с орбиталями делокализованных пи-электронов, состоящих из $[4n+2]$ электронов на пи-орбиталях, где n представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 6. Неограничивающие примеры ароматических групп включают арильные и гетероарильные группы.

[0071] Термин «арил», отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как «арилалкил», «арилалкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или спироциклическим, конденсированным или мостиковым бициклическим или трициклическим кольцевым системам, содержащим в целом от пяти до четырнадцати кольцевых членов, причем каждое кольцо в системе представляет собой ароматическое кольцо, содержащее только атомы углерода, где каждое кольцо в бициклической или трициклической системе колец содержит от 3 до 7 членов в кольце. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенильные (C_6) и нафтильные (C_{10}) кольца.

[0072] Термин «гетероарил», отдельно или в составе более крупного фрагмента, такого как «гетероарилалкил» или «гетероарилалкокси», относится к моноциклическим или спироциклическим, конденсированным или мостиковым бициклическим или трициклическим кольцевым системам, содержащим в целом от пяти до четырнадцати кольцевых членов, причем по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим, по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, и каждое кольцо в бициклической или трициклической кольцевой системе

содержит от 3 до 7 членов в кольце. Бициклические гетероарилы включают следующие комбинации моноциклических колец: моноциклический гетероарил, конденсированный с другим моноциклическим гетероарилом; и моноциклический гетероарил, конденсированный с фенилом. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат один гетероатом. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы содержат два гетероатома. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы представляют собой моноциклические системы колец, содержащие пять членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарильные группы представляют собой моноциклические кольцевые системы, содержащие шесть членов в кольце. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-12-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 3-8-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5-8-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации гетероарил представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. Неограничивающими примерами моноциклических гетероариллов являются пиридинил, пиримидинил, тиофенил, тиазолил, изоксазол и т.д.

[0073] В некоторых вариантах реализации гетероарил содержит атом в кольце, замещенный одной или более оксогруппами (такой как, например, группа C=O, группа S=O или группа SO₂). В качестве иллюстрации, неограничивающим примером гетероарильной группы является группа бензо[d]оксазол-2(3H)-она.

[0074] Неограничивающие примеры подходящих защитных групп для азотсодержащих групп, таких как аминоксигруппы, включают, например, трет-бутилкарбамат (Boc), бензил (Bn), тетрагидропиранил (THP), 9-флуоренилметилкарбамат (Fmoc), бензилкарбамат (Cbz), ацетамид, трифторацетамид, трифенилметиламин, бензилиденамин и п-толуолсульфонамид. Способы присоединения (способ, в общем случае называемый «введением защиты») и удаления (способ, в общем случае называемый «снятием защиты») указанных групп, защищающих амины, хорошо известны в данной области техники и доступны, например, в P. J. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme, 1994, содержание которой включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки, и в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^e издание (John Wiley & Sons, Нью-Йорк, 1999) и 4^e издание (John Wiley & Sons, Нью-Джерси, 2014).

[0075] Неограничивающие примеры подходящих растворителей, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, воду, метанол (MeOH), этанол (EtOH), дихлорметан или «метиленхлорид» (CH₂Cl₂), толуол, ацетонитрил (MeCN), диметилформамид (DMF), диметилсульфоксид (DMSO), метилацетат (MeOAc), этилацетат (EtOAc), гептан, изопропилацетат (IPAc), трет-бутилацетат (*t*-BuOAc), изопропиловый спирт (IPA), тетрагидрофуран (THF), 2-

метилтетрагидрофуран (2-Ме-ТГФ), метилэтилкетон (МЭК), *трет*-бутанол, диэтиловый эфир (Et₂O), метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), 1,4-диоксан и *N*-метилпирролидон (NMP).

[0076] Неограничивающие примеры подходящих оснований, которые можно применять согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются указанными, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), трет-бутоксид калия (KOtBu), карбонат калия (K₂CO₃), *N*-метилморфолин (NMM), триэтиламин (Et₃N; ТЭА), диизопропилэтиламин (*i*-Pr₂EtN; DIPEA), пиридин, гидроксид калия (KOH), гидроксид натрия (NaOH), гидроксид лития (LiOH) и метоксид натрия (NaOMe; NaOCH₃).

[0077] Настоящее изобретение включает некоторые по существу кристаллические твердые формы соединений по настоящему изобретению. В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «кристаллическая форма» и «форма» относятся к кристаллической структуре (или полиморфу), имеющей конкретную конфигурацию упаковки молекул в кристаллической решетке. Кристаллические формы могут быть идентифицированы и выделены среди остальных одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию на монокристалле, твердотельный ядерный магнитный резонанс (тТЯМР), дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). Соответственно, в настоящем документе термин «кристаллическая форма [X] соединения [Y]» относится к уникальной кристаллической форме, которая может быть идентифицирована и выделена среди остальных кристаллических форм соединения [Y] одним или более описательными способами, включая, например, рентгеновскую порошковую дифракцию (XRPD), рентгеновскую дифракцию на монокристалле, тТЯМР, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), инфракрасное облучение (ИК) и/или термогравиметрический анализ (ТГА). В некоторых вариантах реализации новая кристаллическая форма [X] соединения [Y] характеризуются рентгеновской порошковой дифрактограммой, имеющей один или более сигналов при одном или более указанных значениях два-тета ($^{\circ}2\theta$).

[0078] В настоящем документе термин «тТЯМР» относится к аналитическому описательному способу твердотельного ядерного магнитного резонанса. Спектры тТЯМР могут быть получены в условиях, соответствующих или не соответствующих условиям окружающей среды, (например, при 275 К) для любого изотопа с магнитной активностью, присутствующего в образце. Распространенные примеры активных изотопов для низкомолекулярных активных фармацевтических ингредиентов включают ¹H, ²H, ¹³C, ¹⁹F, ³¹P, ¹⁵N, ¹⁴N, ³⁵Cl, ¹¹B, ⁷Li, ¹⁷O, ²³Na, ⁷⁹Br и ¹⁹⁵Pt.

[0079] В настоящем документе термин «XRPD» относится к аналитическому описательному способу рентгеновской порошковой дифракции. Дифрактограммы XRPD могут быть получены в условиях окружающей среды при помощи дифрактометра с использованием геометрии пропускания или отражения.

[0080] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма», «дифрактограмма рентгеновской порошковой дифракции» и «дифрактограмма XRPD» относятся к экспериментально полученному графику зависимости интенсивности сигналов (отложена по оси ординат) от положений сигналов (отложены по оси абсцисс). В случае аморфного материала рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более широких сигналов; а в случае кристаллического материала рентгеновская порошковая дифрактограмма может включать один или более сигналов, каждый из которых характеризуется угловым положением, измеренным в градусах 2θ ($^{\circ}2\theta$), отложенных по оси абсцисс на рентгеновской порошковой дифрактограмме, которые могут быть обозначены как «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета ...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...».

[0081] «Сигнал» или «пик» в настоящем документе относится к точке на дифрактограмме XRPD или на спектре тТЯМР, для которой интенсивность, измеренная в импульсах, находится в локальном максимуме. Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что один или более сигналов (или пиков) на дифрактограмме XRPD могут перекрываться и могут быть, например, не видны невооруженным глазом. И действительно, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что некоторые принятые в данной области техники способы позволяют определять и подходят для определения возможного наличия сигнала на дифрактограмме, например, уточнение по методу Ритвельда.

[0082] В настоящем документе «сигнал при ... градусов два-тета», «сигнал(-ы) с величиной(-ами) два-тета...» и/или «сигнал(-ы) по меньшей мере при ... значении(-ях) два-тета, выбранном(-ых) из ...» относятся к положениям пиков рентгеновского отражения при измерении и изучении в экспериментах рентгеновской порошковой дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0083] Сходимость угловых положений находится в диапазоне $\pm 0,2^{\circ}2\theta$, т.е. угловое положение может соответствовать приведенному угловому положению $+0,2$ градуса два-тета, угловому положению $-0,2$ градуса два-тета или любому значению между двумя указанными предельными значениями (угловое положение $+0,2$ градуса два-тета и угловое положение $-0,2$ градуса два-тета).

[0084] В настоящем документе используемые взаимозаменяемо термины «интенсивности сигналов» и «интенсивности пиков» относятся к относительной интенсивности сигналов для данной рентгеновской порошковой дифрактограммы. Факторы, которые могут влиять на относительные интенсивности сигнала или пика, включают толщину образца и предпочтительную ориентацию (например, кристаллические частицы не распределены произвольным образом).

[0085] Термины «рентгеновская порошковая дифрактограмма с сигналом при ... значениях угла два-тета» и «рентгеновская порошковая дифрактограмма, содержащая сигнал при ... значениях два-тета» используются взаимозаменяемо в настоящем документе и относятся к XRPD-дифрактограмме, которая содержит положения отражения

рентгеновского излучения при измерении и изучении в экспериментах рентгеновской порошковой дифракции ($^{\circ}2\theta$).

[0086] В настоящем документе рентгеновская порошковая дифрактограмма является «по существу схожей с изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух дифрактограммах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигналов на XRPD-дифрактограммах, даже для одной кристаллической формы. Таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что положения сигналов на XRPD-дифрактограммах (в градусах два-тета ($^{\circ}2\theta$), упоминаемых в настоящем документе) в общем означают, что заявленное значение находится в пределах $\pm 0,2$ градуса 2θ от заявленного значения, т.е. принятой в данной области техники погрешности.

[0087] В настоящем документе спектр тТЯМР является «по существу схожим с изображенным на [конкретной] фигуре», если на двух спектрах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% сигналов. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений сигналов на спектрах тТЯМР, даже для одной кристаллической формы. Таким образом, специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что положения сигналов на спектрах тТЯМР (в м.д.), на которые ссылаются в настоящем документе, в общем означают, что заявленное значение находится в пределах $\pm 0,2$ м.д. от заявленного значения, т.е. принятой в данной области техники погрешности.

[0088] В настоящем документе термин «ДСК» относится к аналитическому способу дифференциальной сканирующей калориметрии. Кривая ДСК является «по существу схожей с изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух кривых перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% отличительных признаков. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или положений пиков (например, эндотермических или экзотермических) на кривых ДСК, даже для одной твердой формы.

[0089] В настоящем документе термин «ТГА» относится к аналитическому способу термического гравиметрического (или термогравиметрического) анализа. Термограмма ТГА является «по существу схожей с изображенной на [конкретной] фигуре», если на двух термограммах перекрывается по меньшей мере 90%, как, например, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% отличительных признаков. При определении «значительного сходства» специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что может иметь место вариация интенсивностей и/или

положений пиков (например, пика разложения) на термограммах ТГА, даже для одной твердой формы.

[0090] Используемый в данном документе термин «по существу кристаллический» относится к твердому материалу, содержащему небольшое количество аморфных молекул или не содержащему их. Например, по существу кристаллические материалы содержат менее 15% аморфных молекул (например, менее 10% аморфных молекул, менее 5% аморфных молекул или менее 2% аморфных молекул). Также следует отметить, что термин «по существу кристаллический» включает дескриптор «кристаллический», который относится к материалам, которые на 100% находятся в кристаллической форме.

[0091] В настоящем документе кристаллическая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 90% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце при определении способом в соответствии с уровнем техники, таким как, например, количественная XRPD. В некоторых вариантах реализации твердая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 95% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце. В некоторых вариантах реализации твердая форма является «по существу чистой», если в пересчете на массу ее количество составляет 99% или более от суммарного количества всех твердых форм в образце.

[0092] В изобретение включены фармацевтические приемлемые соли описанных соединений. Соль соединения образуется на основе кислоты и основной группы соединения, такой как функциональная аминогруппа, или основания и кислотной группы соединения, такой как функциональная карбоксильная группа.

[0093] Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе относится к компоненту, который в рамках обоснованного медицинского суждения подходит для применения в контакте с тканями человека и других млекопитающих, не вызывая избыточную токсичность, раздражение, аллергический ответ и т.д., и имеет при этом приемлемое отношение польза/риск. «Фармацевтически приемлемая соль» обозначает любую нетоксичную соль, которая при введении потребителю может обеспечивать, либо напрямую, либо косвенно, соединение согласно настоящему изобретению. Подходящие фармацевтически приемлемые соли представляют собой, например, соли, описанные в S. M. Berge, *et al. J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19.

[0094] Кислоты, традиционно применяемые для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты, такие как сероводородная кислота, хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, йодоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, а также органические кислоты, такие как пара-толуолсульфо кислота, салициловая кислота, винная кислота, дивинная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, бензолсульфо кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, муравьиная кислота, глутаминовая кислота, метансульфо кислота, этансульфо кислота, бензолсульфо кислота, молочная кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфо кислота, угольная кислота, янтарная

кислота, лимонная кислота, бензойная кислота и уксусная кислота, а также родственные неорганические и органические кислоты. Указанные фармацевтически приемлемые соли, таким образом, включают сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, хлорид, бромид, йодид, ацетат, пропионат, деканоат, каприлат, акрилат, формиат, изобутират, капрат, гептаноат, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себакат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, динитробензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, терефталат, сульфонат, ксилосульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат, β -гидроксibuтират, гликолят, малеат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталин-1-сульфонат, нафталин-2-сульфонат, манделат и другие соли. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают соли, полученные с использованием минеральных кислот, таких как хлороводородная кислота и бромоводородная кислота, и соли, полученные с использованием органических кислот, таких как малеиновая кислота.

[0095] Фармацевтически приемлемые соли, полученные с использованием надлежащих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В настоящем изобретении также рассматривается получение четвертичных оснований на основе любых основных азотсодержащих групп в соединениях, описанных в настоящем документе. Подходящие неограничивающие примеры солей щелочных и щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция и магния. Дополнительные неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли с катионами аммония, четвертичного аммония и амина, полученные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Другие подходящие неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей включают безилат и соли глюкозамина.

[0096] Термины «пациент» и «субъект» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к животному, включая человека.

[0097] Термины «эффективная доза» и «эффективное количество» используются в настоящем документе взаимозаменяемо и относятся к такому количеству соединения, которое обеспечивает желаемый эффект, для которого его и вводят (например, облегчение симптома FSGS и/или NDKD, снижение тяжести FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD и/или ослабление прогрессирования FSGS и/или NDKD или симптома FSGS и/или NDKD). Точное количество эффективной дозы может зависеть от задачи лечения и может быть установлено специалистом в данной области техники известными способами (см., например, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

[0098] В настоящем документе термин «лечение» и его однокоренные производные относятся к замедлению или прекращению прогрессирования заболевания. «Лечение» и его однокоренные производные в настоящем документе включают, но не ограничиваются

указанными, следующее: полную или частичную ремиссию, снижение риска почечной недостаточности (например, ESRD) и связанных с заболеванием осложнений (например, отека, восприимчивости к инфекциям или тромбоэмболических событий). Облегчение или снижение тяжести любого из указанных симптомов может быть легко определено согласно способам и методикам, известным в данной области техники, или тем, что будут разработаны в будущем.

[0099] Термины «приблизительно» и «примерно» при использовании в отношении доз, количеств или процента по массе ингредиентов композиции или лекарственной формы включают значение указанной дозы, количества или процента по массе, или диапазон доз, количеств или процентов по массе, которые устанавливаются специалистом средней квалификации в данной области техники для обеспечения фармакологического эффекта, эквивалентного эффекту, получаемому при указанных дозе, количестве или проценте по массе. Термины «приблизительно» и «примерно» могут означать допустимую ошибку для конкретного значения, определяемую специалистом в данной области техники, что частично зависит от того, как эти значения измеряют или определяют. В некоторых вариантах осуществления «приблизительно» и «примерно» означают в пределах 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или 0,5% от заданного значения или диапазона. Используемый в данном документе символ «~», находящийся непосредственно перед числовым значением, имеет такое же значение, что и термины «приблизительно» и «примерно».

[00100] По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений можно вводить один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки, например, для лечения FSGS. В некоторых вариантах реализации соединения формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b** выбраны из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят один раз в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят один раз

в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят два раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят три раза в сутки.

[00101] В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг или от 5 мг до 1000 мг по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки. В некоторых вариантах реализации от 2 мг до 1500 мг или от 5 мг до 1000 мг по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированного производного указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений, вводят один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

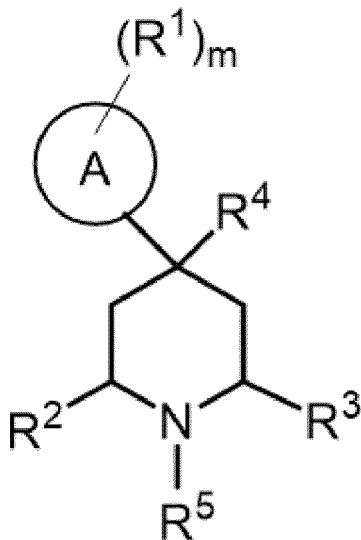
[00102] Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что если описано количество соединения, то соответствующее количество соединения в виде фармацевтически приемлемой соли эквивалентно концентрации свободного основания соединения. Количества соединений, фармацевтически приемлемых солей, сольватов и дейтерированных производных, описанных в настоящем документе,

приведены в пересчете на форму свободного основания рассматриваемого соединения. Например, «1000 мг по меньшей мере одного соединения или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формулы I и их фармацевтически приемлемых солей» включает 1000 мг соединения формулы I и такую концентрацию фармацевтически приемлемой соли соединений формулы I, которая эквивалентна 1000 мг соединения формулы I.

[00103] В настоящем документе термин «условия окружающей среды» обозначает комнатную температуру, условия на открытом воздухе и условия неконтролируемой влажности.

2. Соединения и композиции

[00104] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представляют собой соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула Ia

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо A выбрано из C₆ арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -OH, =O, циано, фенила, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, C₃-C₆ карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп -C(=O)N(R^c)₂ и -SO₂R^c, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₄ алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C₁-C₆ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂ и C₁-C₄ алкоксигрупп;

C₁-C₆ алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, циано и галогеновых групп;

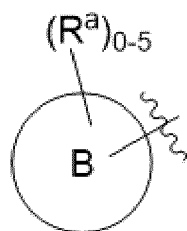
C_3 - C_6 карбоцикл в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$; или

где две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклическое, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, $-OH$ и C_1-C_4 алкила;

R^2 выбран из циано, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2-C_6 алкенила и



, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3-C_6 карбоцикла, 5-10-членного гетероцикла, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3-C_{12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероцикла (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 -

C_6 карбоциклических групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклических групп; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного $-OH$), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного $-OH$ или $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1 - C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо

выбранное из 1, 2, 3 и 4.

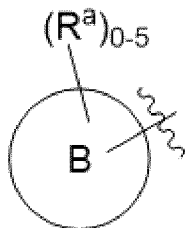
[00105] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R⁴** представляет собой -ОН; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00106] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **m** представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2, и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **m** равен 0; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **m** равен 1; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00107] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** представляет собой фенил, тиофенил или пиридинил; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** представляет собой фенил; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** представляет собой тиофенил; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** представляет собой пиридинил; и все другие

переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

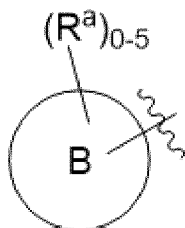
[00108] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R²** выбран из C₁-C₄



алкила и групп , где:

C₁-C₄ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₂ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членных гетероарильных группы; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из вышеуказанных вариантов реализации.

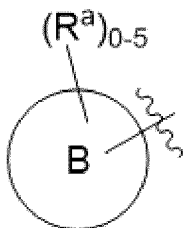
[00109] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R²** выбран из C₁-C₂



алкила и групп , где:

C₁-C₂ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH и 5-6-членных гетероциклильных групп; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00110] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R²** выбран из -CH₃



и групп ; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

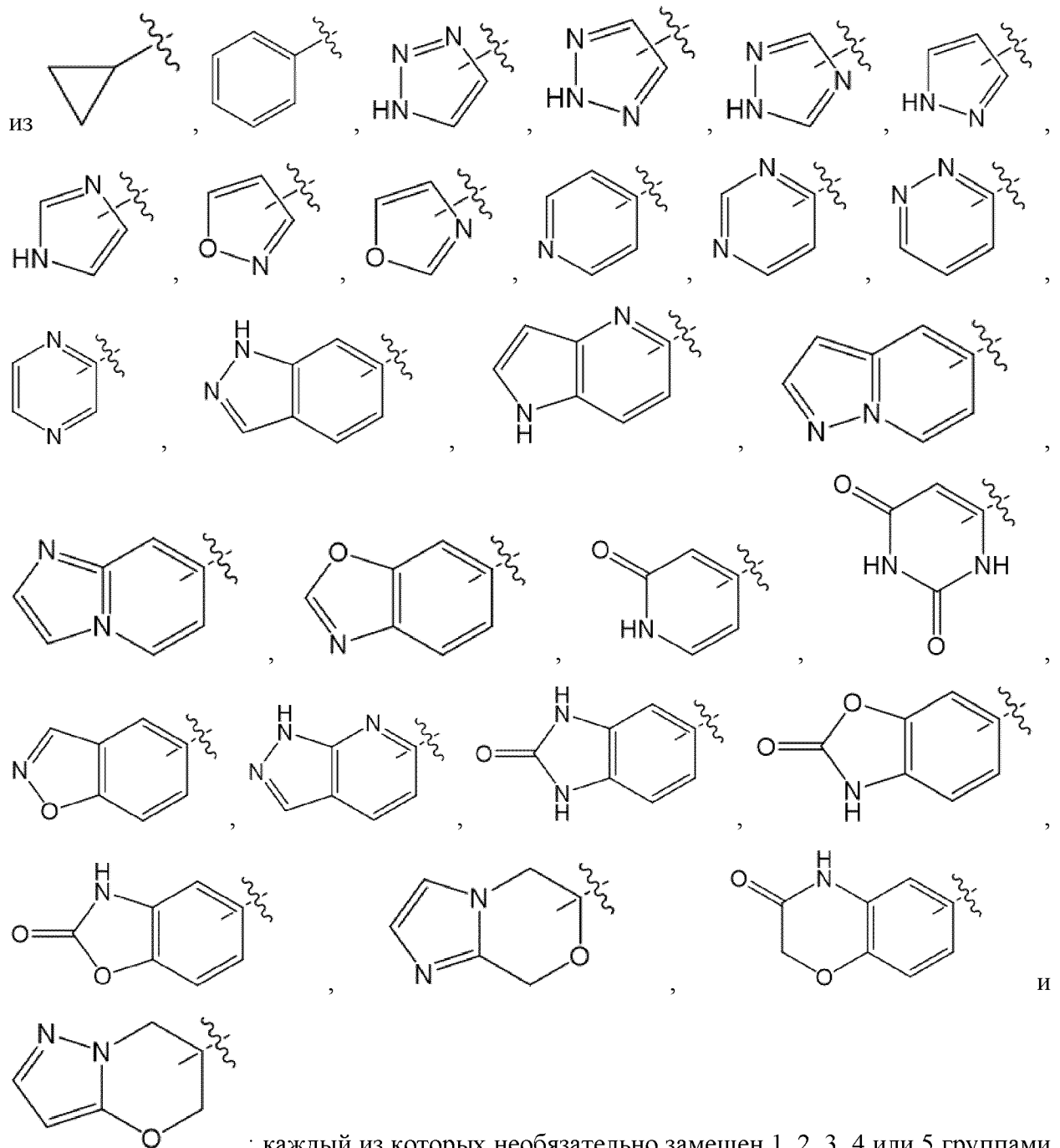
[00111] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R²** выбран из -CH₃, -CH₂OH и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00112] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-членных гетероарильных групп, каждая из которых необязательно замещена 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

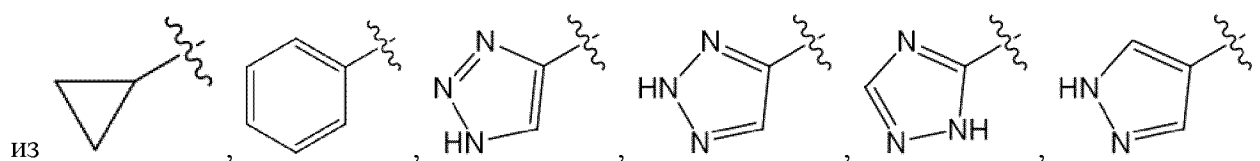
[00113] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

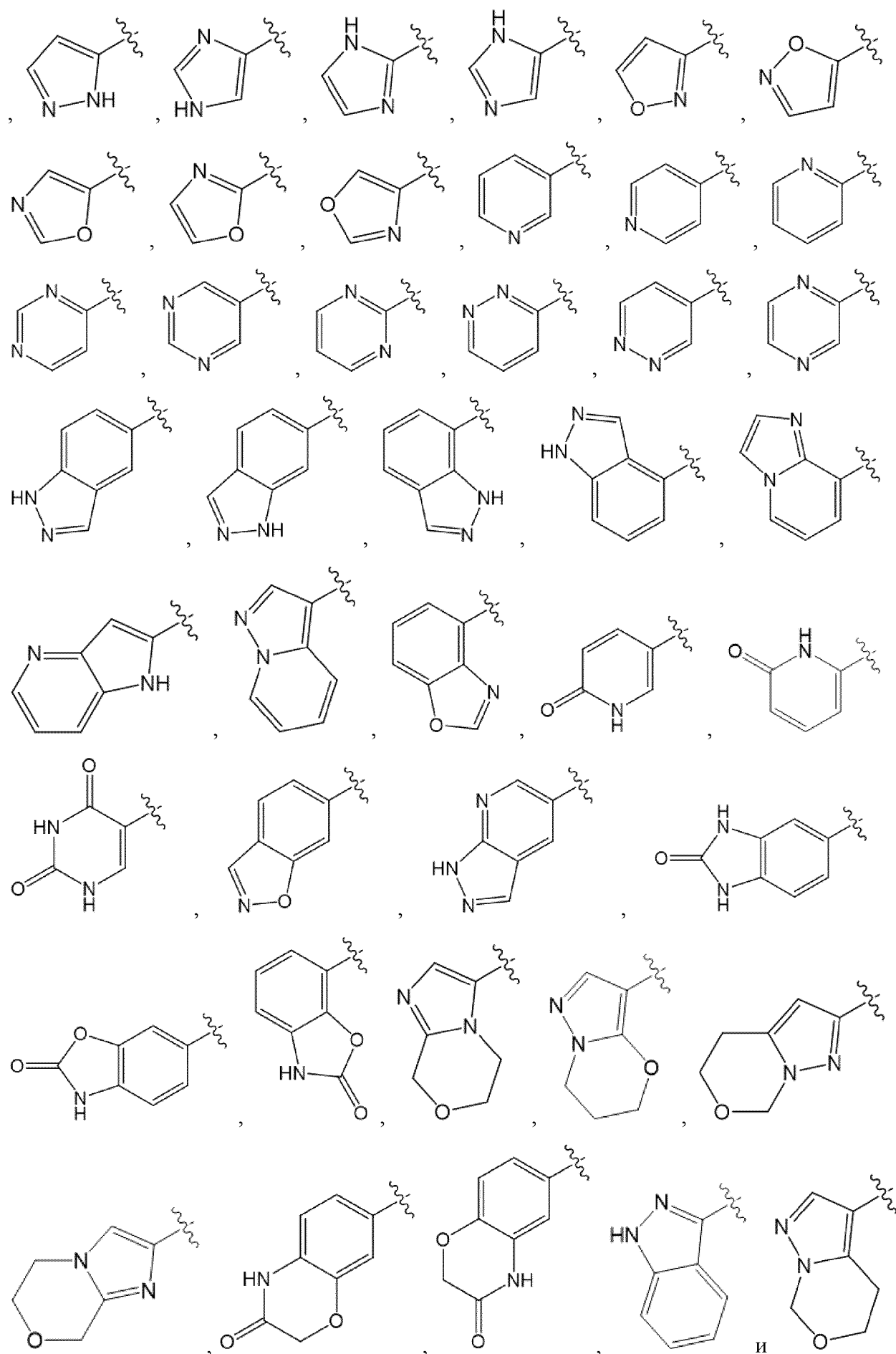
[00114] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00115] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо В** выбрано



[00116] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо В** выбрано

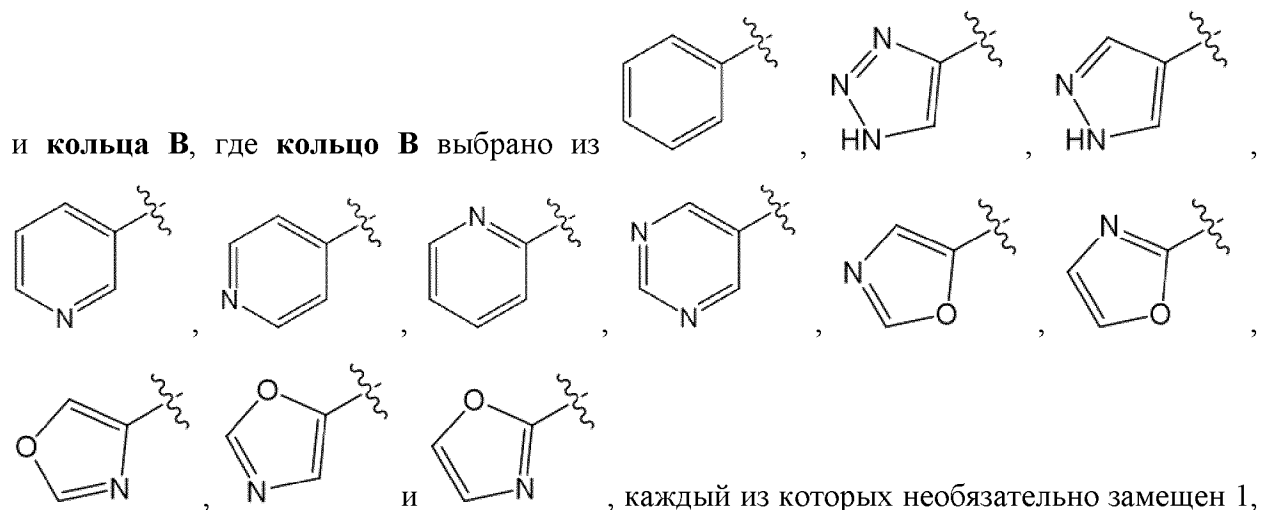




переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

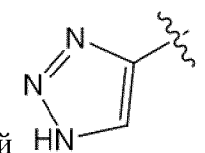
[00117] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R²** выбран из -CH₃

и кольца **B**, где кольцо **B** выбрано из



каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов

реализации. В некоторых вариантах реализации кольцо **B** представляет собой



, который необязательно замещен 1 группой **R^a**.

[00118] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R³** выбран из C₁-C₄ алкила, -C(=O)O(C₁-C₂алкила), C₃-C₆ циклоалкила и 5-10-членных гетероциклических групп, где:

C₁-C₄ алкил в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₂ алкоксигрупп; и

каждый C₃-C₆ циклоалкил и 5-10-членный гетероциклический в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, C₁-C₂ алкила и C₁-C₂ алкоксигрупп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00119] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R³** выбран из C₁-C₂ алкила, -C(=O)O(C₁-C₂алкила), циклопропила, циклобутила и 5-6-членных

гетероциклических групп, где:

C_1-C_2 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, -ОН и C_1-C_2 алкоксигрупп; и

каждый циклопропил, циклобутил и 5-6-членный гетероциклический в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl, Br, циано, -ОН, C_1-C_2 алкила и C_1-C_2 алкоксигрупп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00120] В некоторых вариантах реализации в соединении по данному изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3 выбран из $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, циклопропил, дифторциклопропила и тетрагидро-2Н-пиридила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00121] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-CH_3$; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00122] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^1 в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1-C_4 алкила, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и $-SO_2(R^c)$, и C_3-C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкильных групп;

C_1-C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1-C_2 алкоксигрупп;

C_1-C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3-C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1-C_2 алкоксигрупп; или

где две группы R^1 вместе с атомами кольца А, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклическое, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклический, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C_1-C_4 алкила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00123] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему

изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)N(**R^c**)₂ и C₃-C₆ циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₂ алкильных групп;

C₁-C₄ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₂ алкоксигрупп;

C₁-C₄ алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C₃-C₆ циклоалкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₂ алкоксигрупп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00124] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси и C₃-C₆ циклоалкила; где:

C₁-C₄ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₂ алкокси;

C₁-C₄ алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C₃-C₆ циклоалкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C₁-C₂ алкокси;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00125] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄ алкила и C₃-C₆ циклоалкила, где:

C₁-C₄ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C₃-C₆ циклоалкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00126] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)N(**R^c**)₂ и C₃-C₆

циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00127] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; где:

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00128] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00129] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^1 в каждом случае независимо выбран из Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, дифторциклобутила и циклогексила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00130] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему

изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, -CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -C(=O)N(CH₃)₂ и циклопропила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00131] В некоторых вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **R¹** в каждом случае представляет собой Cl; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00132] В некоторых вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению **R¹** в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила; где:

C₁-C₄ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00133] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, -ОН и C₁-C₂ алкила; где:

C₁-C₂ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и -ОН;

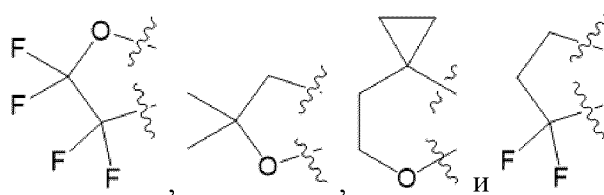
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00134] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из F, -ОН, -CH₃, -CHF₂ и -CH₂ОН; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00135] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R¹** в каждом случае независимо выбран из -SO₂(**R^c**), где **R^c** выбран из водорода и C₁-C₂ алкильных групп; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации **R^c** выбран из C₁-C₂ алкильных групп. В некоторых вариантах реализации **R^c** выбран из C₁ алкильных групп. В некоторых вариантах реализации **R^c** представляет собой -CH₃.

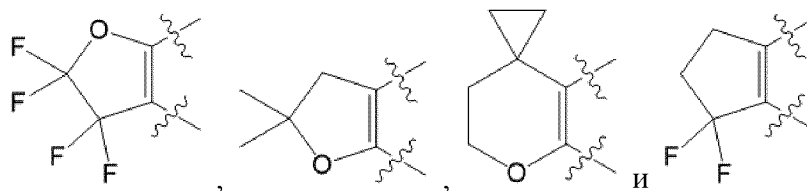
[00136] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, причем каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН, и C_1 - C_4 алкила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00137] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли две группы R^1



вместе образуют группу, выбранную из , , и ; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00138] В некоторых вариантах реализации в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют



группу, выбранную из , , и ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00139] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_4]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероцикла, фенила и 5-8-членного гетероарила, где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкила;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероцикл, фенил и 5-8-членный

гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутила; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00140] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила; где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, циклопропила и циклобутила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$, при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$, циклопропила и циклобутила, причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; причем:

$-CH_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00141] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членного гетероарила, где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

каждый q и r представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00142] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (циклопропила), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (циклопропила), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазинила, тетрагидро-2H-пиридила, метилпиразолила, пиридидила и тетрагидротиофенил-1,1-диоксида; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00143] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^a в каждом случае независимо выбран из $-CH_3$ и $-(CH_2)_2SO_2CH_3$; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00144] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^5 выбран из водорода и C_1 - C_4 алкила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

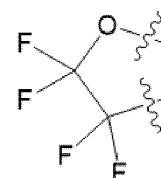
[00145] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^5 выбран из водорода, метила и пропила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются

такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

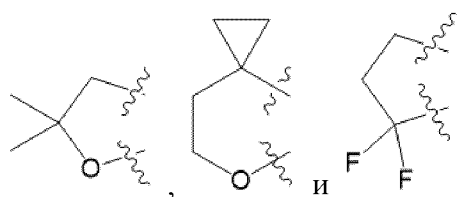
[00146] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R⁵** представляет собой водород, и **R¹** в каждом случае независимо выбран из $-\text{SO}_2(\text{R}^c)$, где **R^c** выбран из водорода и C₁-C₂ алкильных групп; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации **R^c** выбран из C₁-C₂ алкильных групп. В некоторых вариантах реализации **R^c** выбран из C₁ алкильных групп. В некоторых вариантах реализации **R^c** представляет собой $-\text{CH}_3$.

[00147] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R⁵** представляет собой водород, и две группы **R¹** вместе с атомами **кольца A**, соединяющими их, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, где каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, $-\text{OH}$, и C₁-C₄ алкила; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00148] В некоторых вариантах реализации в соединении по настоящему изобретению (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R⁵** представляет

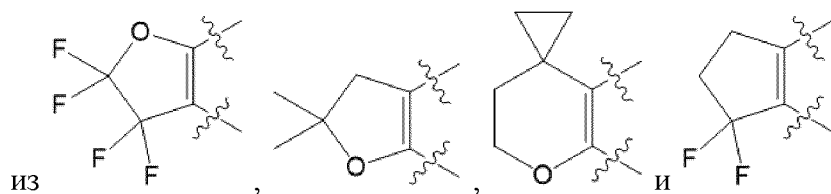


собой водород, и две группы **R¹** вместе образуют группу, выбранную из



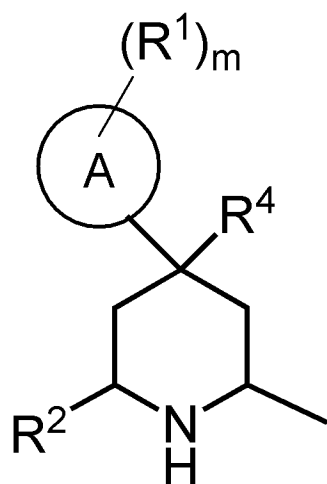
; и все другие переменные, не определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения (т. е. в соединении любой из формул **I**, **Ia**, **Ib** и **Ic**) или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **R⁵** представляет собой водород, и две группы **R¹** вместе с атомами **кольца A**, соединяющими их, образуют группу, выбранную

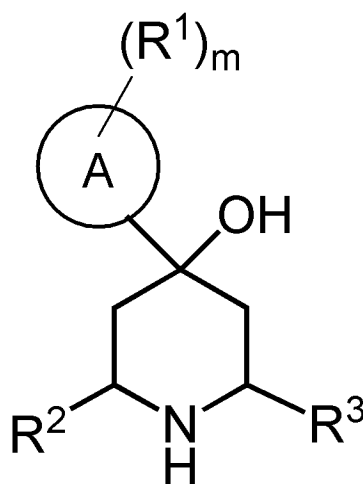


определенные в данном случае конкретно, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

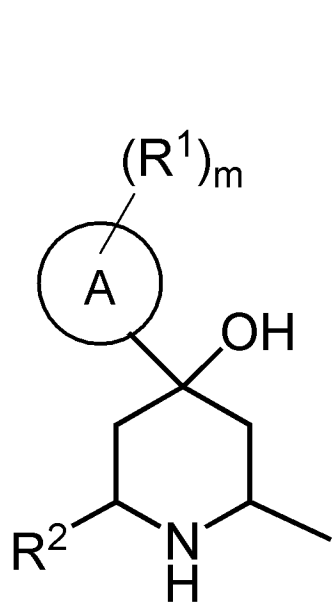
[00150] В некоторых вариантах реализации соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены одной из следующих структурных формул:



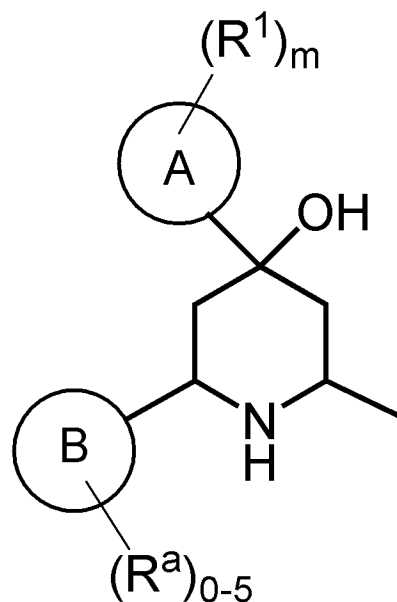
Формула Ic-1



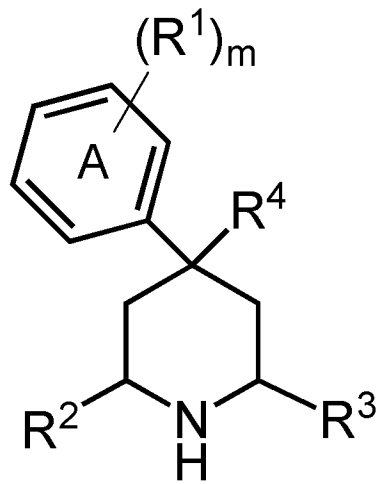
Формула Ic-2



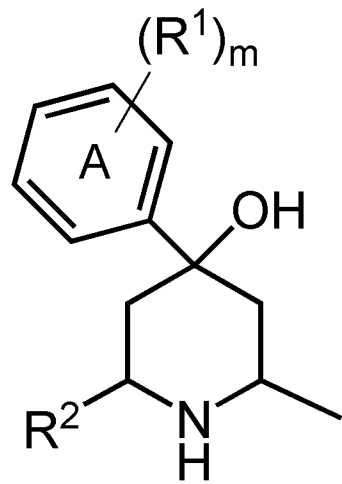
Формула Ic-3



Формула Ic-4



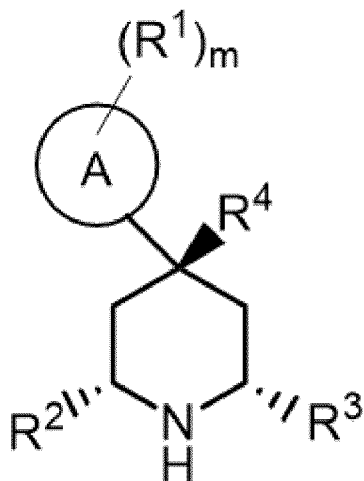
Формула Ic-5



Формула Ic-6

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеуказанных соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации формул Ic-1 - Ic-6 исключены соединение I296 и соединение 43a.

[00151] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению представлены следующей структурной формулой:



Формула II

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -OH, =O, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила и групп $-C(=O)N(R^c)_2$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;
4-6-членный гетероцикл в R^1 содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

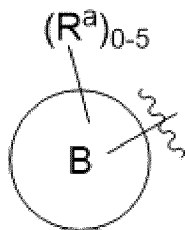
C_1 - C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-OH$, циано и галогеновых групп;

C_3 - C_6 карбоцикл в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;
и

фенил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^2 выбран из циано, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2 - C_6 алкинила и



, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3 - C_6 карбоцикла, 5-10-членного гетероцикла, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкенила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3 - C_{12} карбоцикла, 3-12-членного гетероцикла, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероцикла (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-$

$S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6 \text{ арила})$ (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклических групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклический, 3-12-членный гетероциклический, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклического и C_3 - C_6 карбоциклических групп; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклического, 3-12-членного гетероциклического, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклический, 3-12-членный гетероциклический, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного $-OH$), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного $-OH$ или $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо

выбранное из 1, 2, 3 и 4.

В некоторых вариантах реализации соединения I296 и соединение 43a исключены из формулы II.

[00152] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^4 представляет собой -ОН; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

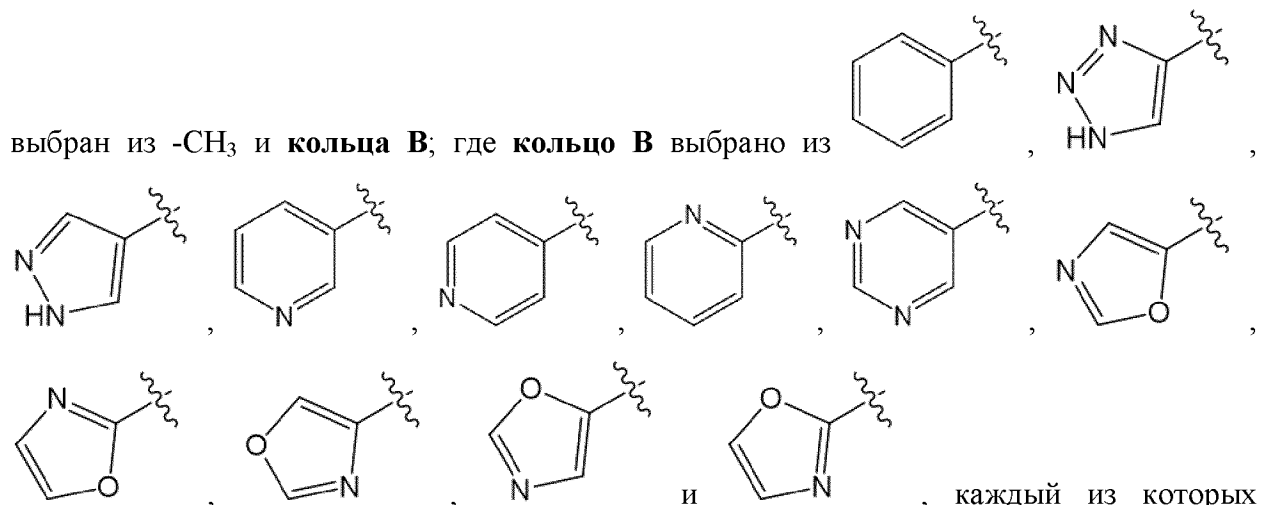
[00153] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00154] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** представляет собой фенил, тиофенил или пиридинил; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00155] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3 выбран из C_{1-4} алкильных групп; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00156] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3

выбран из $-CH_3$ и **кольца В**; где **кольцо В** выбрано из

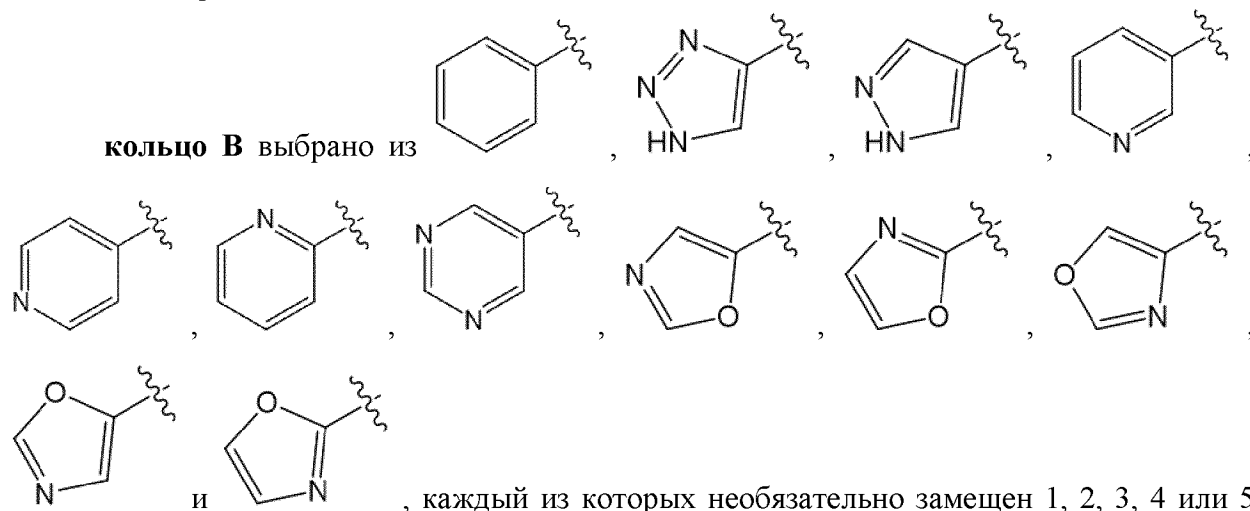


необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации.

[00157] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы II или его

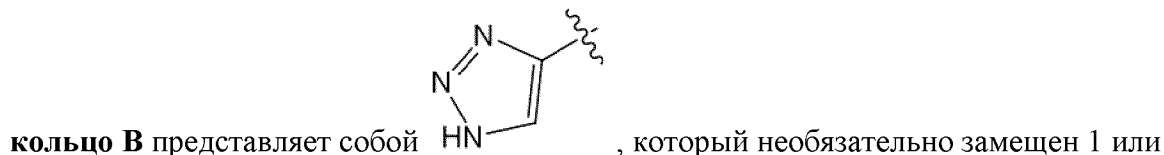
таутимере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-CH_3$; и

R^2 выбран из $-CH_3$ и **кольца В**, где:



[00158] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы **II** или его таутимере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли R^3 представляет собой $-CH_3$; и

R^2 выбран из $-CH_3$ и **кольца В**, где:



[00159] В некоторых вариантах реализации в соединении формулы **II** или его таутимере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли **кольцо А** выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R^1 в каждом случае независимо выбран из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_3 циклоалкила и групп $-C(=O)N(R^c)_2$, где:

C_1 - C_4 алкильные и C_{1-4} алкоксигруппы необязательно замещены 1-3 группами, выбранными из галогенов; и

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_{1-4} алкильных групп;

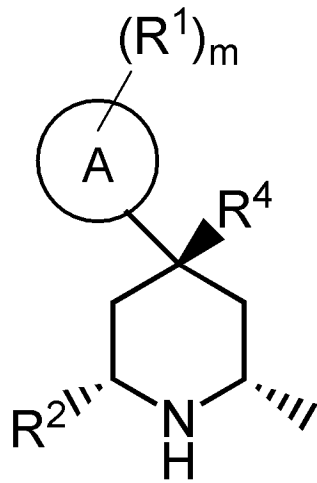
R^2 выбран из C_{1-4} алкильных и 5-членных гетероарильных групп, где 5-членные гетероарильные группы необязательно замещены 1-2 C_{1-4} алкильными группами, необязательно замещенными группой $-S(=O)_2CH_3$; и

R^3 выбран из C_{1-4} алкильных групп; и

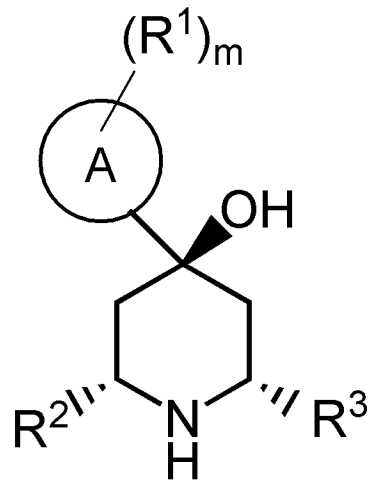
m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2.

[00160] В некоторых вариантах реализации соединение формулы **II** или его

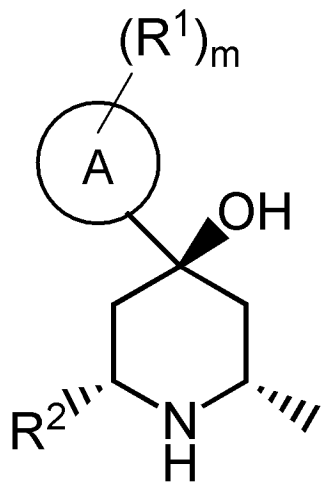
таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль представлены одной из следующих структурных формул:



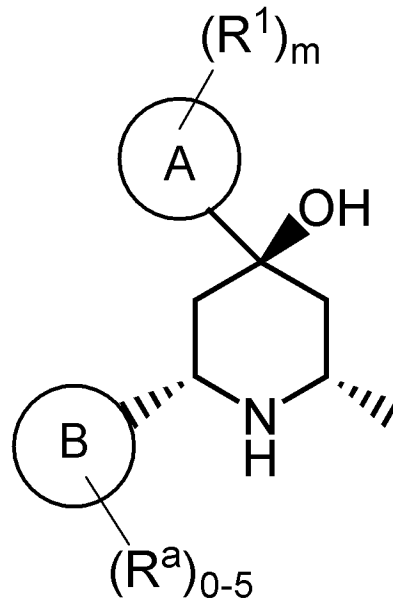
Формула II-1



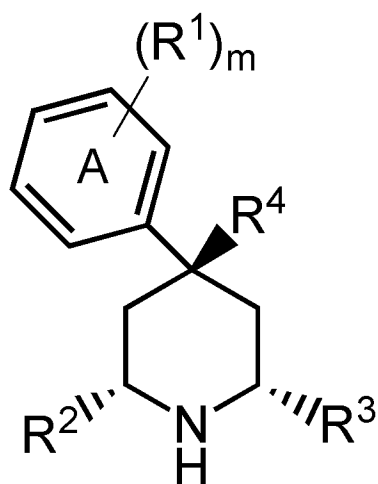
Формула II-2



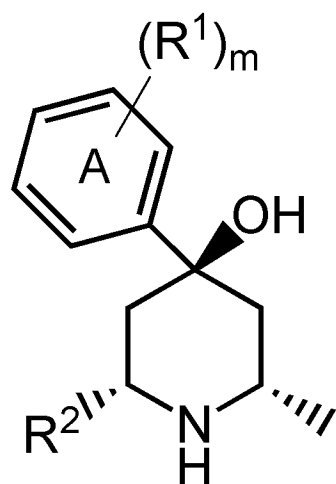
Формула II-3



Формула II-4



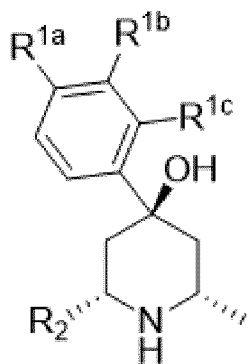
Формула II-5



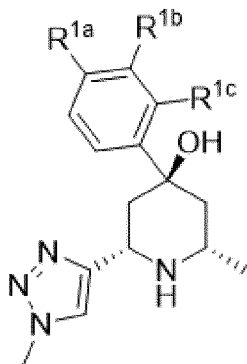
Формула II-6

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера, или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеуказанных соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном случае, являются такими, как определено в любом из предыдущих вариантов реализации. В некоторых вариантах реализации формул II-1 - II-6 исключены соединения I296 и соединение 43a.

[00161] В некоторых вариантах реализации соединения формулы II-6 выбраны из соединений формулы II-6a и формулы II-6b:



II-6a





II-6b

где R^{1a} и R^{1b} независимо выбраны из галогена, H, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

R^{1c} выбран из галогена, H, CH_3 , -OH и CH_2OH ; и

где R_2 в формуле II-6a является таким, как определено для формулы II.

[00162] В некоторых вариантах реализации по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению выбраны из соединений 1-29, изображенных в таблице 1, соединений I5-I295, изображенных в таблице 2, соединений 30-44 и изображенных в таблице 3, и соединений 45-68, изображенных в таблице 4, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений. Волнистая линия в соединении, изображенном в

любой из таблиц 1-4 (т. е. ) изображает связь между двумя атомами и указывает на положение со смешанной стереохимией для совокупности молекул, такой как рацемическая смесь, цис-/транс-изомеры или (*E*)-/(*Z*)-изомеры. Подобным образом, прямая линия (т. е. )



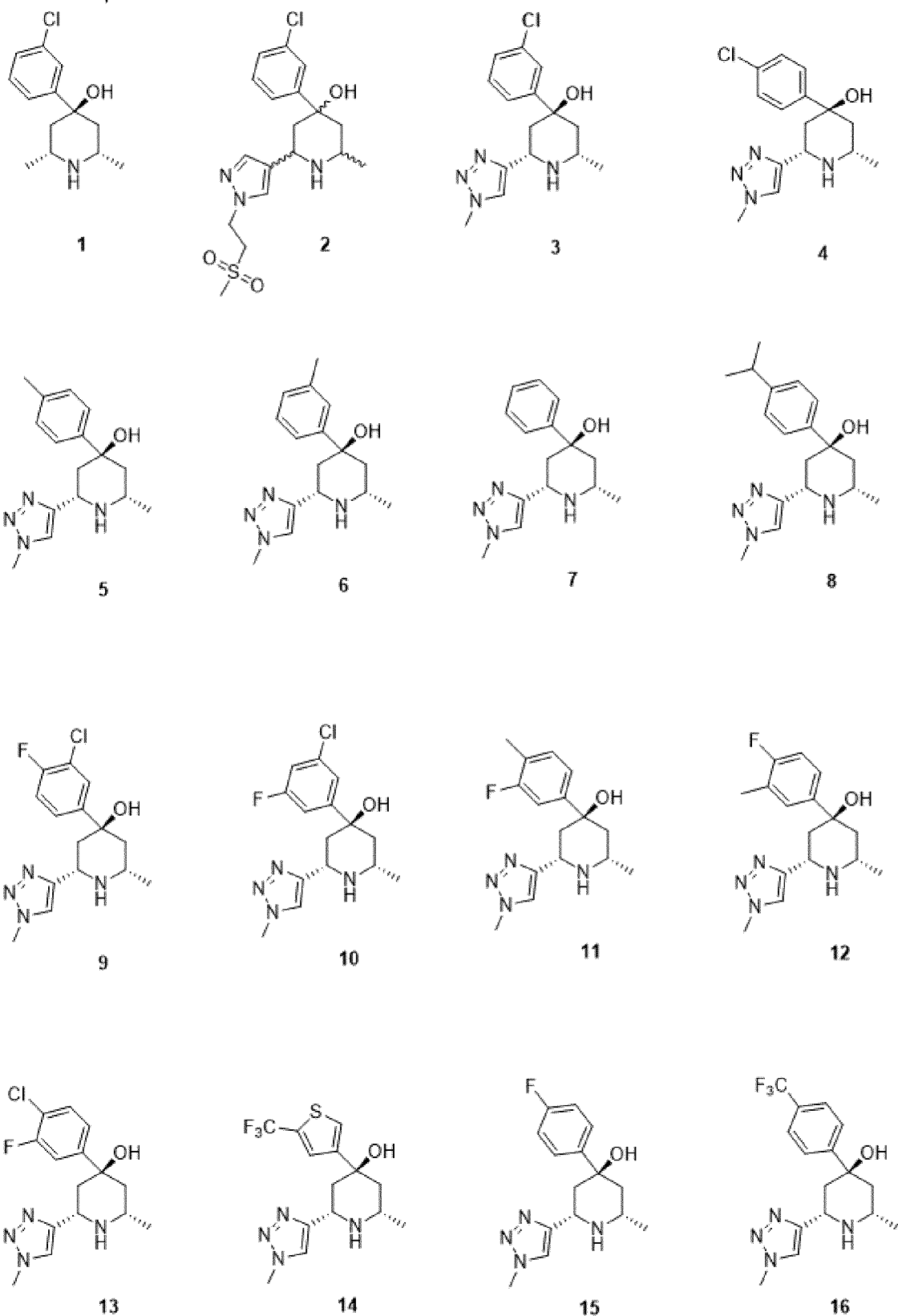
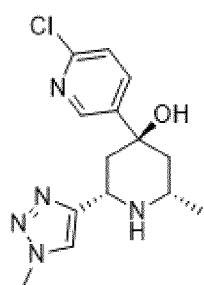
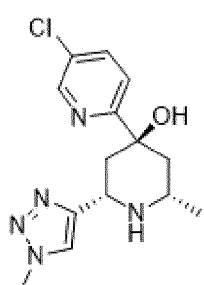
), исходящая из хирального центра (например,  и , где R^W , R^X , R^Y и R^Z являются различными) в соединении, изображенном в таблице 2, представляет положение со смешанной стереохимией для совокупности молекул.

Таблица 1. Соединения 1-29

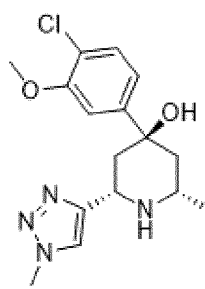




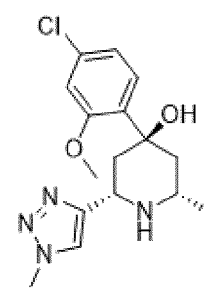
17



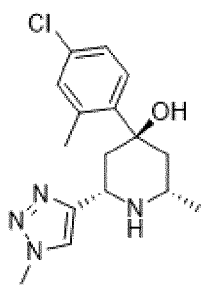
18



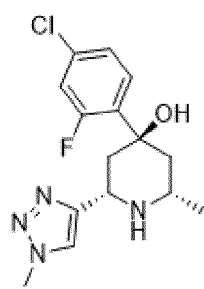
19



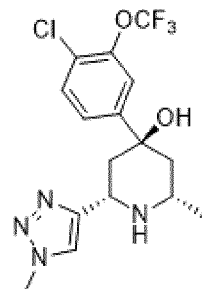
20



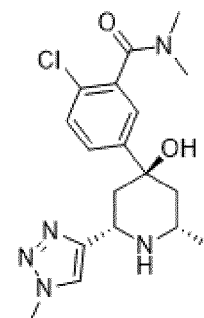
21



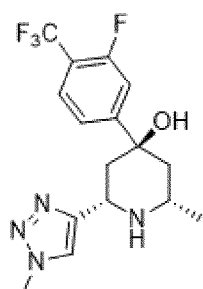
22



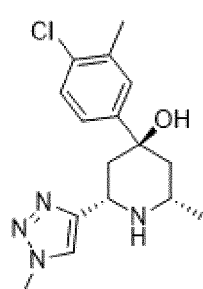
23



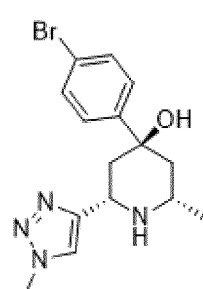
24



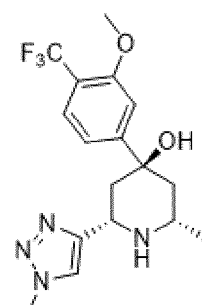
25



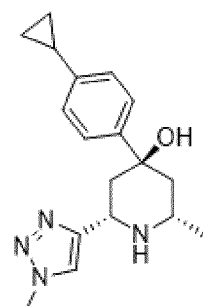
26



27

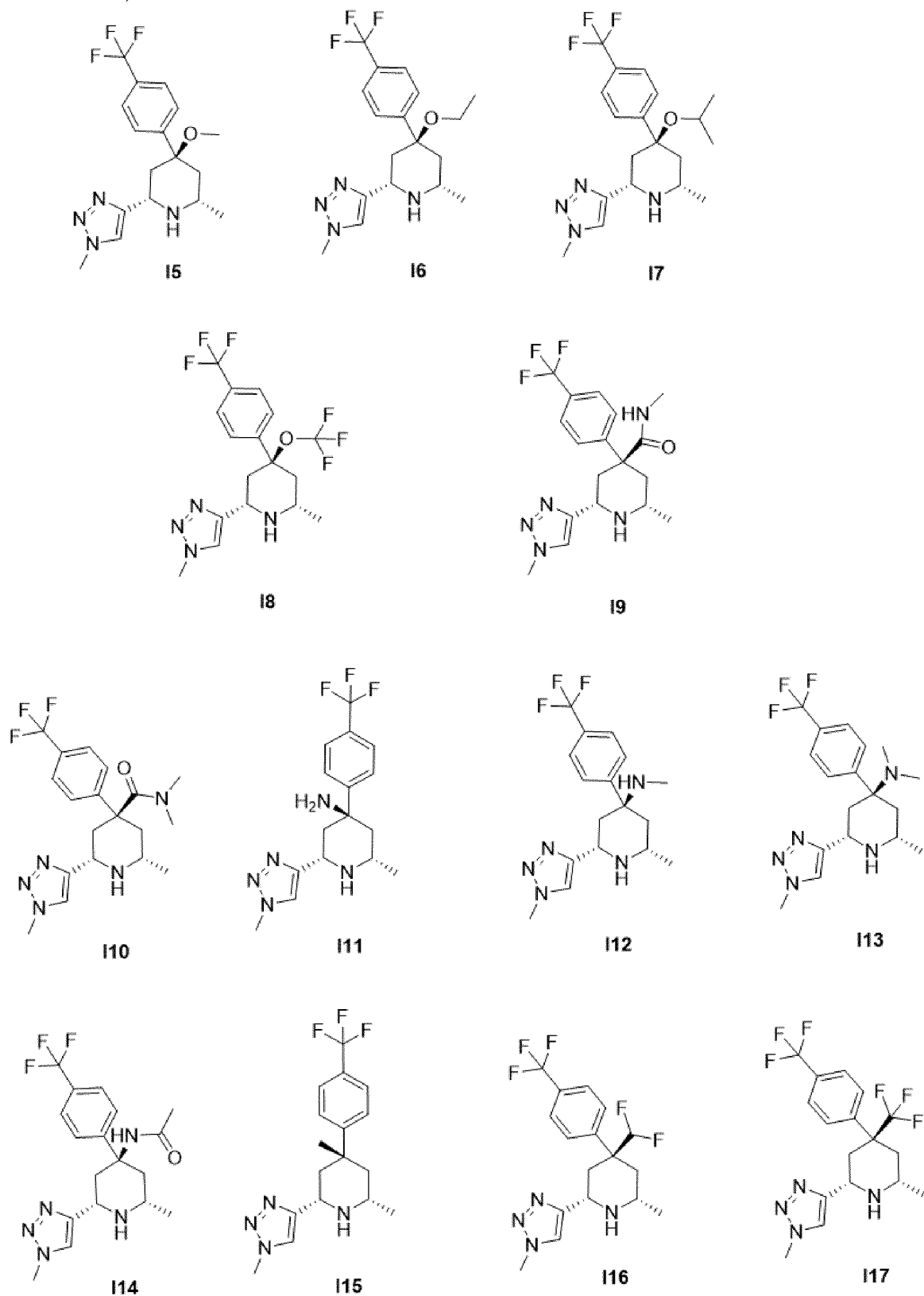


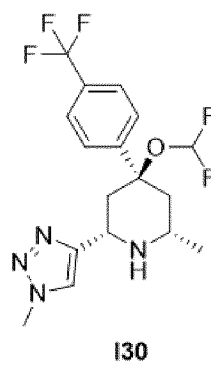
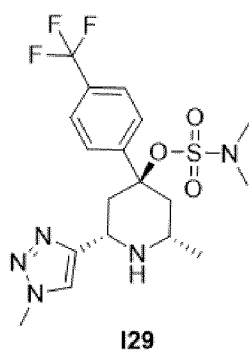
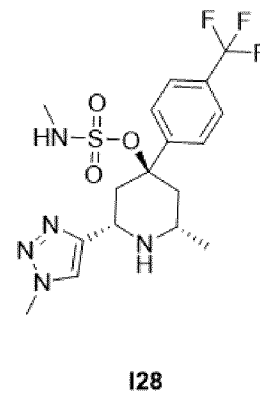
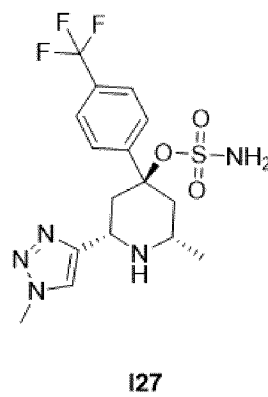
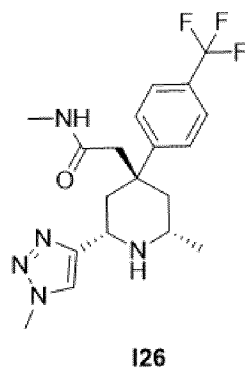
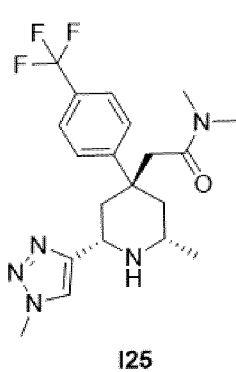
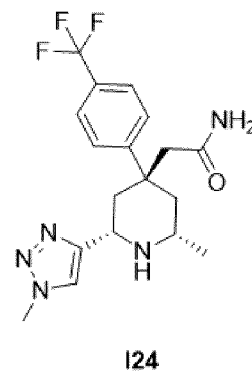
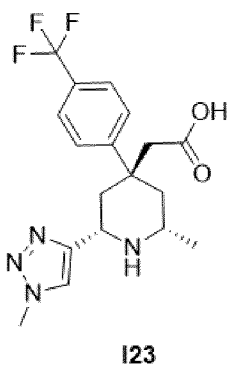
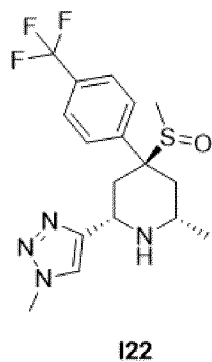
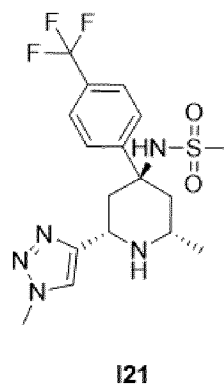
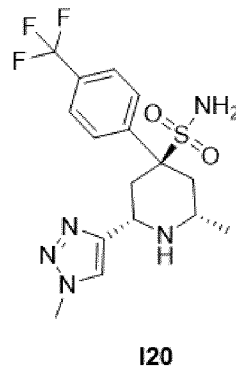
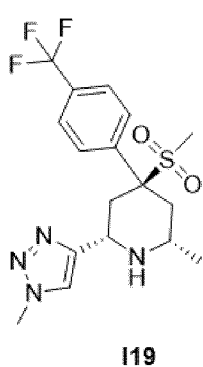
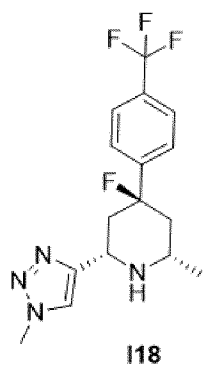
28

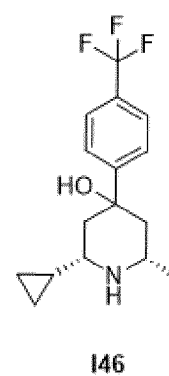
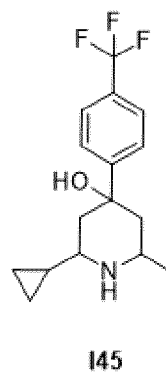
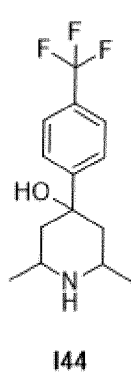
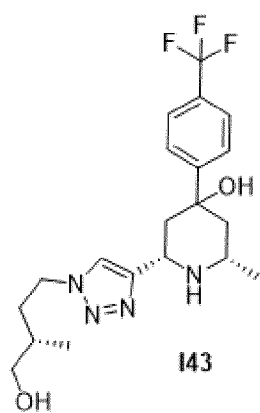
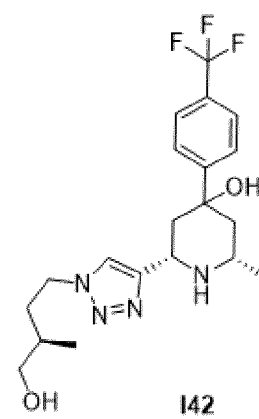
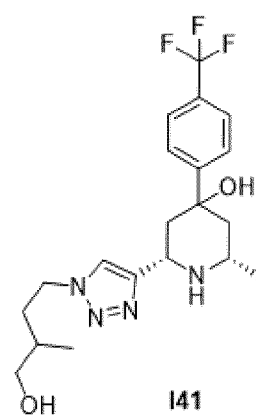
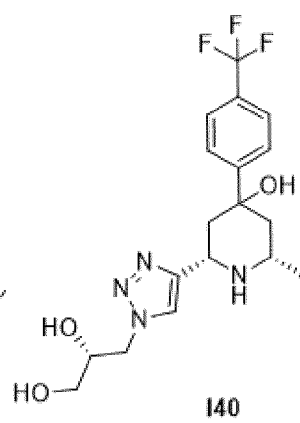
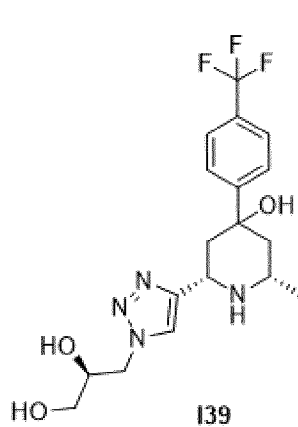
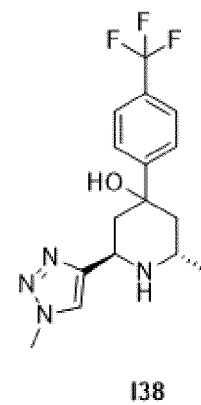
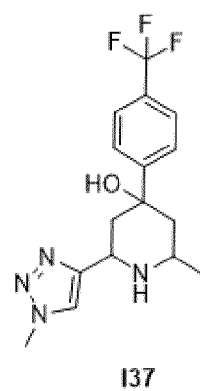
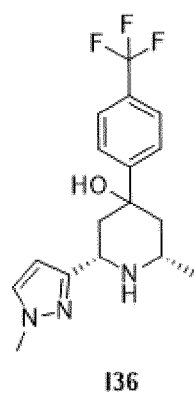
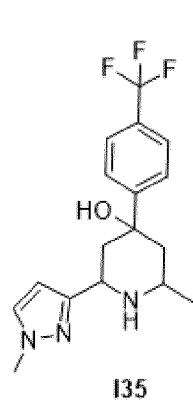
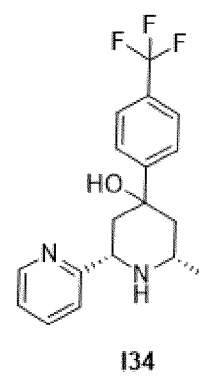
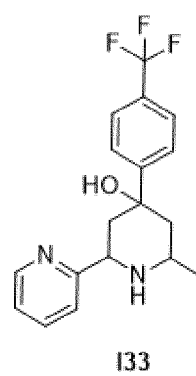
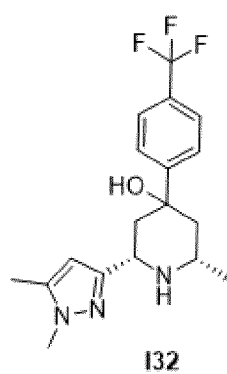
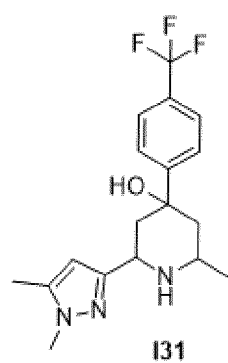


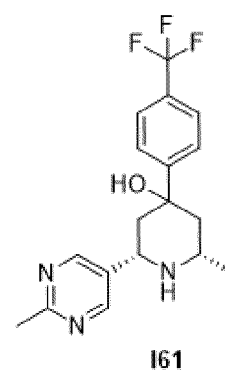
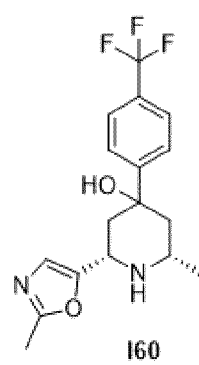
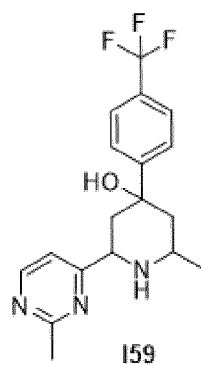
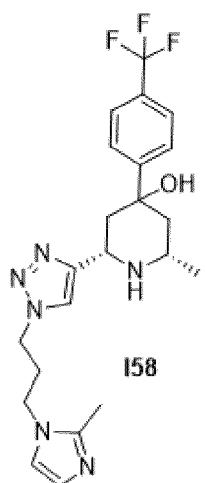
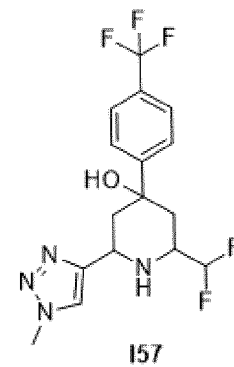
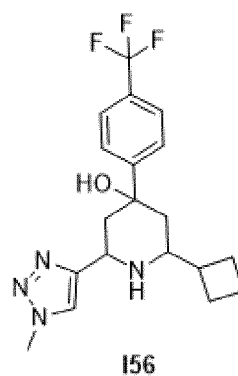
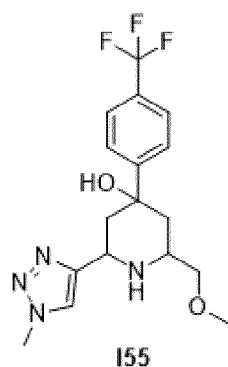
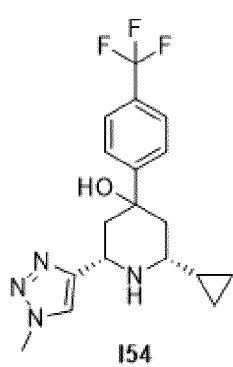
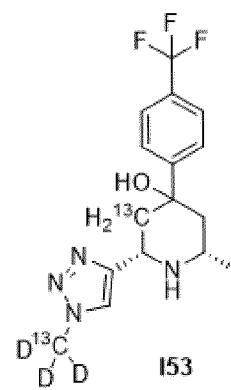
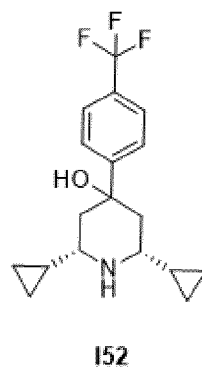
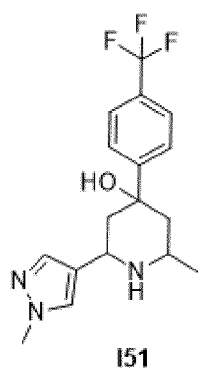
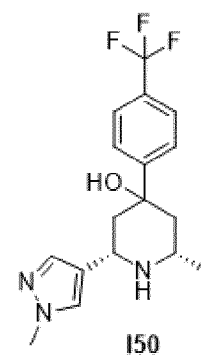
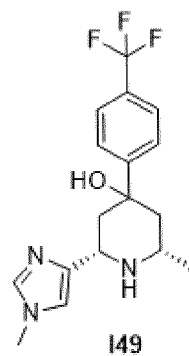
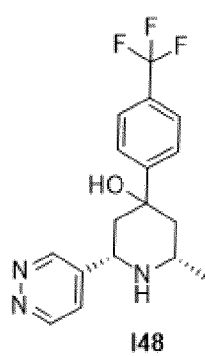
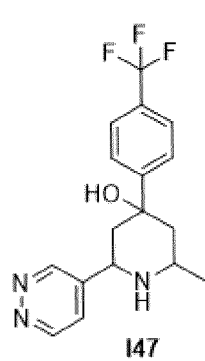
29

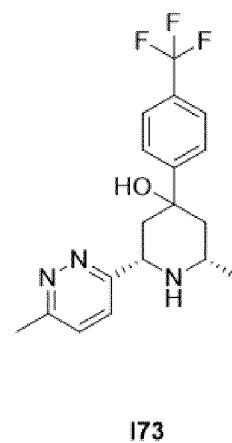
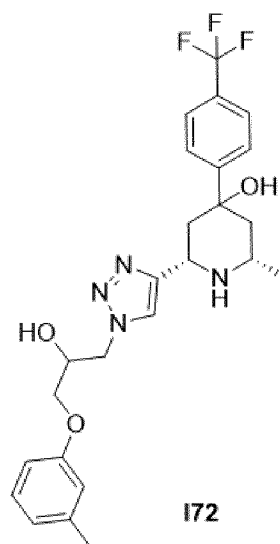
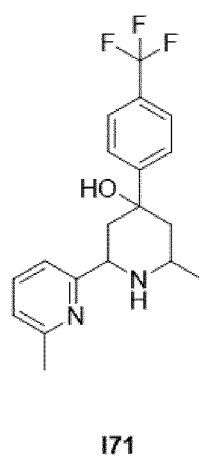
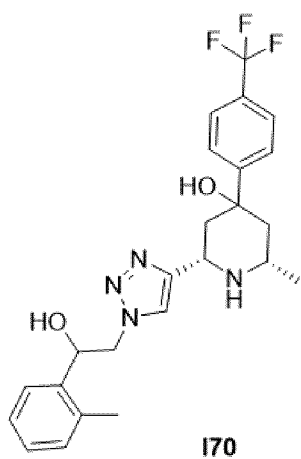
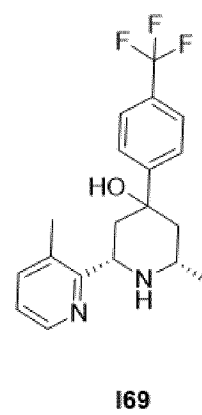
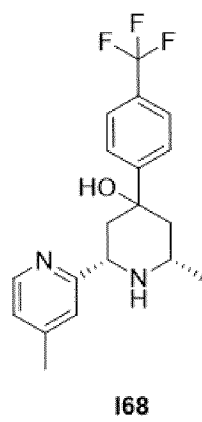
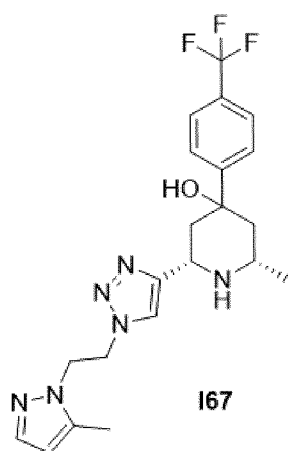
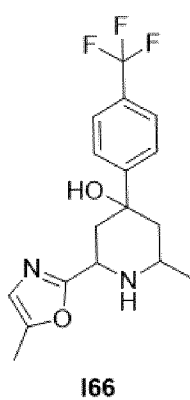
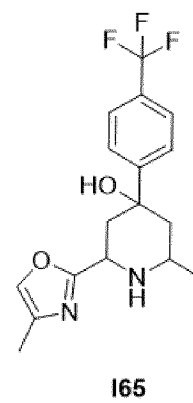
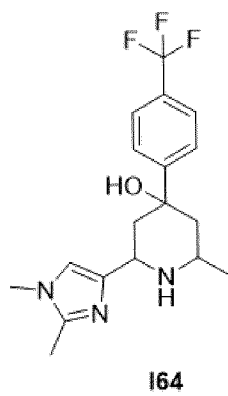
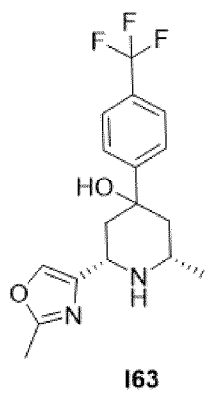
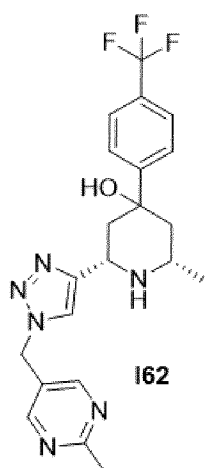
Таблица 2. Соединения I5-I295

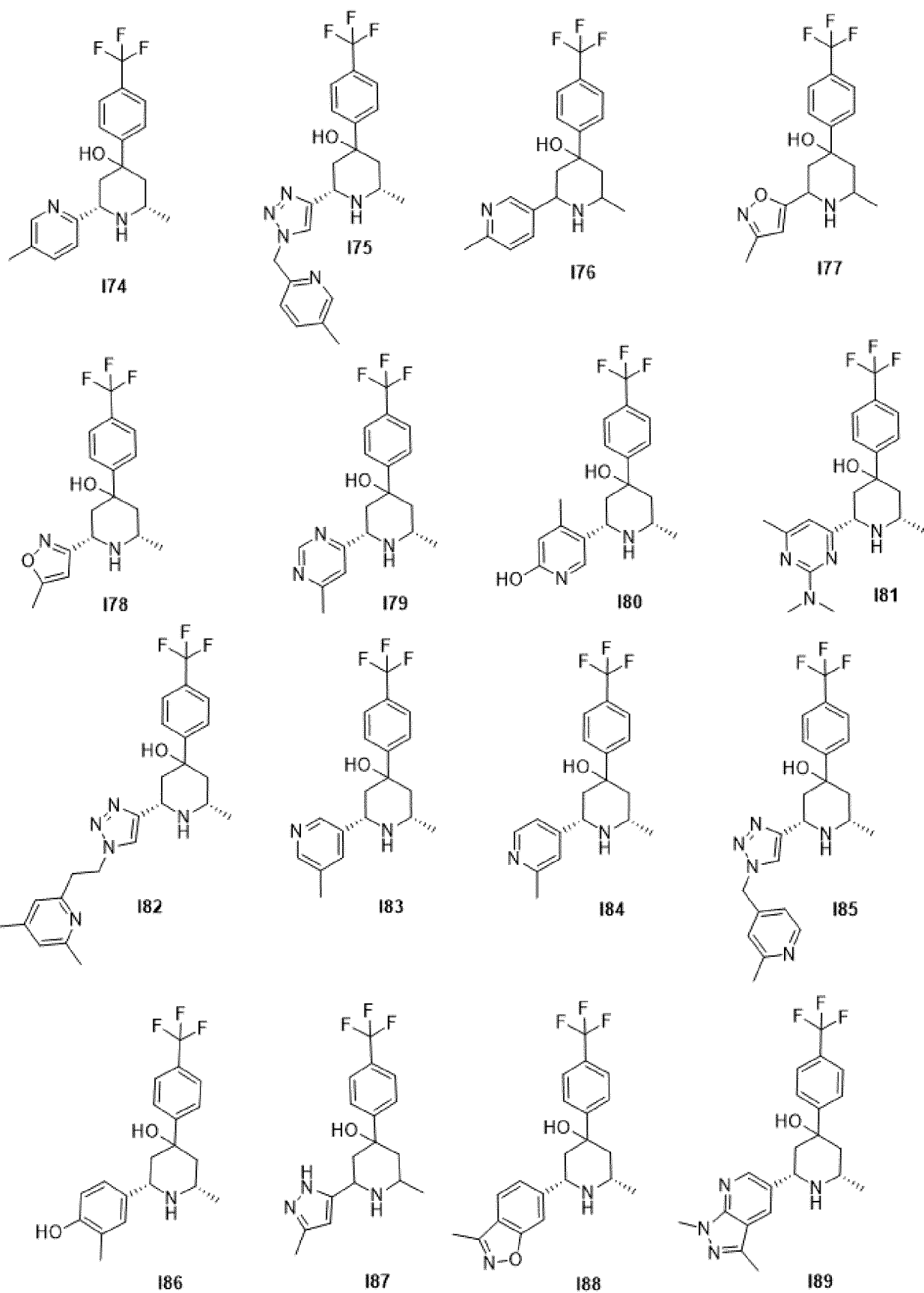


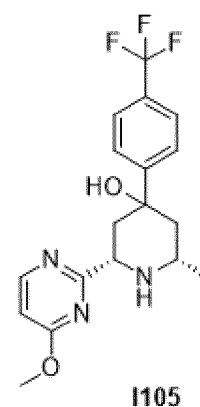
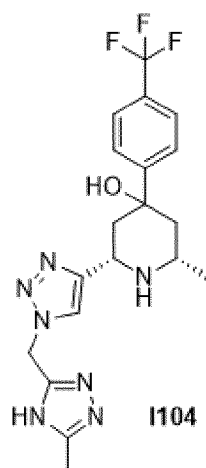
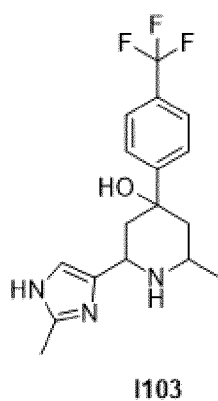
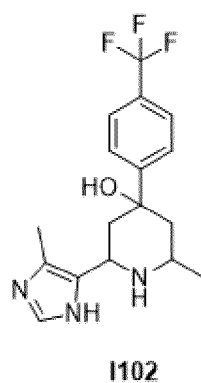
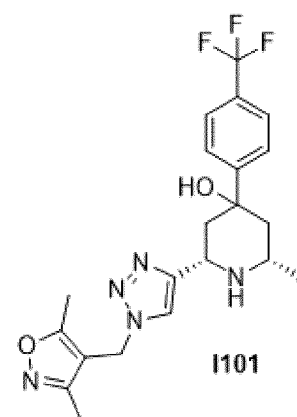
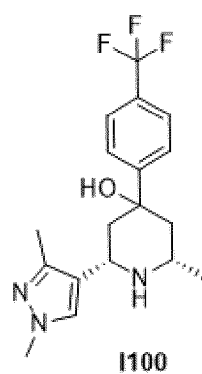
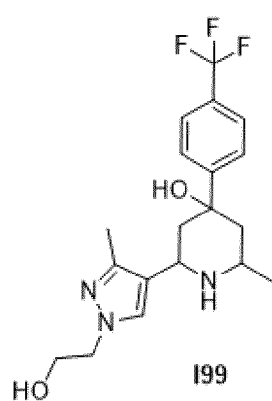
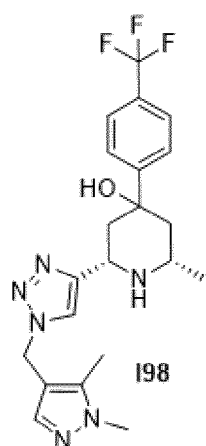
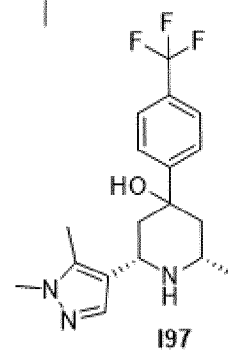
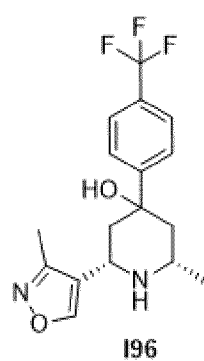
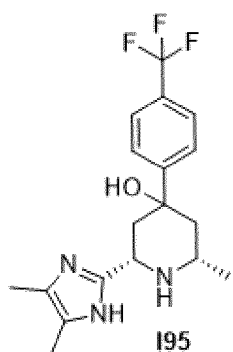
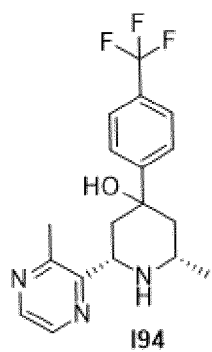
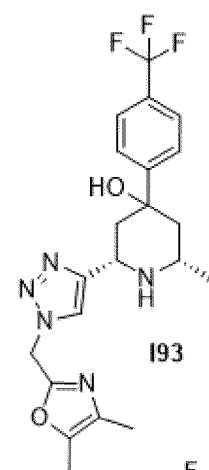
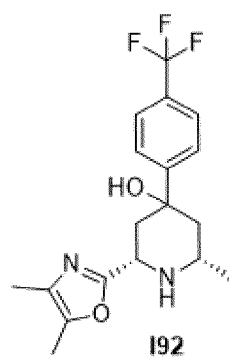
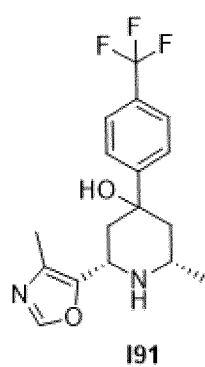
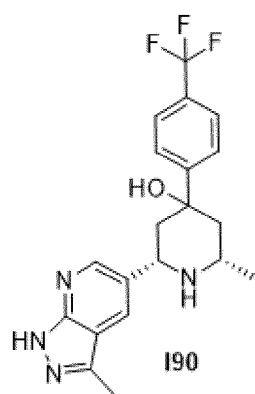


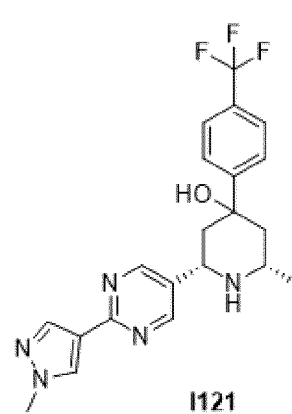
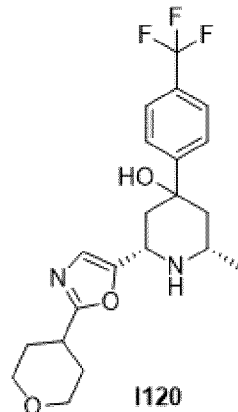
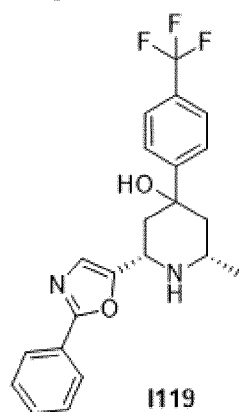
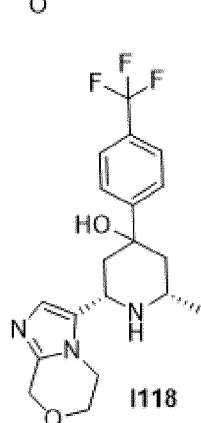
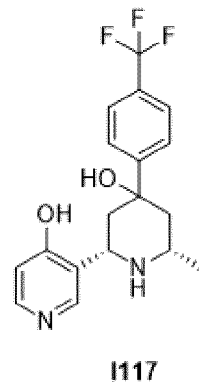
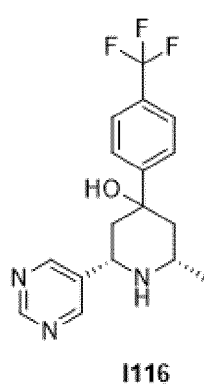
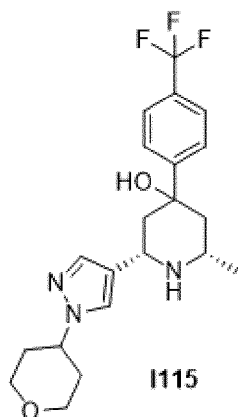
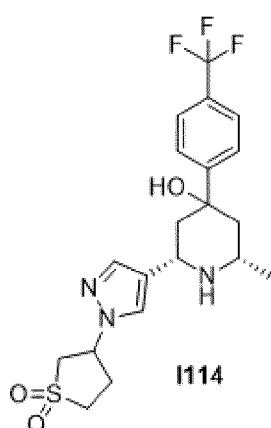
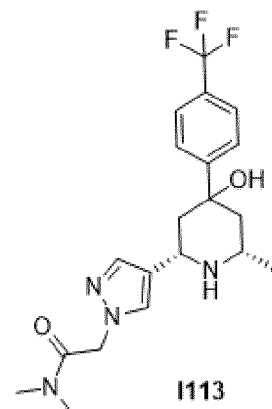
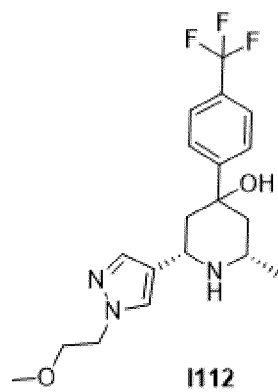
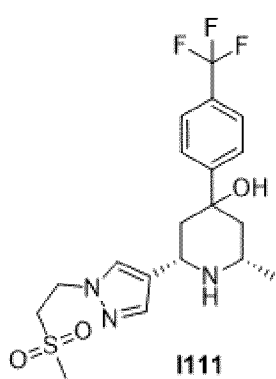
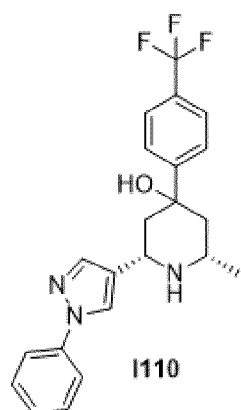
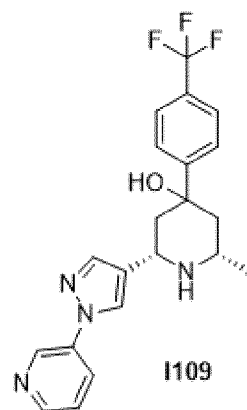
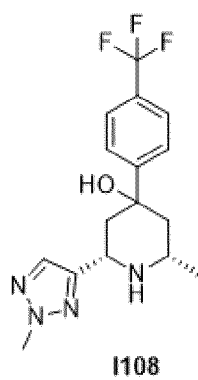
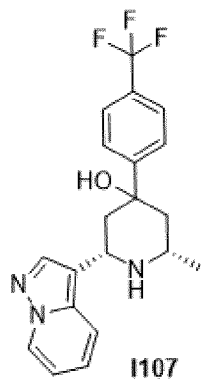
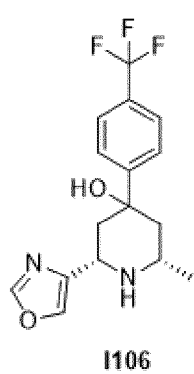


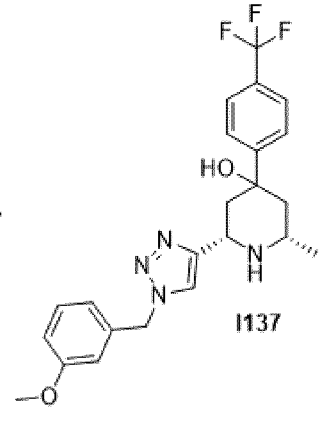
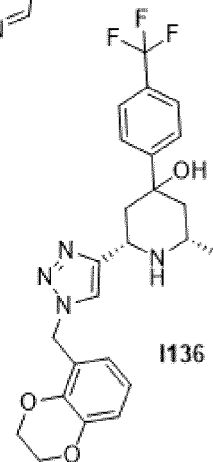
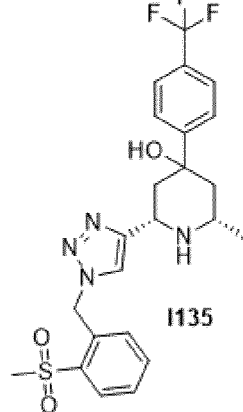
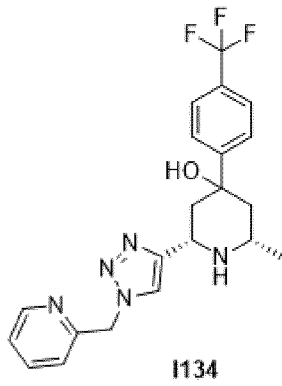
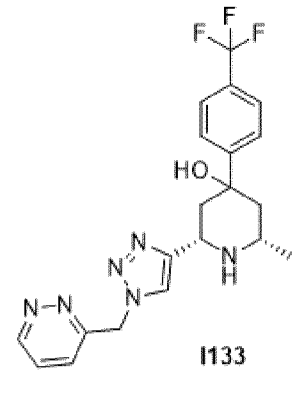
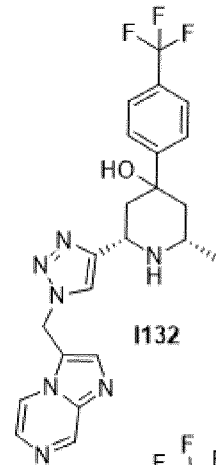
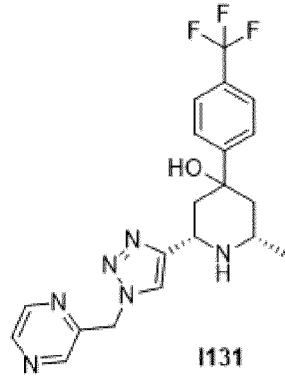
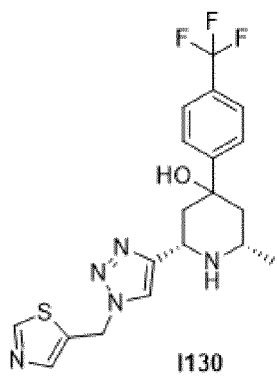
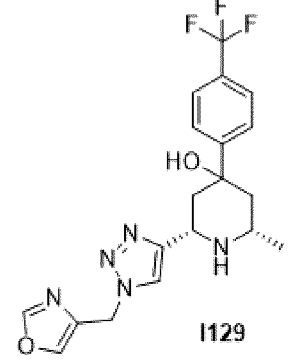
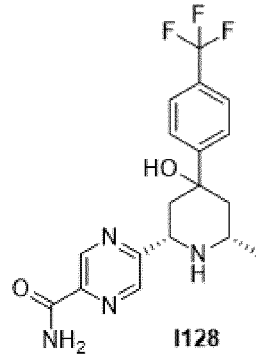
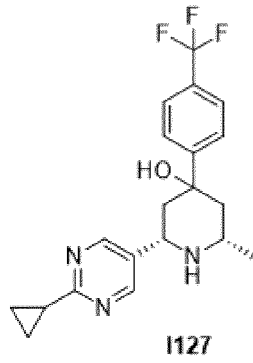
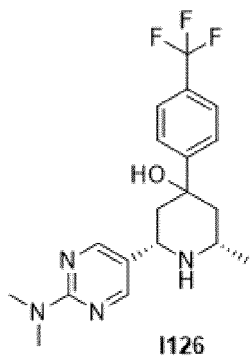
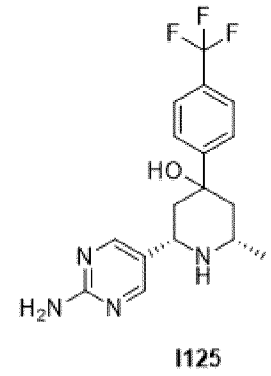
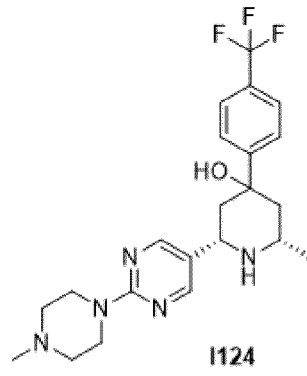
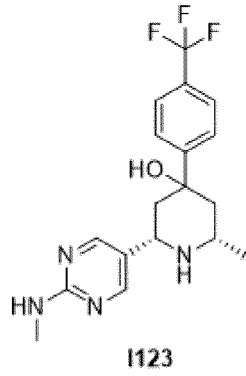
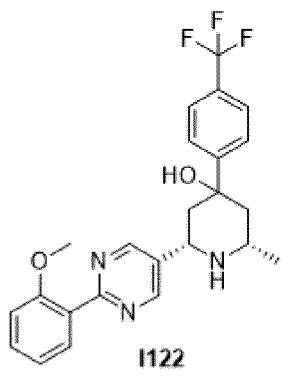


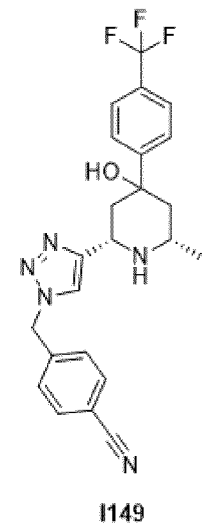
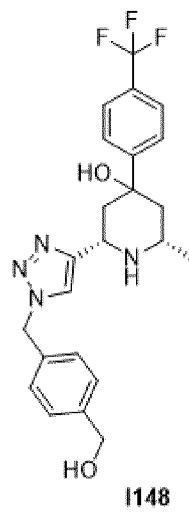
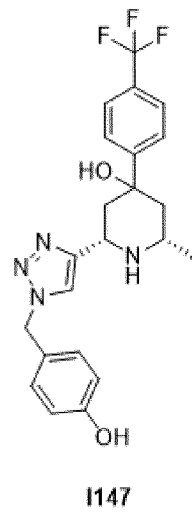
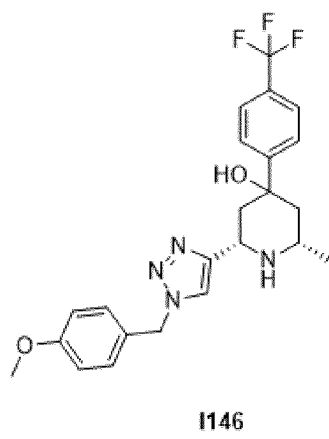
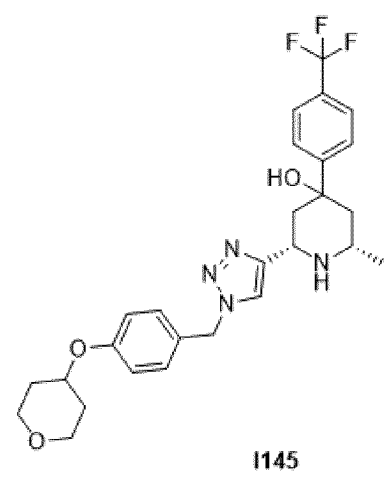
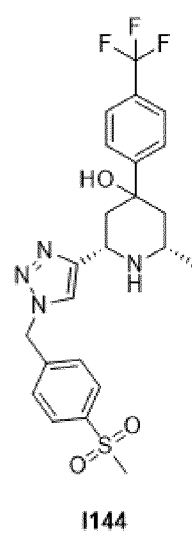
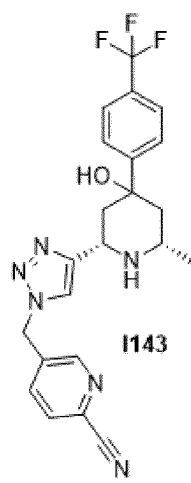
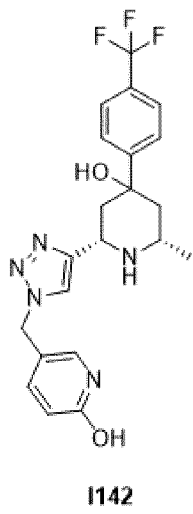
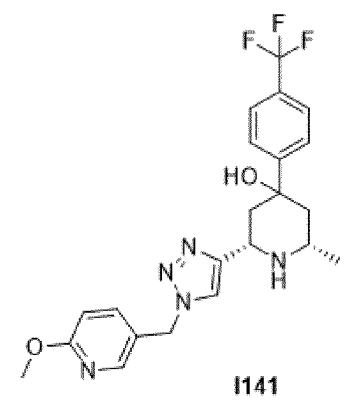
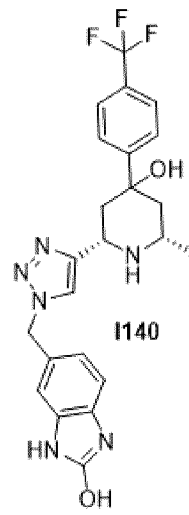
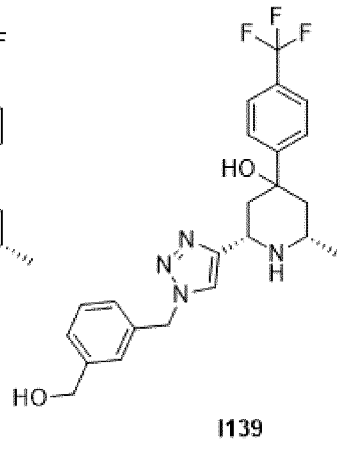
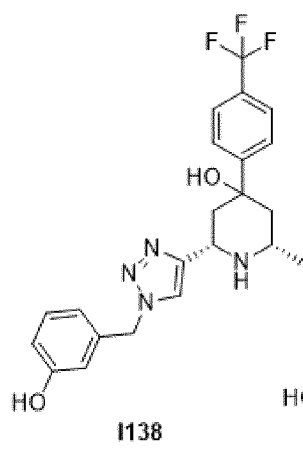


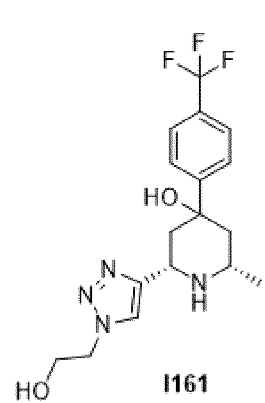
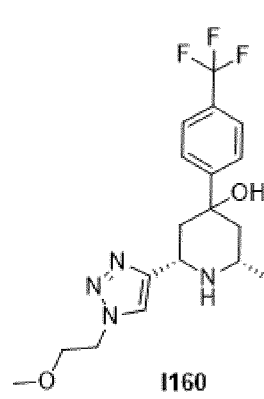
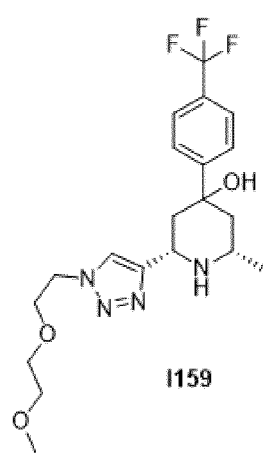
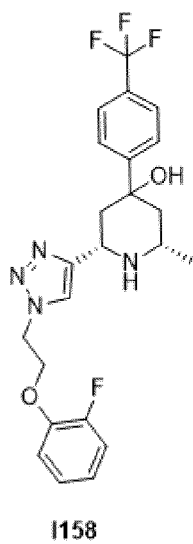
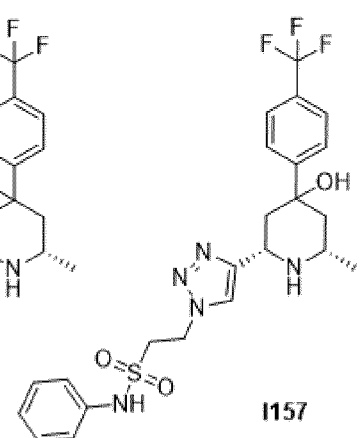
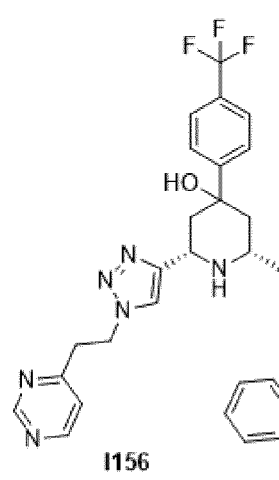
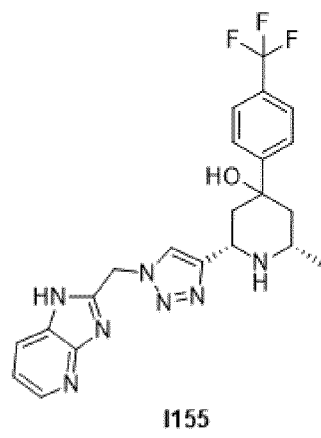
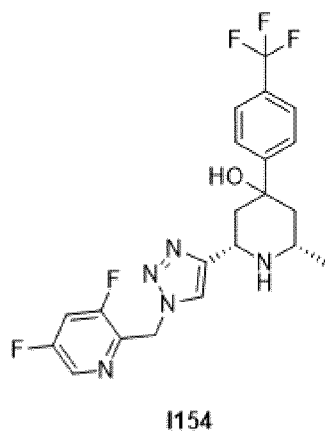
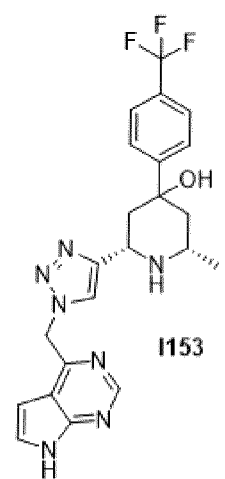
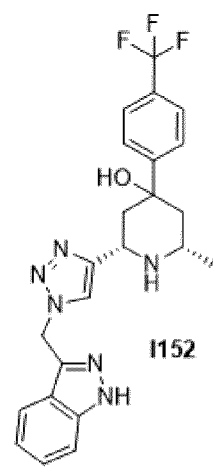
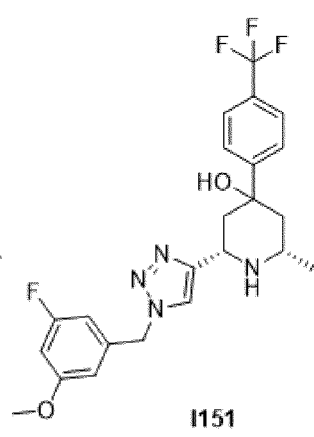
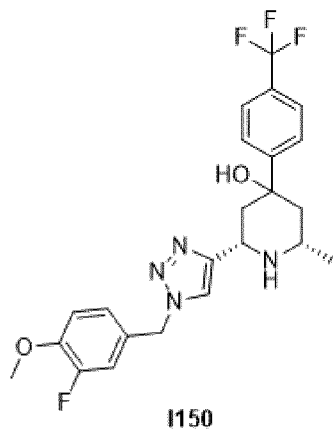


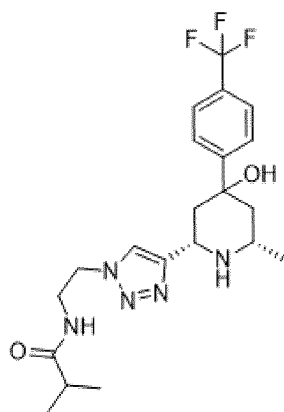




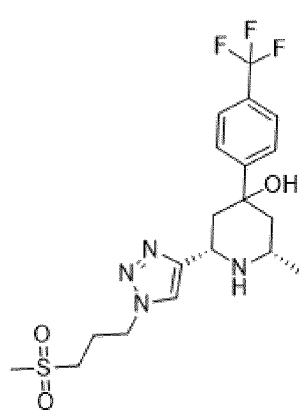




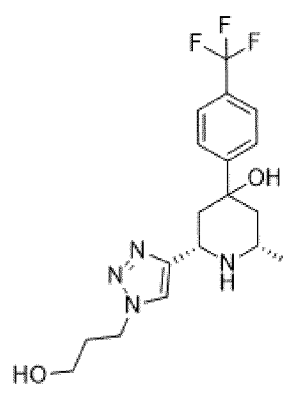




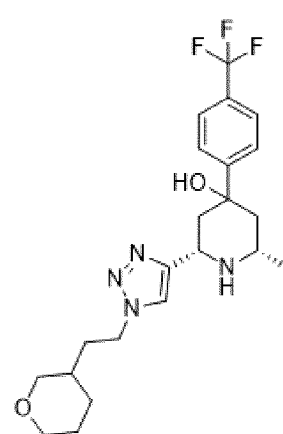
I162



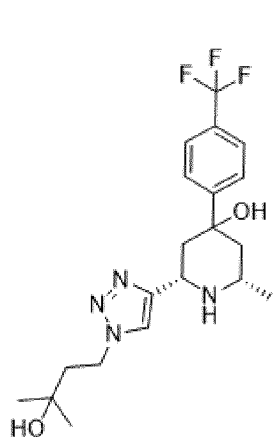
I163



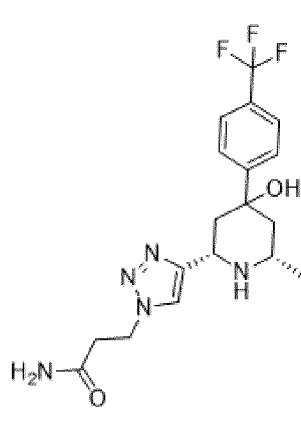
I164



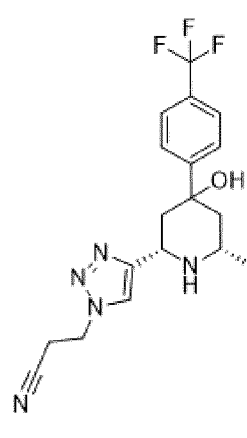
I165



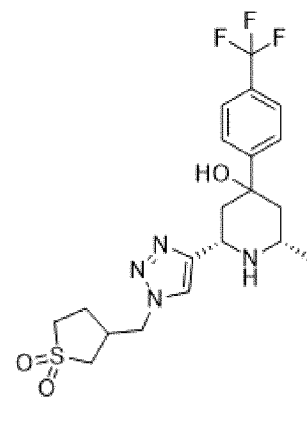
I166



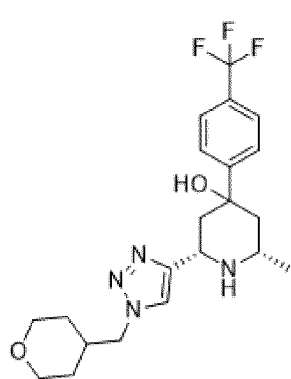
I167



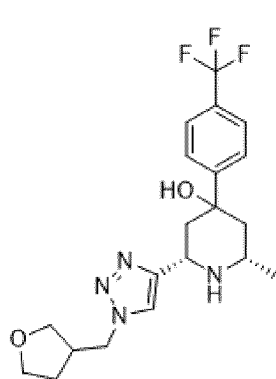
I168



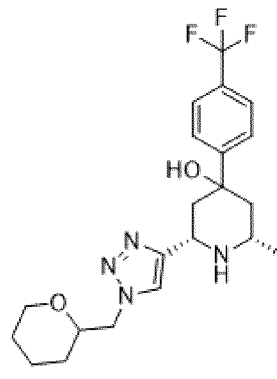
I169



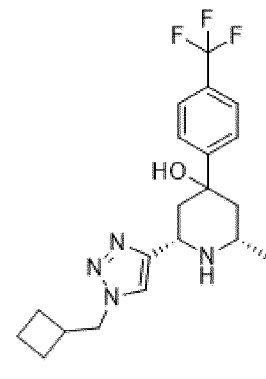
I170



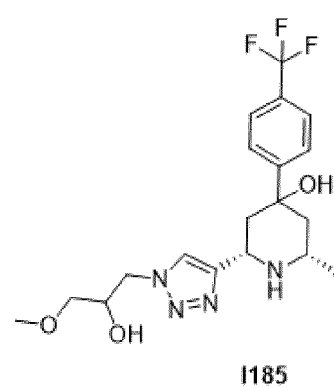
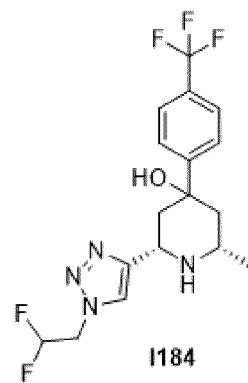
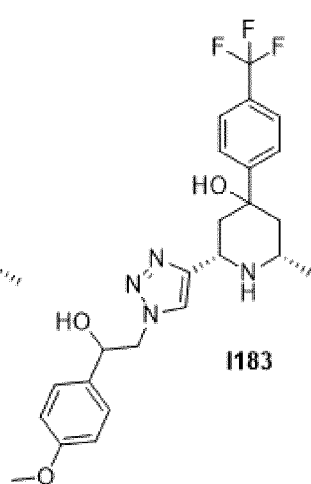
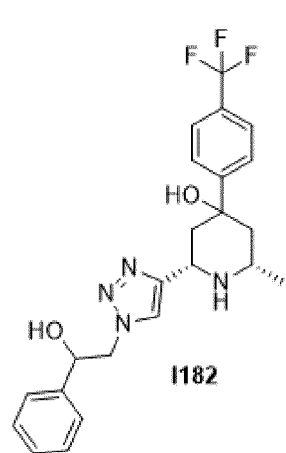
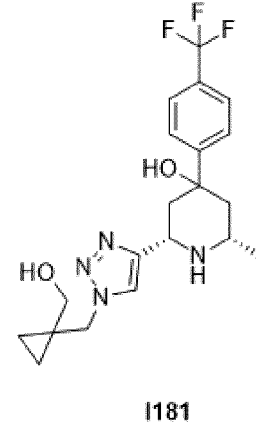
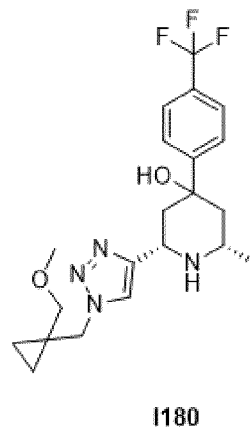
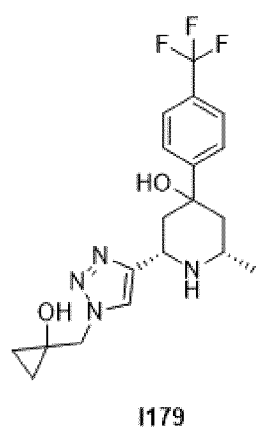
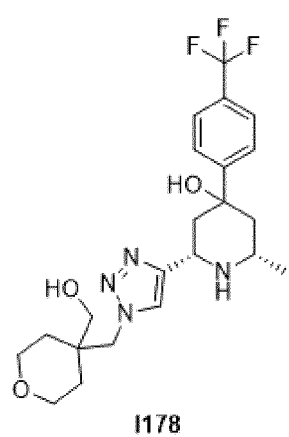
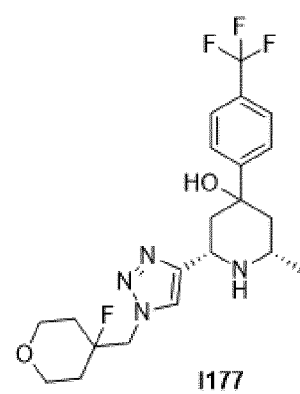
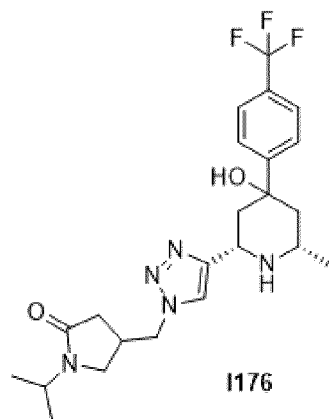
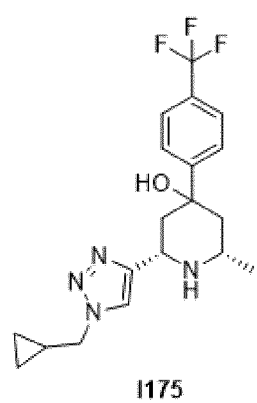
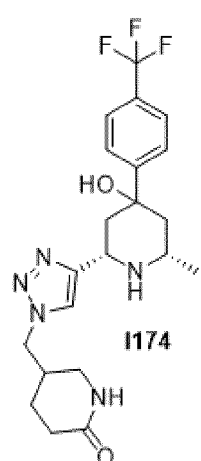
I171

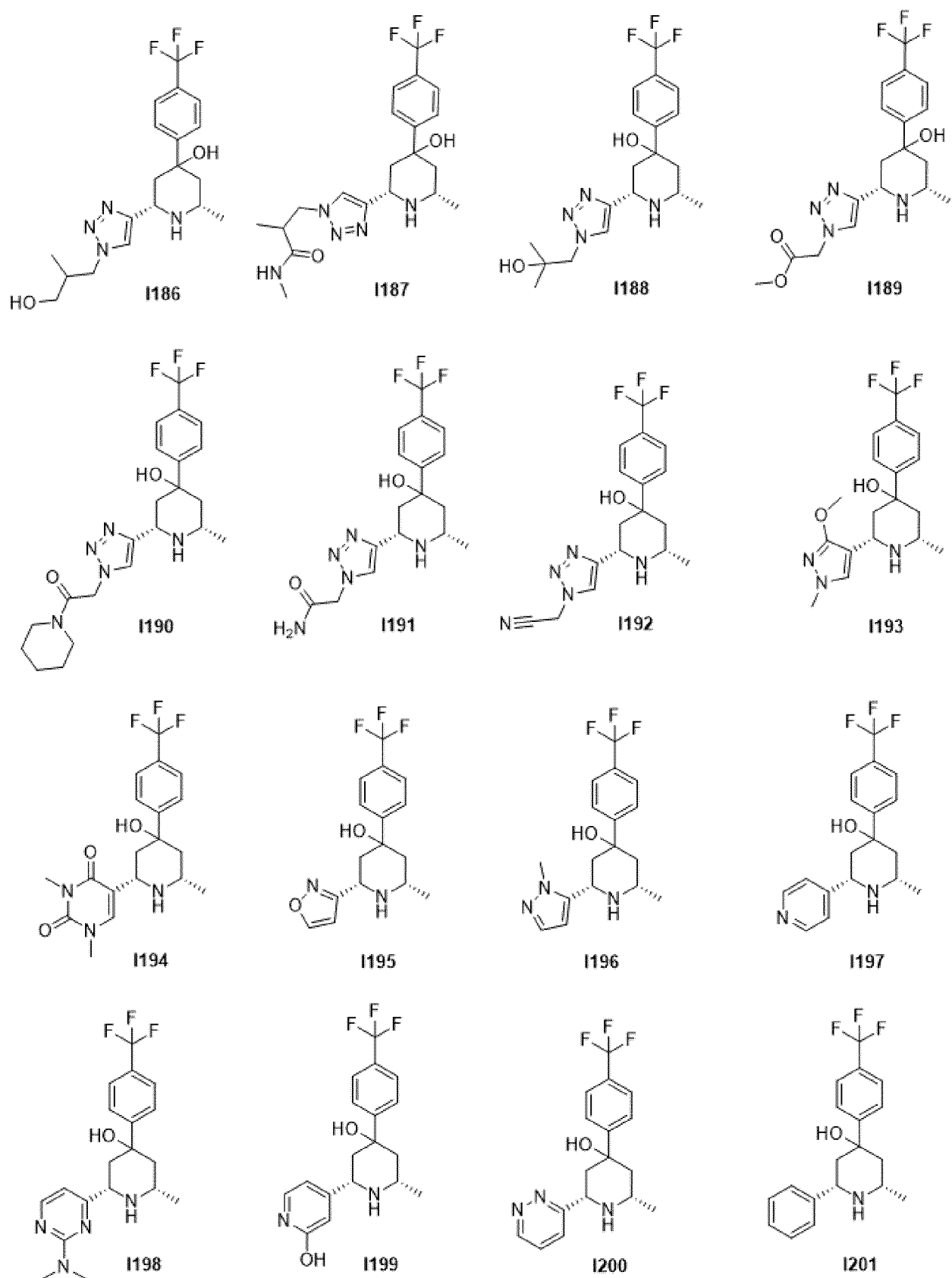


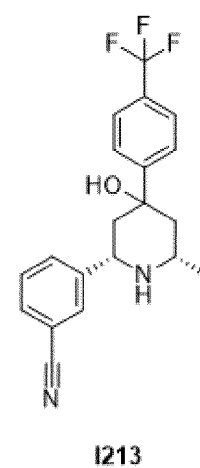
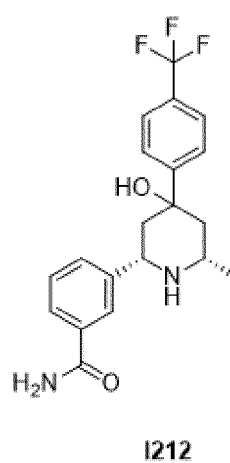
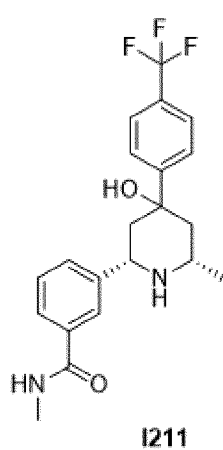
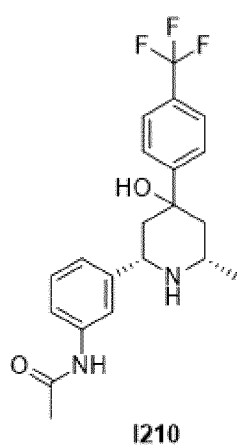
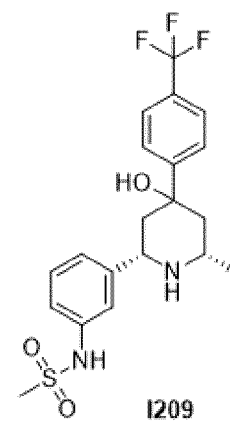
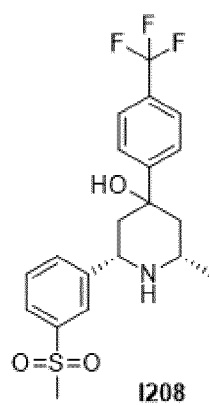
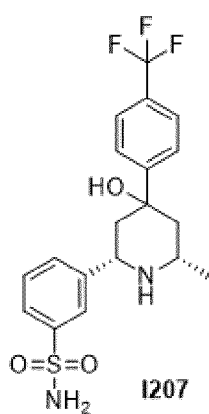
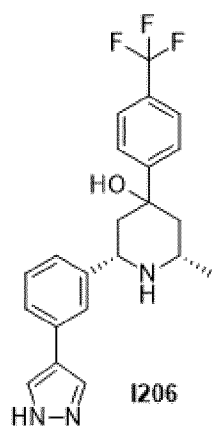
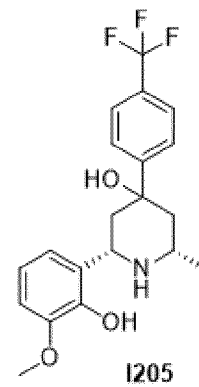
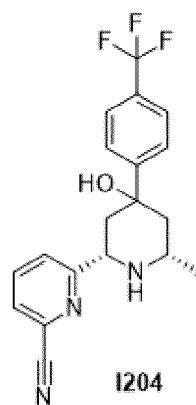
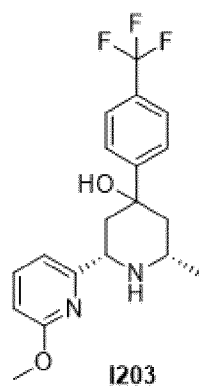
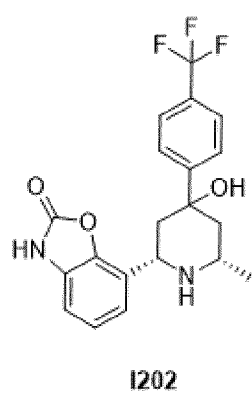
I172

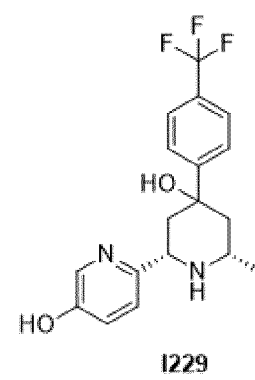
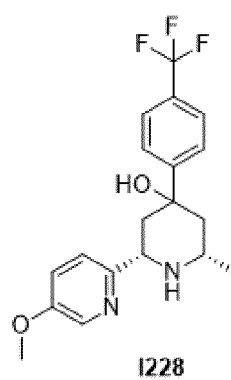
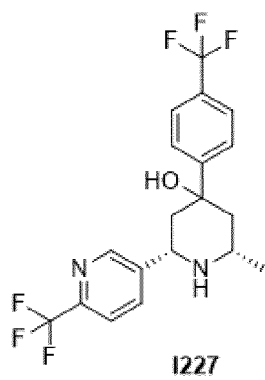
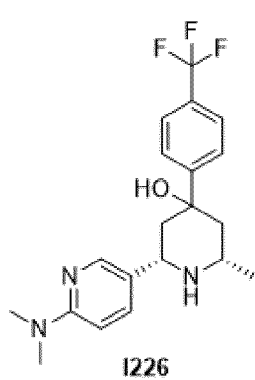
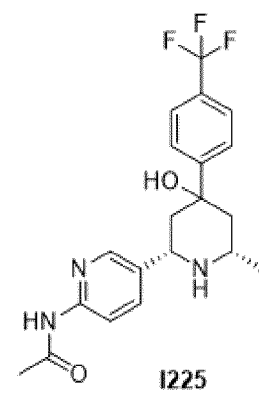
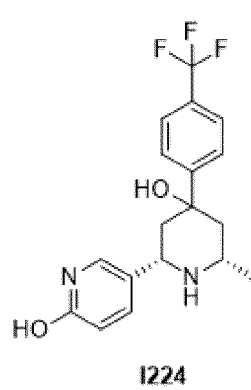
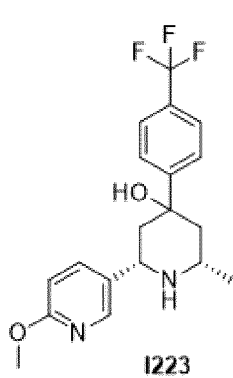
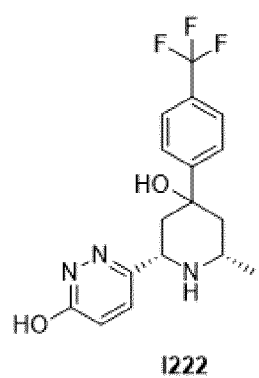
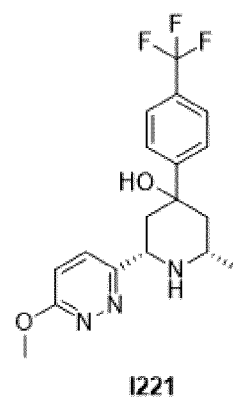
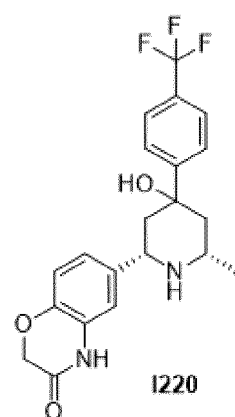
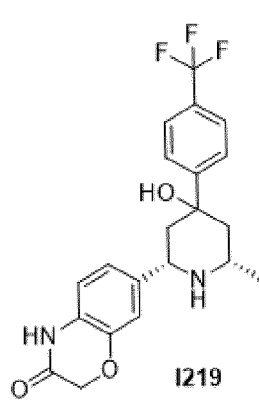
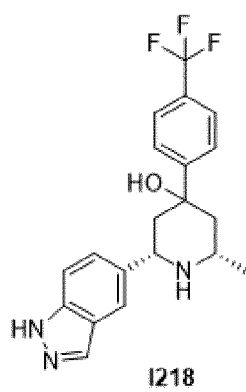
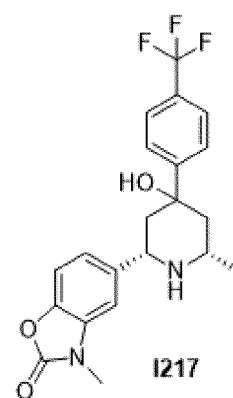
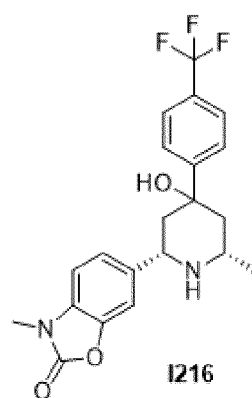
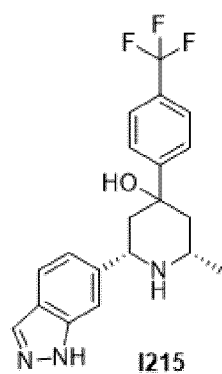
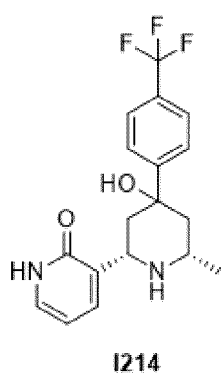


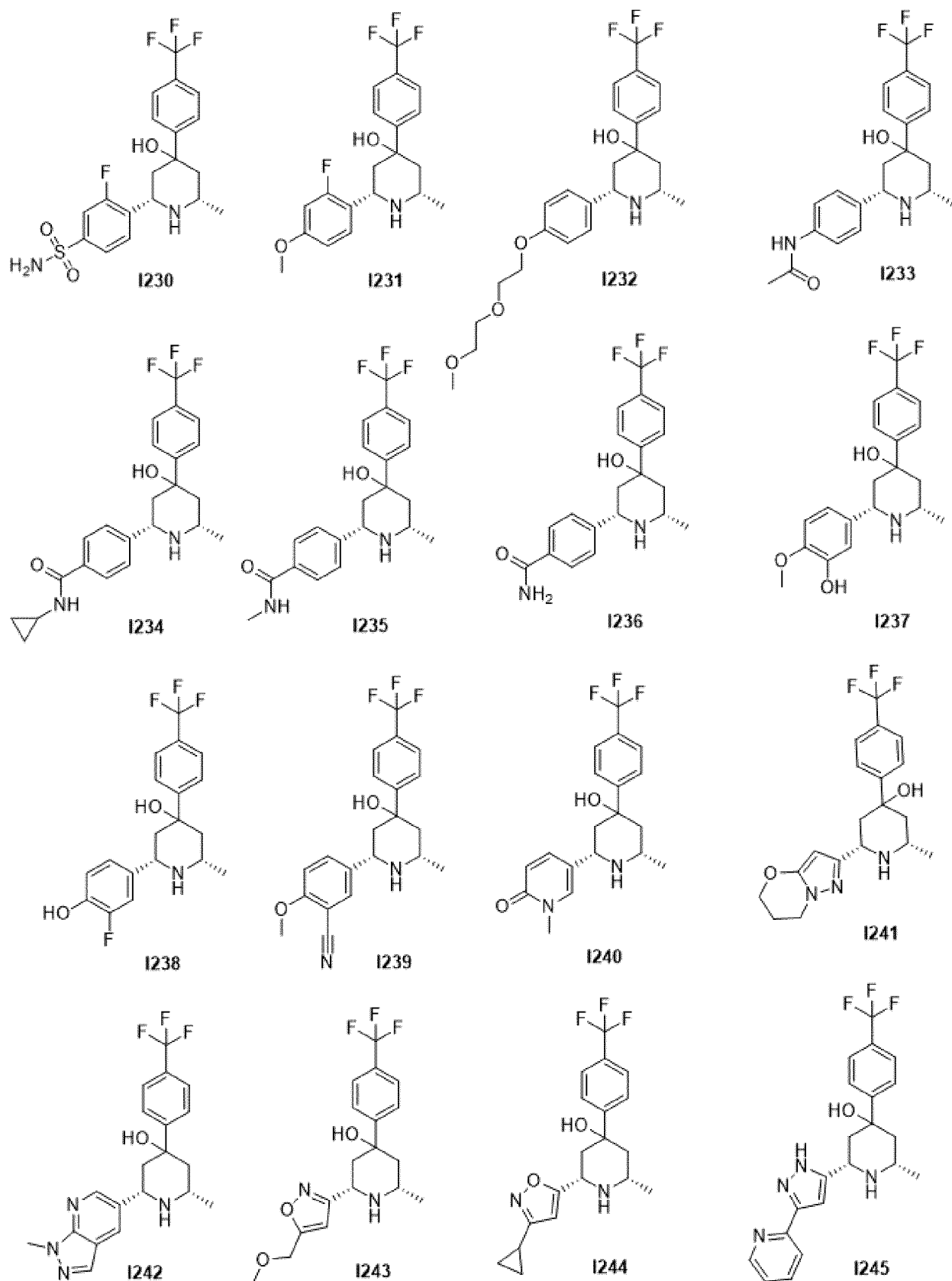
I173

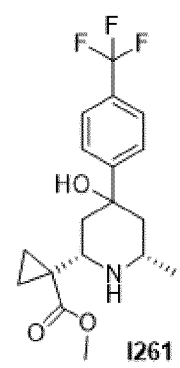
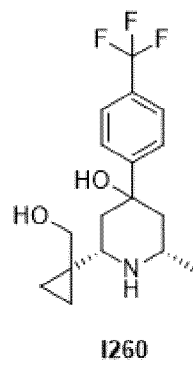
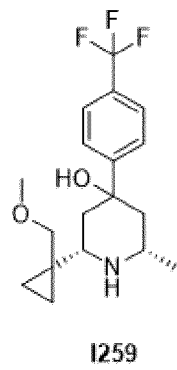
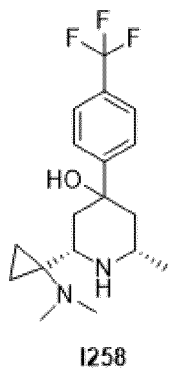
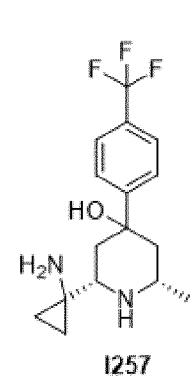
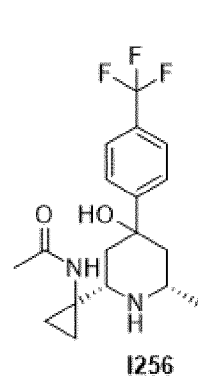
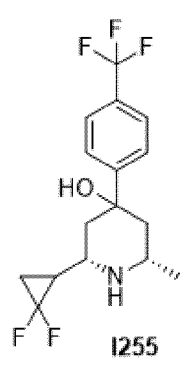
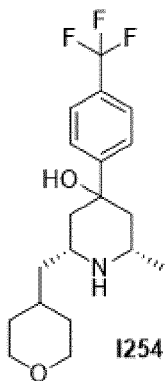
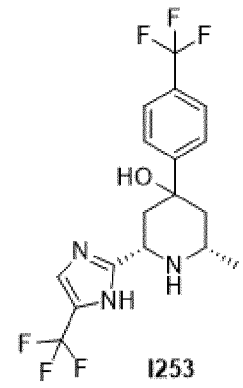
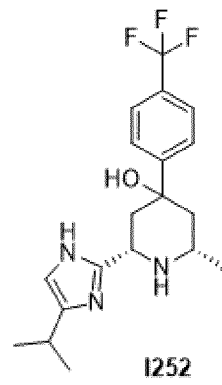
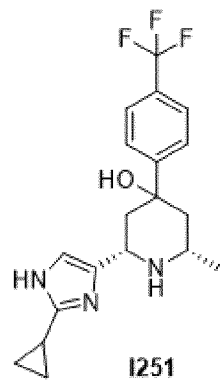
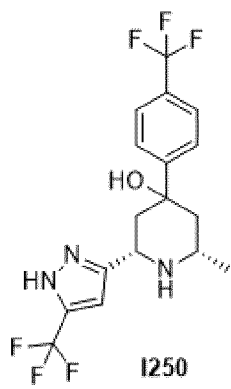
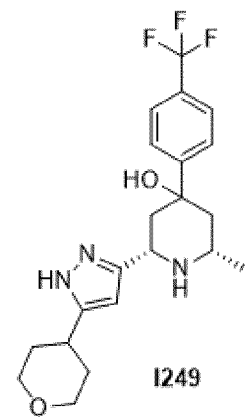
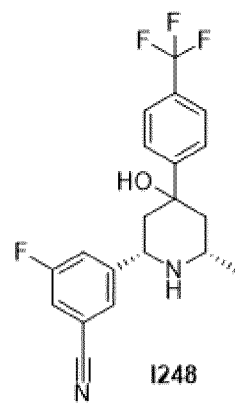
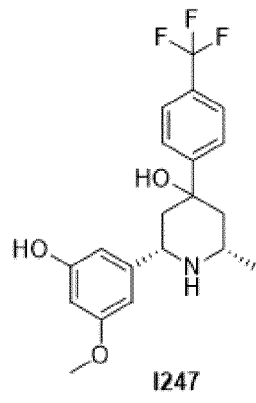
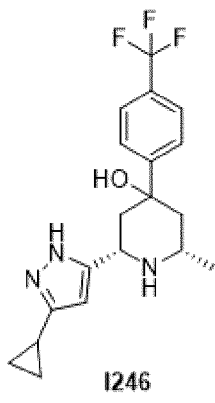


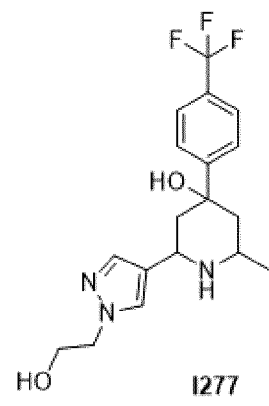
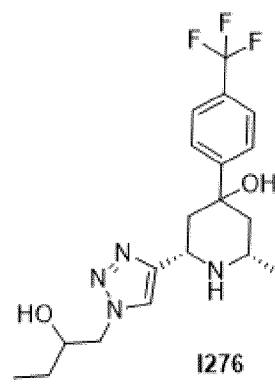
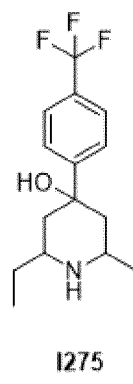
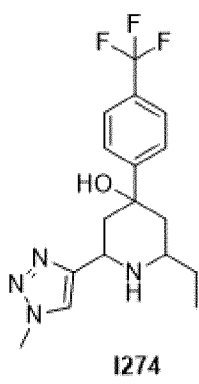
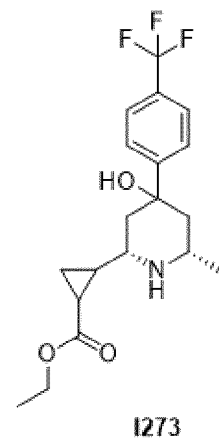
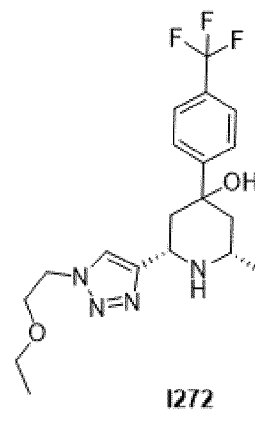
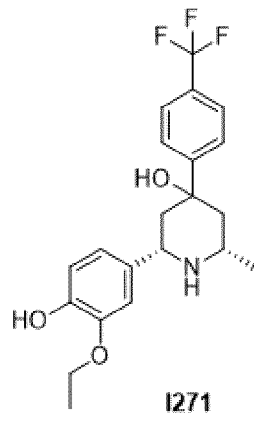
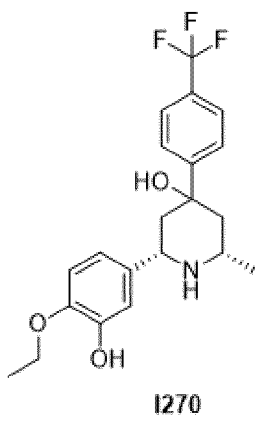
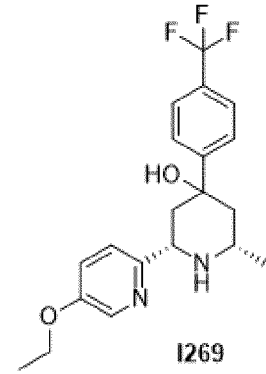
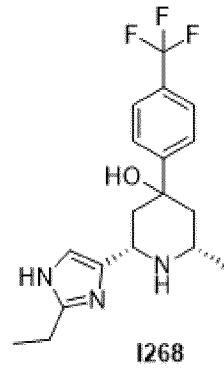
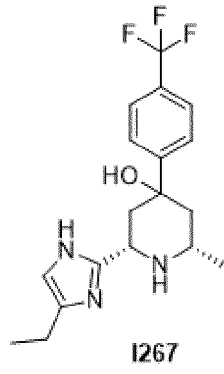
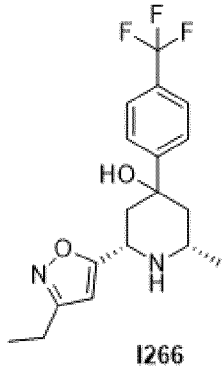
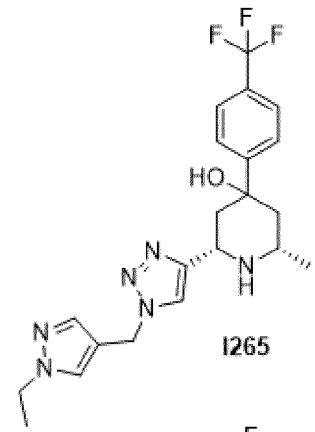
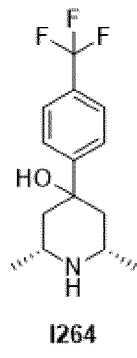
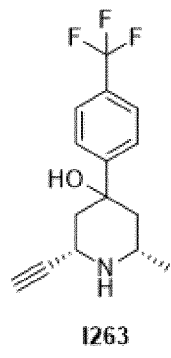
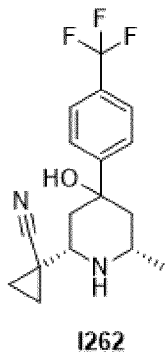


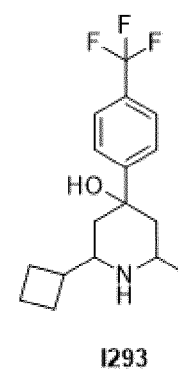
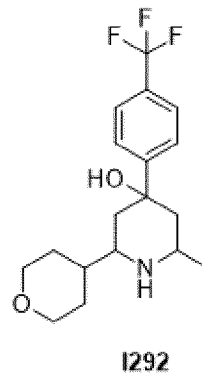
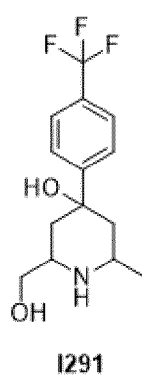
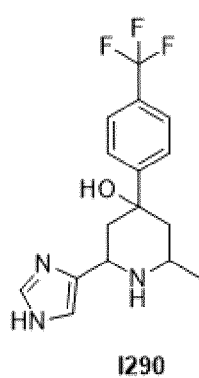
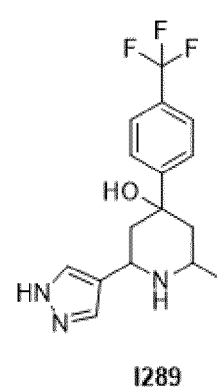
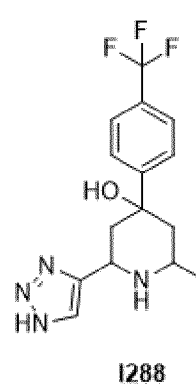
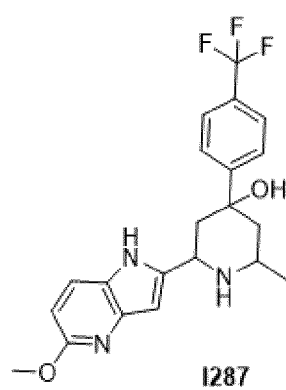
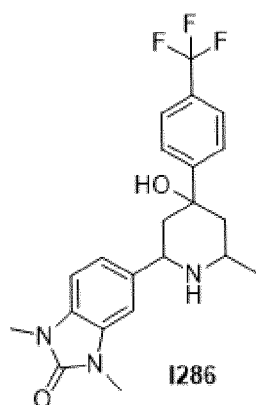
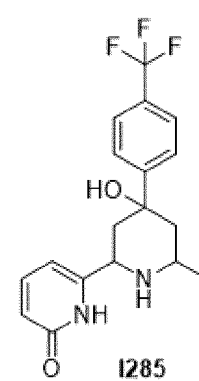
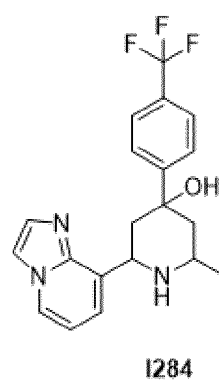
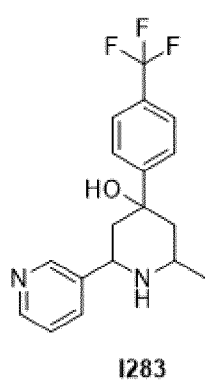
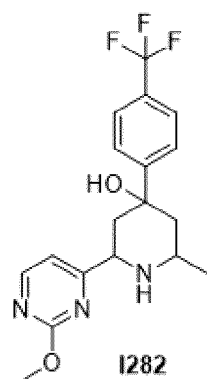
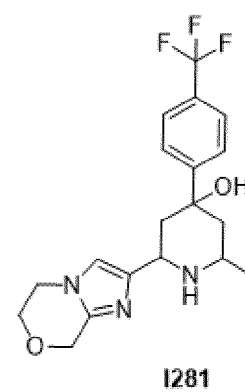
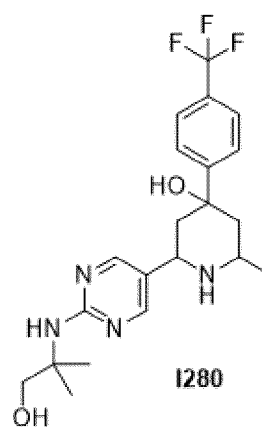
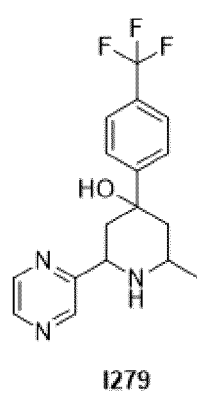
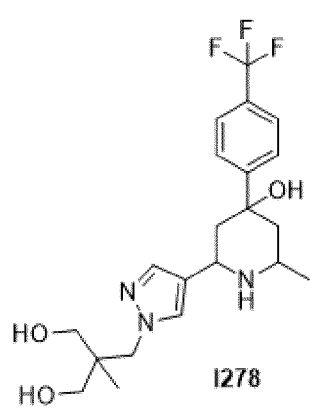


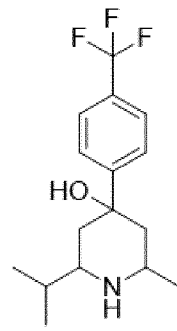




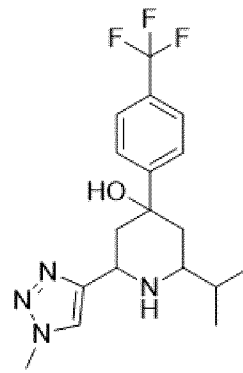






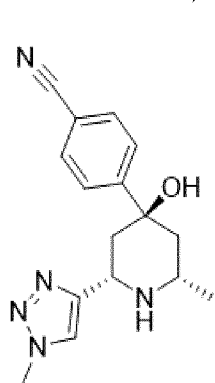


1294

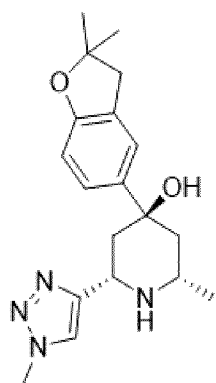


1295

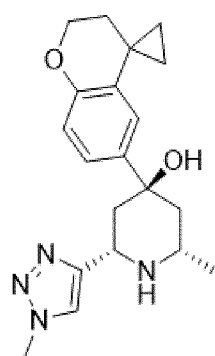
Таблица 3. Соединения 30-44 и соединение I296



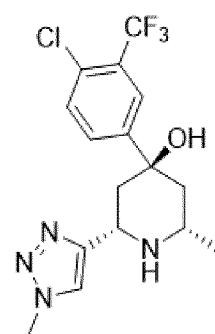
30



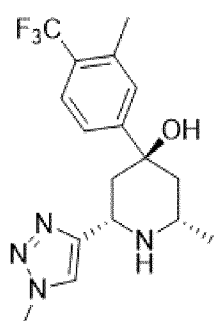
31



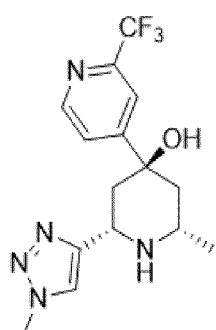
32



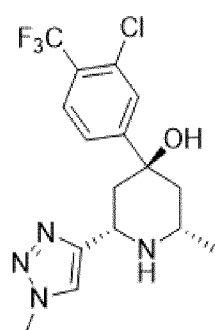
33



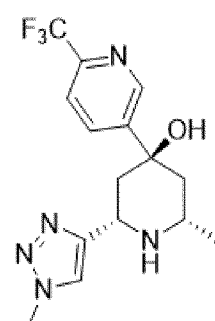
34



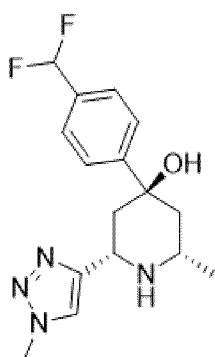
35



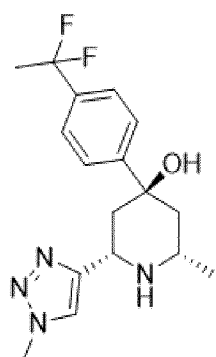
36



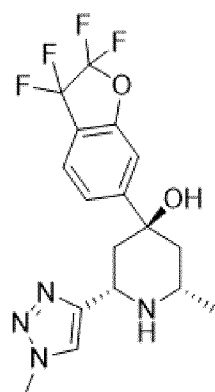
37



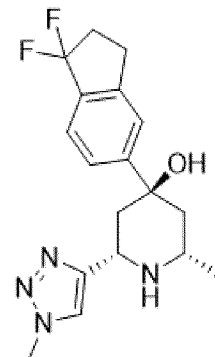
38



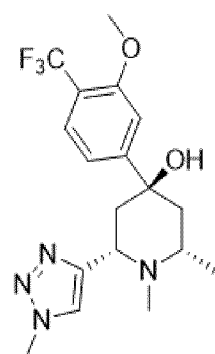
39



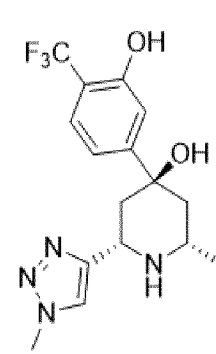
40



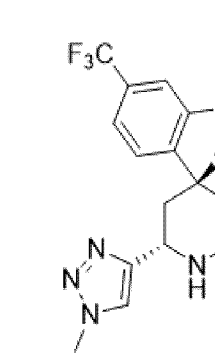
41



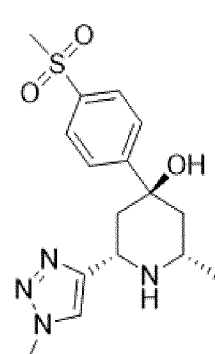
42



43

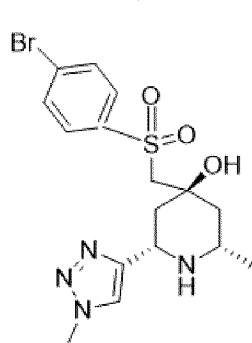


44

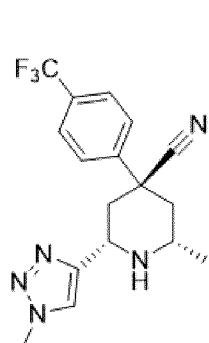


I296

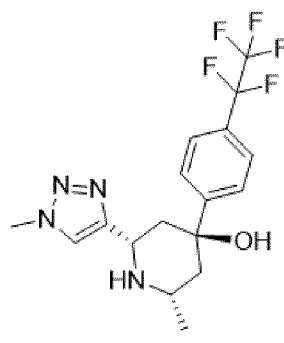
Таблица 4. Соединения 45-68



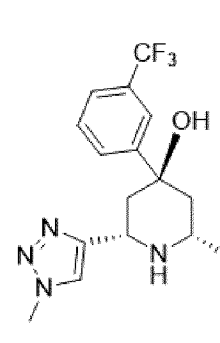
45



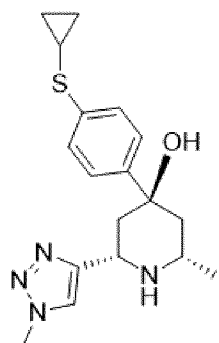
46



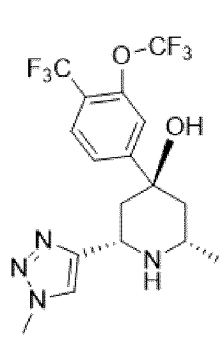
47



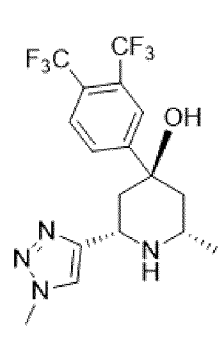
48



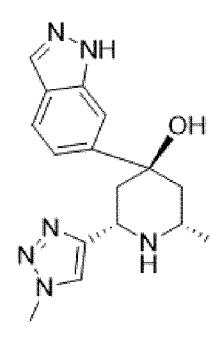
49



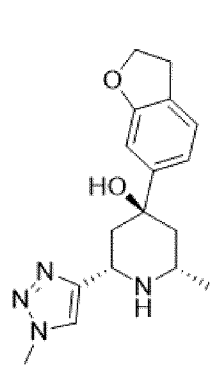
50



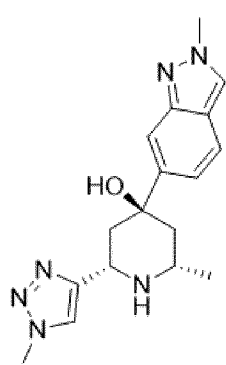
51



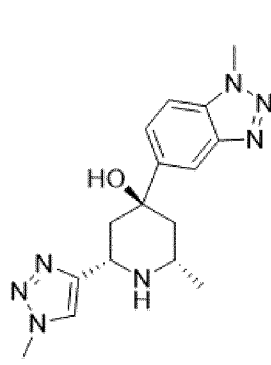
52



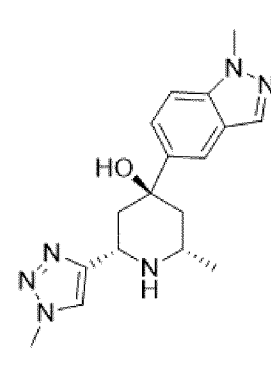
53



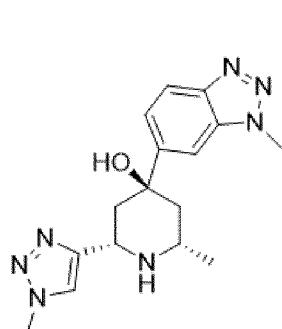
54



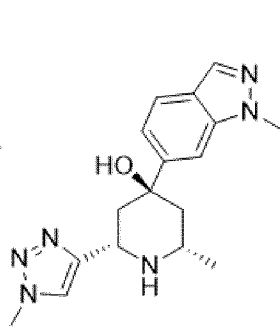
55



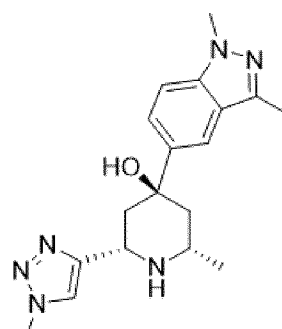
56



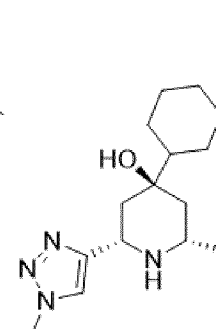
57



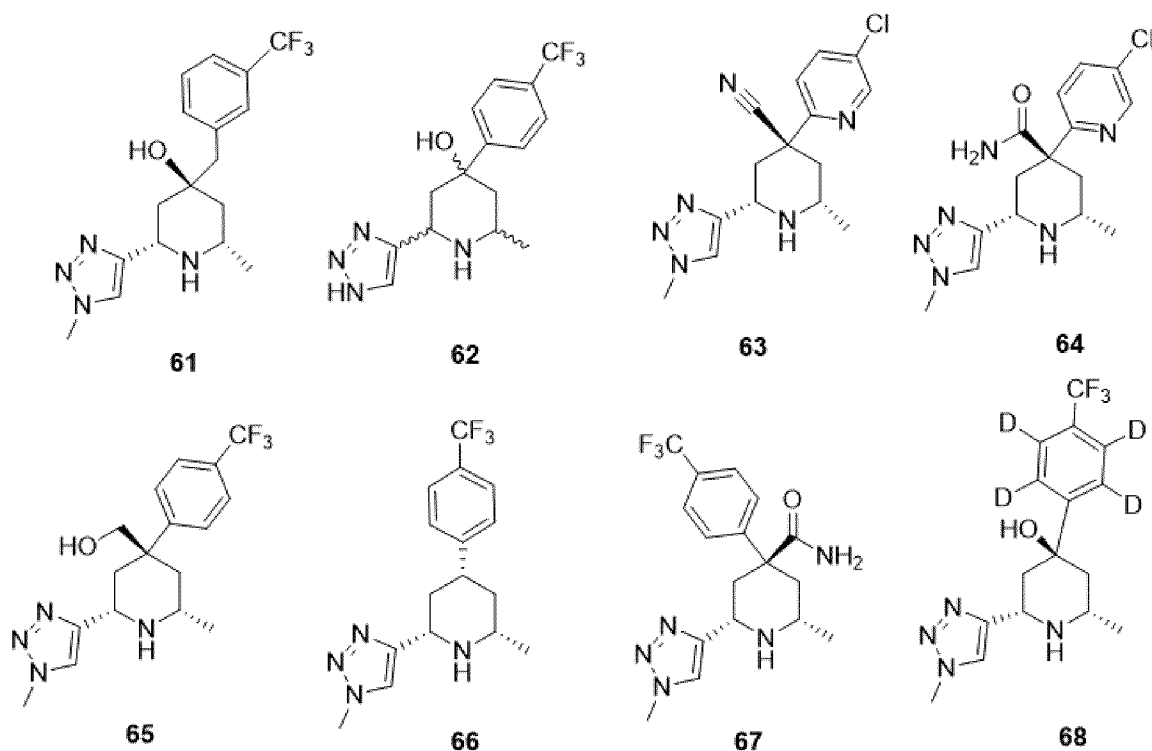
58



59



60



[00163] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают производные соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68 или соединений формул I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров или фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации такие производные представляют собой кремнийсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68 или соединений формул I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на кремний. В некоторых вариантах реализации такие производные представляют собой кремнийсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом галогена (например, фтор) в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на производное кремния (например, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$). В некоторых вариантах реализации такие производные представляют собой борсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически

приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на бор. В других вариантах реализации такие производные представляют собой фосфорсодержащие производные, в которых по меньшей мере один атом углерода в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных, заменен на фосфор.

[00164] В некоторых вариантах реализации такое производное представляет собой кремнийсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, его таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на кремний или производное кремния (например, -Si(CH₃)₂- или -Si(OH)₂-). Атом углерода, замененный на атом кремния, может представлять собой неароматический атом углерода. В других вариантах реализации атом фтора заменен на производное кремния (например, -Si(CH₃)₃). В некоторых вариантах реализации в кремнийсодержащих производных по настоящему изобретению один или более атомов водорода могут быть заменены на дейтерий. В некоторых вариантах реализации кремнийсодержащее производное соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, может содержать кремний, включенный в гетероциклическое кольцо.

[00165] В некоторых вариантах реализации такое производное представляет собой борсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на бор или производное бора.

[00166] В некоторых вариантах реализации такое производное представляет собой фосфорсодержащее производное, в котором один атом углерода в соединении, таутомере, дейтерированном производном или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, или соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, заменен на фосфор или производное фосфора.

[00167] В другом аспекте настоящего изобретения предложены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль в соответствии с любой из формул, выбранных из формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, и соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, и соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, вводят пациенту, нуждающемуся в этом.

[00168] Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых сред-носителей и фармацевтически приемлемых адьювантов. В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель выбран из фармацевтически приемлемых наполнителей, разрыхлителей, поверхностно-активных веществ, связывающих веществ и смазывающих веществ.

[00169] Также следует понимать, что фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно применять в способах комбинированной терапии; то есть фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать по меньшей мере один дополнительный активный терапевтический агент. В качестве альтернативы, фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений формул **I, Ia, Ib, Ic, Ic-1, Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, можно вводить в виде отдельной композиции

одновременно, до или после введения композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент. В некоторых вариантах реализации фармацевтическую композицию, содержащую по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль, выбранные из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, таутомеров указанных соединений, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений, можно вводить в качестве отдельной композиции одновременно, до или после введения композиции, содержащей по меньшей мере один другой активный терапевтический агент.

[00170] Как описано выше, фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут необязательно дополнительно содержать по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран из адъювантов и сред-носителей. По меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель в настоящем документе включает любые и все растворители, разбавители, другие жидкие среды-носители, диспергирующие добавки, суспендирующие добавки, поверхностно-активные вещества, изотонические агенты, загустители, эмульгаторы, консерванты, твердые связывающие вещества и смазывающие вещества, которые подходят для конкретной желаемой лекарственной формы. В Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21е издание, 2005, ред. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Филадельфия, и *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, ред. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Нью-Йорк, описаны разные носители, применяемые для получения фармацевтических композиций, и известные способы их получения. Предполагается, что за исключением тех случаев, когда какой-либо традиционный носитель несовместим с соединениями согласно настоящему изобретению, например, приводит к какому-либо нежелательному биологическому эффекту или вступает в иное отрицательное взаимодействие с каким(-и)-либо другим(-и) компонентом(-ами) фармацевтической композиции, применение таких носителей включено в объем настоящего изобретения. Неограничивающие примеры подходящих фармацевтически приемлемых носителей включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки (такие как, например, человеческий сывороточный альбумин), буферные вещества (такие как, например, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота и сорбат калия), смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли и электролиты (такие как, например, сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка), коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена-полиоксипропилена, ланолин, сахара (такие как, например, лактоза, глюкоза и сахароза), крахмалы (такие как, например, кукурузный крахмал и картофельный крахмал), целлюлозу и ее производные (такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и

ацетат целлюлозы), порошковый трагакант, солод, желатин, тальк, вспомогательные вещества (такие как, например, масло какао и воски для суппозиториев), масла (такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), гликоли (такие как, например, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль), сложные эфиры (такие как, например, этилолеат и этиллаурат), агар, буферные агенты (такие как, например, гидроксид магния и гидроксид алюминия), альгиновую кислоту, апирогенную воду, изотонический солевой раствор, раствор Рингера, этиловый спирт, фосфатные буферные растворы, нетоксичные совместимые смазывающие вещества (такие как, например, лаурилсульфат натрия и стеарат магния), красители, агенты, способствующие высвобождению, агенты покрытий, подсластители, вкусоароматические добавки, ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты.

[00171] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, применяют для лечения FSGS и/или NDKD. В некоторых вариантах реализации FSGS опосредован APOL1. В некоторых вариантах реализации NDKD опосредован APOL1.

[00172] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака. В некоторых вариантах реализации рак опосредован APOL1.

[00173] В некоторых вариантах реализации изобретения соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, применяют для лечения рака поджелудочной железы. В некоторых вариантах реализации рак поджелудочной железы опосредован APOL1.

[00174] В некоторых вариантах реализации способы по настоящему изобретению включают введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли, выбранных из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль выбраны из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации у пациента, нуждающегося в указанном введении, имеются генетические варианты *APOL1*, т.е. G1: S342G:I384M, и G2: N388del:Y389del.

[00175] В другом аспекте настоящего изобретения предложены способы ингибирования активности APOL1, включающие приведение указанного APOL1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью, выбранными из соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**,

Ic-2, Ic-3, Ic-4, Ic-5, Ic-6, II, II-1, II-2, II-3, II-4, II-5, II-6, II-6a и II-6b, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров, и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений. В некоторых вариантах реализации предложенные способы ингибирования активности APO1 включают приведение указанного APO1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью, выбранными из соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений.

3. Твердые формы

[00176] В некоторых вариантах реализации изобретения предложена твердая форма соединения 16. В некоторых вариантах реализации твердая форма соединения 16 представляет собой форму А. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма А соединения 16 является по существу чистой. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения форма А соединения 16 является по существу кристаллической.

[00177] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при значениях градусов два-тета, выбранных из $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей два или более сигналов при $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета и $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета.

[00178] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при двух или более значениях градусов два-тета, выбранных из $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $17,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,6 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $26,1 \pm 0,2$ градуса два-тета и $26,2 \pm 0,2$ градуса два-тета. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигнал при трех или более значениях градусов два-тета, выбранных из $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $17,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,6 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $26,1 \pm 0,2$ градуса два-тета и $26,2 \pm 0,2$ градуса два-тета. В некоторых

характеризуется рентгеновской порошковой дифрактограммой, содержащей сигналы при $10,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $14,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $15,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $16,1 \pm 0,2$ градуса два-тета, $17,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $18,2 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $19,9 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,0 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,5 \pm 0,2$ градуса два-тета, $20,6 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,4 \pm 0,2$ градуса два-тета, $21,7 \pm 0,2$ градуса два-тета, $22,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,3 \pm 0,2$ градуса два-тета, $23,8 \pm 0,2$ градуса два-тета, $26,1 \pm 0,2$ градуса два-тета и $26,2 \pm 0,2$ градуса два-тета.

[00179] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, по существу подобной таковой на **фиг. 1**.

[00180] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется термогравиметрическим анализом, который демонстрирует минимальную потерю массы от температуры окружающей среды до $250\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется термограммой ТГА, по существу подобной таковой на **фиг. 2**.

[00181] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется анализом дифференциальной сканирующей калориметрии, демонстрирующим один эндотермический пик при $147\text{ }^{\circ}\text{C}$. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется термограммой ДСК, по существу подобной таковой на **фиг. 3**.

[00182] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется ЯМР твердого тела. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим один или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $126,9 \pm 0,2$ м.д., $125,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим два или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $126,9 \pm 0,2$ м.д., $125,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим три или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $126,9 \pm 0,2$ м.д., $125,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим четыре или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $126,9 \pm 0,2$ м.д., $125,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим пять или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $125,9 \pm 0,2$ м.д., $126,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д. В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, содержащим шесть или более сигналов, выбранных из $153,5 \pm 0,2$ м.д., $151,5 \pm 0,2$ м.д., $125,9 \pm 0,2$ м.д., $126,1 \pm 0,2$ м.д., $123,9 \pm 0,2$ м.д., $122,1 \pm 0,2$ м.д., $73,6 \pm 0,2$ м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д.

м.д., $49,9 \pm 0,2$ м.д., $47,2 \pm 0,2$ м.д., $37,2 \pm 0,2$ м.д. и $23,0 \pm 0,2$ м.д.

[00183] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{13}C ттЯМР, по существу подобным таковому на **фиг. 4**.

[00184] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется спектром ^{19}F ттЯМР, содержащим сигнал при $-58,0 \pm 0,2$ м.д.

[00185] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$):

$5,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$9,0 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$34,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90° .

[00186] В некоторых вариантах реализации форма А соединения 16 характеризуется орторомбической кристаллической системой, пространственной группой $P2_12_12_1$ и параметрами элементарной ячейки, измеренными при 298 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda=1,54178 \text{ \AA}$):

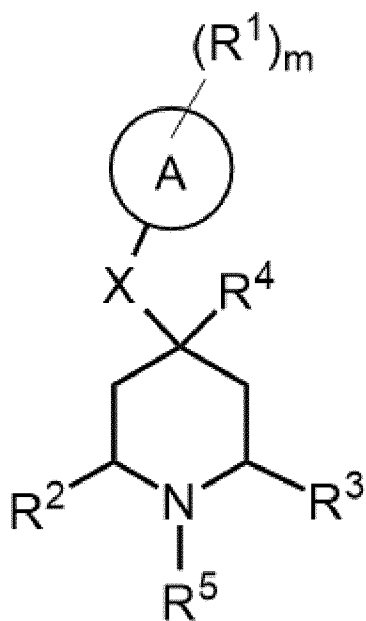
$5,1 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$9,2 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90°
$34,5 \pm 0,1 \text{ \AA}$	90° .

[00187] В другом аспекте настоящего изобретения предложен способ получения кристаллической формы А соединения 16 путем кристаллизации соединения 16 в МТБЭ, фильтрования кристаллизованного соединения и вакуумной сушки при 60°C в течение ночи с получением формы А соединения 16.

4. Неограничивающие примеры вариантов реализации

[00188] Без ограничения, некоторые варианты реализации настоящего изобретения включают:

1. Соединение, представленное формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

X представляет собой связь (т. е. **X** отсутствует) или выбран из $-(\text{CH}_2)-$ и $-(\text{CH}_2)\text{SO}_2-$; **кольцо А** выбрано из C_6 циклоалкила, C_6 арила и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, $-\text{OR}^c$, $=\text{O}$, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{S}$ - (циклопропила) и групп $-\text{SO}_2(\text{R}^c)$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-\text{OH}$, циано и галогеновых групп;

C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила) и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂; и

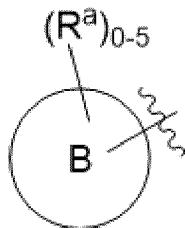
фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила) и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный

арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила;

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C₆ арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкенил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(C₆ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**) и C₃-C₆ карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами **R^m**);

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C₁-C₄ алкила, групп -NR^hRⁱ и -OR^k; причем:

R^h, **Rⁱ** и **R^j** в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила, C₆-C₁₀ арила и C₃-C₆ циклоалкильных групп, при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^h**, **Rⁱ** и **R^j** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкила, 5-10-членного гетероциклила и C₃-C₆ карбоциклильных групп; при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^k** необязательно замещен 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и $-O(C_1-C_4)$ алкильных групп;

R^3 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4)$ алкила), C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила), $-N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, C_1-C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН или $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкилом)), C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ алкила), $-NHC(=O)(C_1-C_4)$ алкила), $-C(=O)(C_1-C_4)$ алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$;

R^4 выбран из водорода, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкильных и C_1-C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

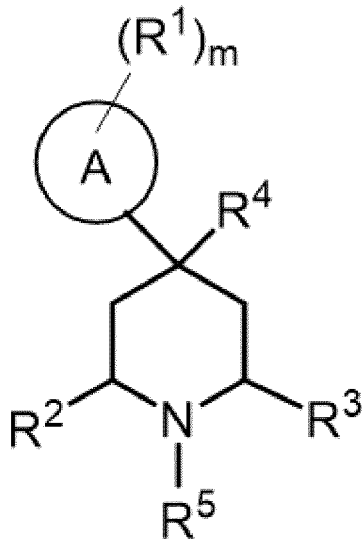
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

1а. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула Ia

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп -C(=O)N(**R^c**)₂ и -SO₂(**R^c**), где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

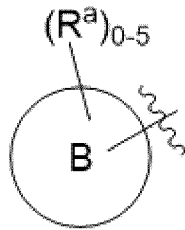
C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 алкила) и групп -C(=O)N(C_1 - C_4 алкил)₂;

и

фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 алкила) и групп -C(=O)N(C_1 - C_4 алкил)₂; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

где каждый из 5-6-членного циклоалкила, 5-8-членного гетероциклила, 5-6-членного арила и 5-6-членного гетероарила необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_4 алкила; **R²** выбран из циано, C_1 - C_6 алкила, -C(=O)O(C_1 - C_4 алкила), C_2 -



C_6 алкинила и , где:

C_1 - C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3 - C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкенила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклильных групп; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена, циано, -ОН и -O(C₁-C₄ алкильных) групп;

R³ выбран из C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R³** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила) (необязательно замещенного -ОН), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₅ алкила (необязательно замещенного -ОН или -S(=O)₂(C₁-C₄ алкилом)), C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -NHC(=O)(C₁-C₄ алкила), -C(=O)(C₁-C₄ алкокси) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

R⁴ выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -(CH₂)_nC(=O)NRⁿR^o, -NRⁿR^o, -NR^oC(=O)R^p, -NRⁿS(=O)_pR^p, -(CH₂)_nOR^p, -S(=O)_pR^p, -S(=O)_pNRⁿR^o, -OS(=O)_pNRⁿR^o и групп -(CH₂)_nC(=O)OR^p, где:

каждый из **Rⁿ** и **R^o** в каждом случае независимо выбран из водорода и C₁-C₄ алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкильных и C₁-C₄ галогеналкильных групп;

R⁵ выбран из водорода и C₁-C₆ алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

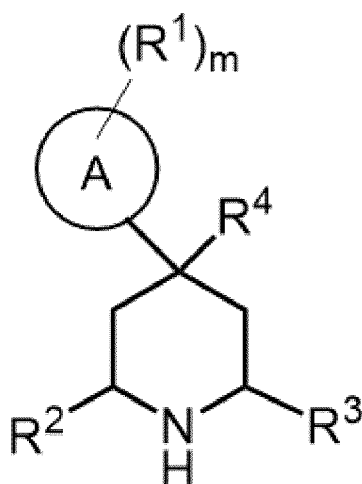
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из **q** и **r** в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

1b. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула 1b

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп $-C(=O)N(R^c)_2$ и $-SO_2(R^c)$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

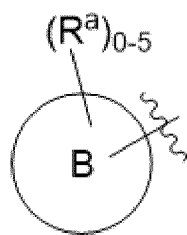
C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂; и

фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_4 алкила;

R² выбран из циано, C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2 - C_6 алкинила и



, при этом:

C_1 - C_6 алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил)₂, C_3 - C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6

алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(C₆ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C₃-C₆ карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C₁-C₄ алкила, групп -NR^hRⁱ и -OR^k; причем:

R^h, Rⁱ и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила, C₆-C₁₀ арила и C₃-C₆ циклоалкильных групп, при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из R^h, Rⁱ и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -OH;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкила, 5-10-членного гетероциклила и C₃-C₆ карбоциклильных групп; при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -OH;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси, групп -S(=O)_pR^k и -OR^k; при этом:

C₁-C₆ алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH и -O(C₁-C₄ алкильных) групп;

R³ выбран из C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C₁-C₆ алкил в R³ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в R³ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила) (необязательно замещенного -OH), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₅ алкила (необязательно замещенного -OH или -S(=O)₂(C₁-C₄ алкилом)), C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -NHC(=O)(C₁-C₄ алкила), -C(=O)(C₁-C₄ алкокси) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

R⁴ выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ галогеналкила, -

$(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{NR}^o\text{C}(=\text{O})\text{R}^p$, $-\text{NR}^n\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^p$, $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^p$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^p$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^n\text{R}^o$, $-\text{OS}(=\text{O})_p\text{NR}^n\text{R}^o$ и групп $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(=\text{O})\text{OR}^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

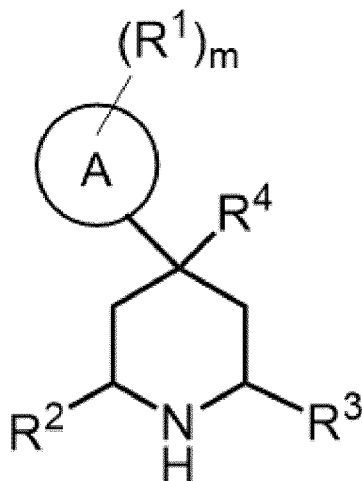
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

1с. Соединение, представленное следующей структурной формулой:



Формула 1с

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R^1 в каждом случае независимо выбран из галогена, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в R^1 содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

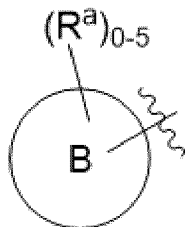
C_1 - C_6 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-\text{OH}$, циано и галогеновых групп;

C_3 - C_6 карбоциклил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4

алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;
и

фенил в **R**¹ необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила) и групп -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂;

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкенила и



, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R**² необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -OH, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C₆ арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R**^a; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкенил в **R**^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами **R**^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами **R**^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами **R**^m), циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(C₆ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами **R**^m) и C₃-C₆ карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами **R**^m);

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R**^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C₁-C₄ алкила, групп -NR^hRⁱ и -OR^k; причем:

R^h, **R**ⁱ и **R**^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила, C₆-C₁₀ арила и C₃-C₆ циклоалкильных групп, при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R**^h, **R**ⁱ и **R**^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -OH;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоцикличильных групп; при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_p R^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1$ - C_4 алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1 - C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1$ - C_4 алкила), C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_4 алкила) (необязательно замещенного $-OH$), $-N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$, C_1 - C_5 алкила (необязательно замещенного $-OH$ или $-S(=O)_2(C_1$ - C_4 алкилом)), C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1$ - C_4 алкила), $-NHC(=O)(C_1$ - C_4 алкила), $-C(=O)(C_1$ - C_4 алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1$ - C_4 алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_n C(=O)NR^n R^o$, $-NR^n R^o$, $-NR^o C(=O)R^p$, $-NR^n S(=O)_p R^p$, $-(CH_2)_n OR^p$, $-S(=O)_p R^p$, $-S(=O)_p NR^n R^o$, $-OS(=O)_p NR^n R^o$ и групп $-(CH_2)_n C(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкильных и C_1 - C_4 галогеналкильных групп;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

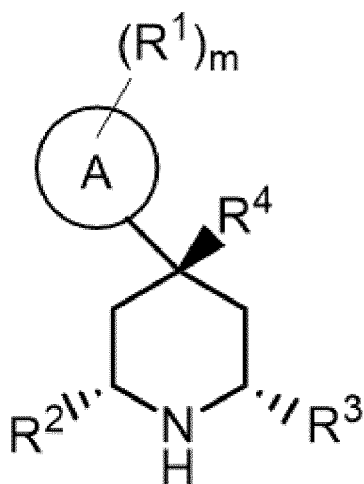
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-1b, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула II

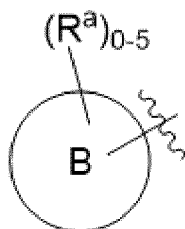
его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **кольцо А** и **m** являются такими, как определено в любом из вариантов реализации 1-1b.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-2, отличающиеся тем, что **R⁴** представляет собой -ОН; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-2.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-3, отличающиеся тем, что **R³** выбран из C₁-C₄ алкильных групп; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-3.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-4, отличающиеся тем, что **R³** представляет собой -СН₃; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-4.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-5, отличающиеся тем, что **R²**

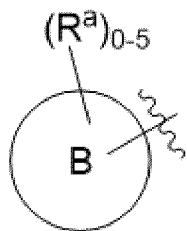


выбран из C₁-C₄ алкила и групп ; где:

C₁-C₄ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₂ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членных гетероарильных групп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-5.

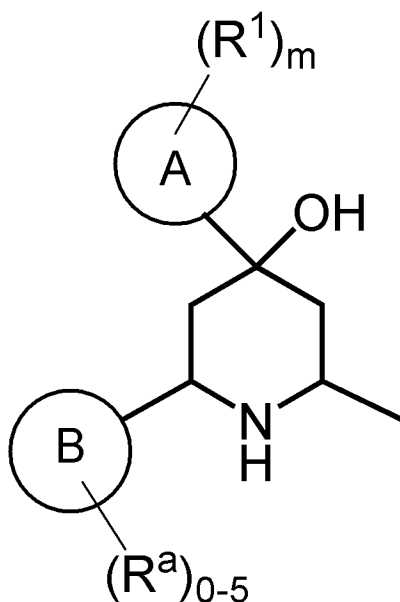
7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-6, отличающиеся тем, что R^2



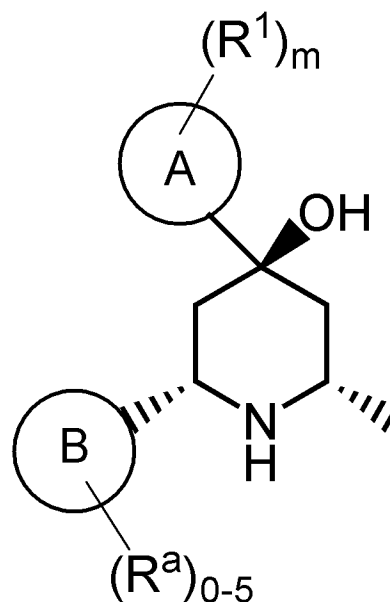
выбран из $-CH_3$ и групп ;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-6.

8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-7, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Ic-4



Формула ID

таутомером указанных соединений, дейтерированным производным указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемой солью любого из вышеуказанных соединений, где все переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено в любом из вариантов реализации 1-7.

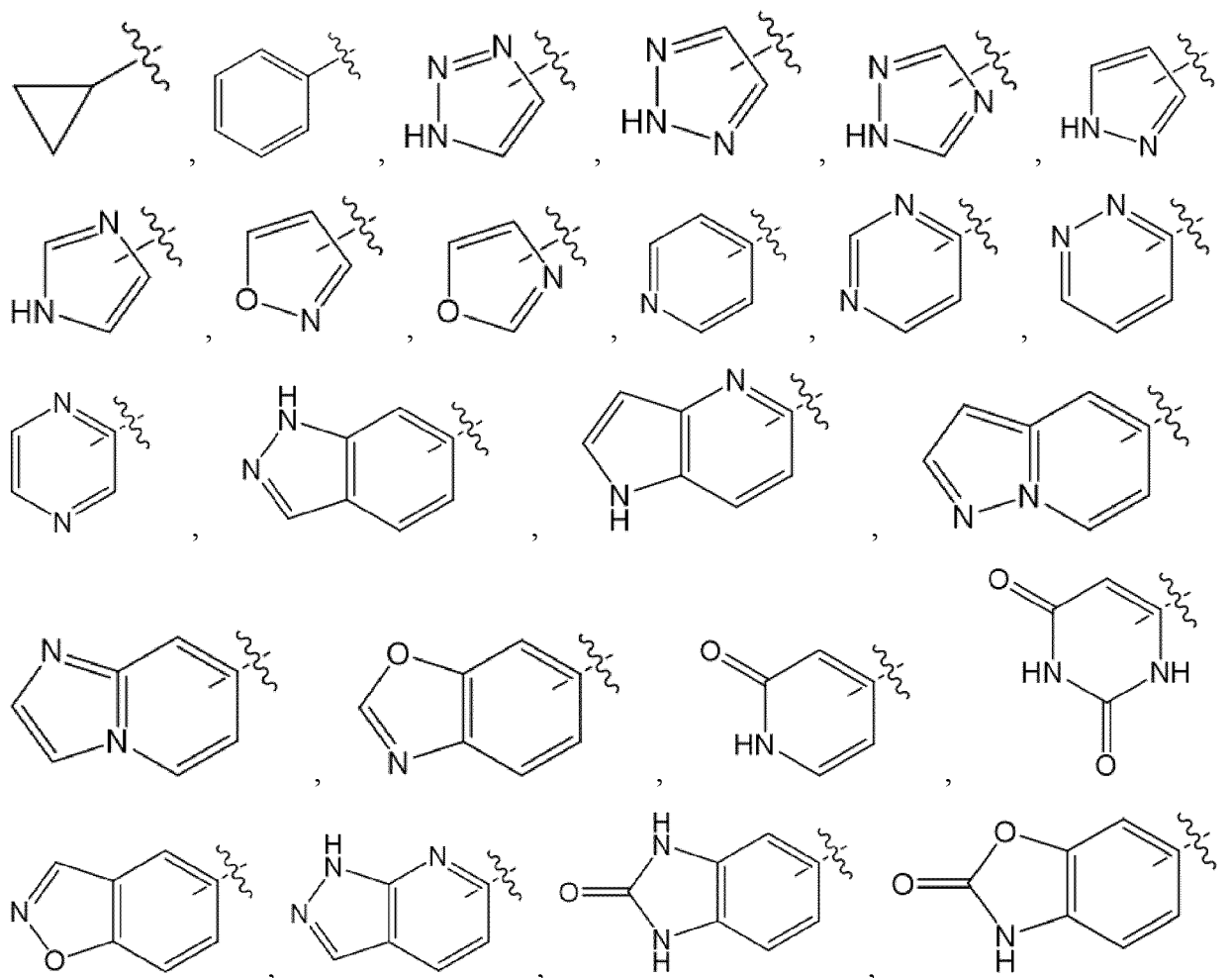
9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо B** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-членного гетероарильных групп; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

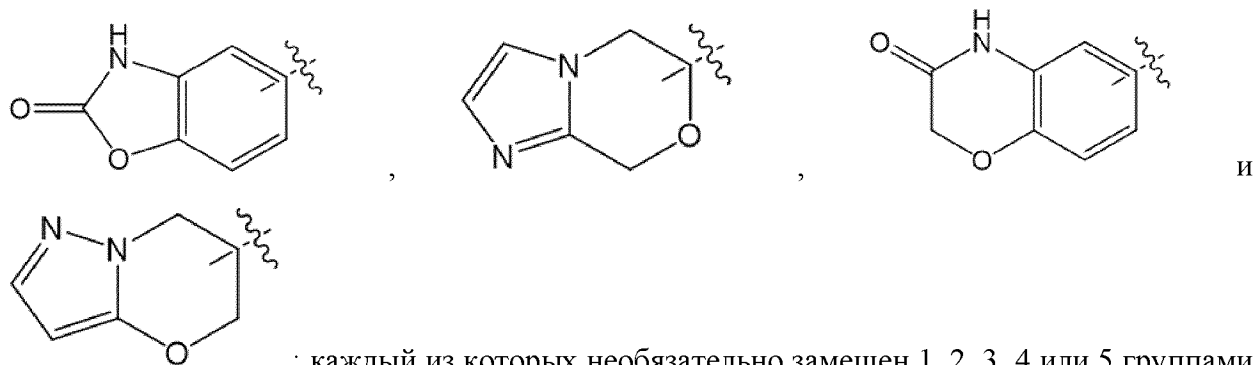
10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо B** выбрано из

циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

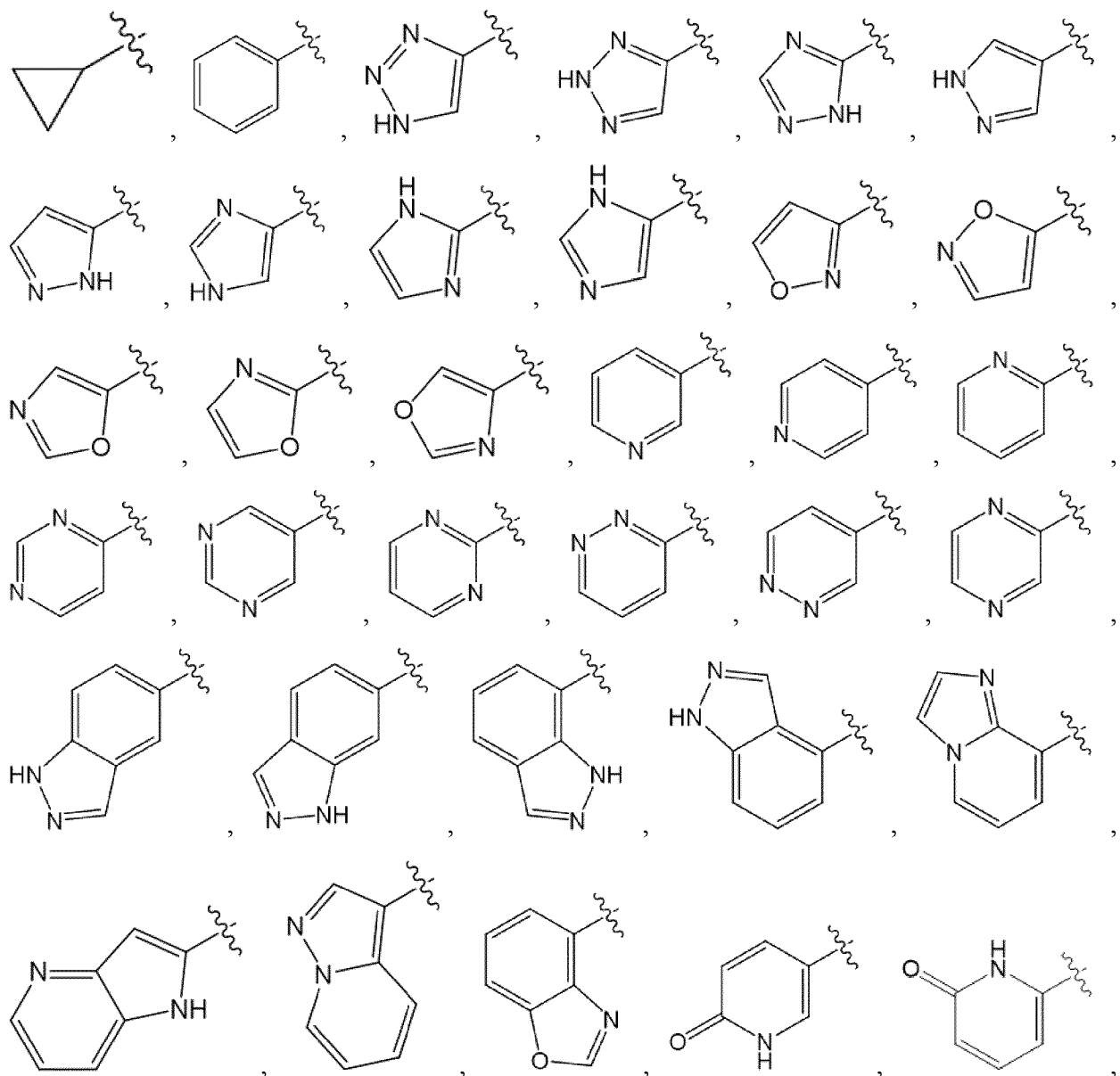
12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из

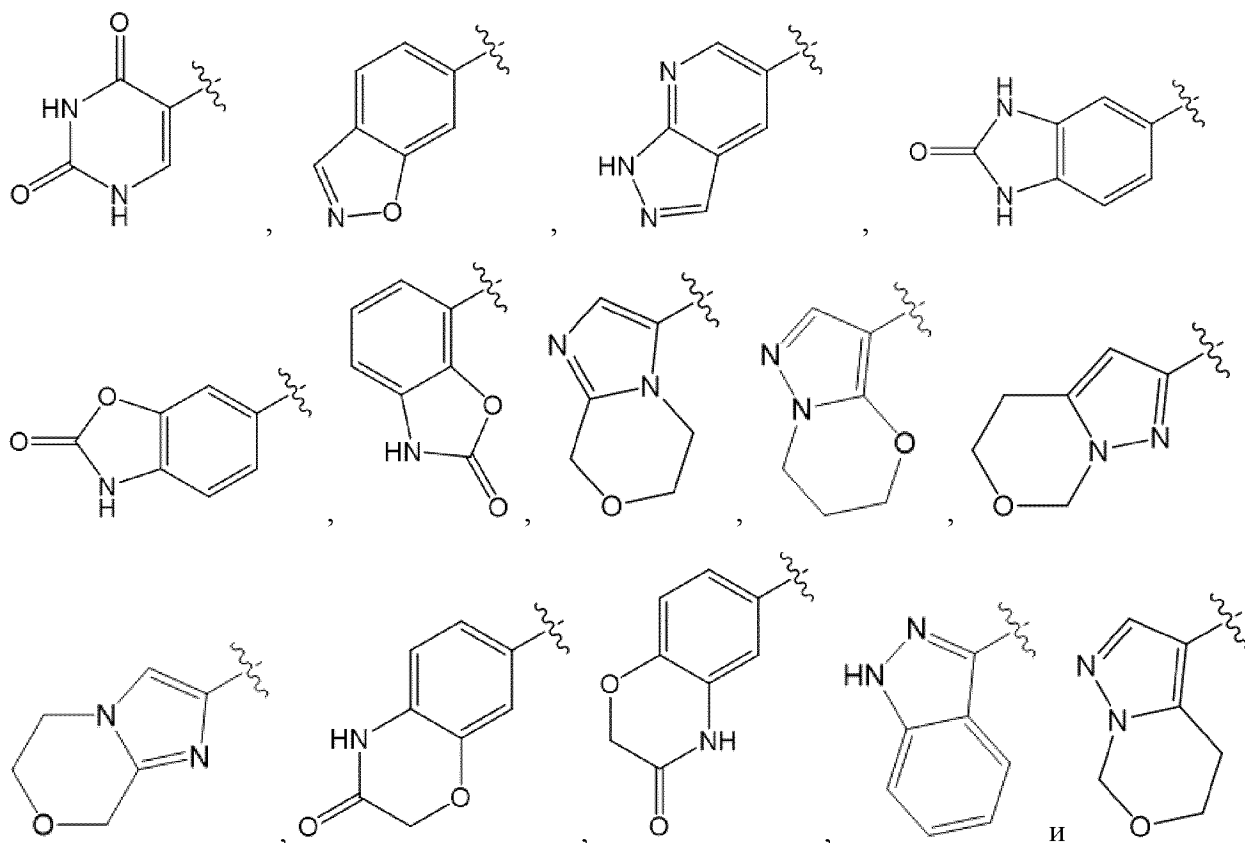




; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

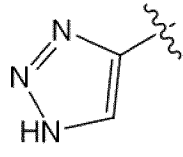
13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из





; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 8, отличающиеся тем, что **кольцо В** представляет

собой , который необязательно замещен 1 группой R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-8.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-14, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкоксигрупп;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкоксигрупп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-15.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-16, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-16.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-17, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и циклопропила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-17.

18a. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-14, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из групп $-SO_2(R^c)$, где R^c независимо выбран из C_1 - C_4 алкильных групп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

18b. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-14, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из групп $-SO_2(R^c)$, где R^c независимо выбран из C_1 алкильных групп;

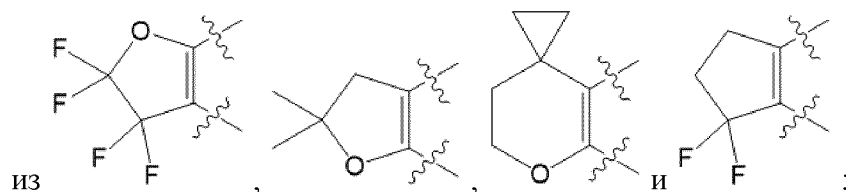
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

18с. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1, 1a-1, 1a-2 и 2-14, отличающиеся тем, что две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклическое, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероцикл, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, $-OH$ и C_1-C_4 алкила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

18d. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-14, отличающиеся тем, что две группы R^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют группу, выбранную



и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-14.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-18, отличающиеся тем, что m равен 1; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-18.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-18, отличающиеся тем, что m равен 2; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-18.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-20, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_4 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, C_3-C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероцикла, фенила и 5-8-членных гетероарильных групп, где:

C_1-C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероцикл, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и $-OR^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутильных групп; причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп; причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-20.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-21, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_4$ алкила), $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероцикла, фенила и 5-6-членного гетероарила, где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_2R^k$, $-NR^hR^i$, $-OR^k$, циклопропильных и циклобутильных групп, при этом:

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$, циклопропильных и циклобутильных групп, причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; причем:

$-CH_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-OH$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-21.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-22, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2

галогеналкила, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-OR^k$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_2 \text{ алкила})$, $-S(=O)_2R^k$, $-S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членных гетероарильных групп; где:

C_1-C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$, при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

каждый q и r представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-22.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-23, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2(\text{циклопропила})$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(\text{циклопропила})$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$,

$-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазина, тетрагидро-2H-пиранила, метилпиразолила, пиридинила и тетрагидротиофенил-1,1-диоксида; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-23.

25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-24, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из $-CH_3$ и $-(CH_2)_2SO_2CH_3$; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-24.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-25, отличающиеся тем, что **КОЛЬЦО А** выбрано из фенила, тиофенила и пиридинила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-25.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-26, отличающиеся тем, что **КОЛЬЦО А** представляет собой фенил; и все другие переменные, конкретно не определенные в

данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1-26.

27a. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1 и 2-27, отличающиеся тем, что R^5 выбран из водорода, метила и пропила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1 и 2-27.

27b. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1 и 2-27a, отличающиеся тем, что R^5 представляет собой водород; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из вариантов реализации 1 и 2-27a.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 1, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

28a. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 2, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

28b. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 3, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов реализации 1-28b и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29.

31. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

32. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтическая композиция по варианту реализации 29 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания

почек.

33. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композицией по варианту реализации 29.

34. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

35. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтическая композиция по варианту реализации 29 для применения для ингибирования активности APOL1.

36. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29.

37. Способ по варианту реализации 36, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

38. Способ по варианту реализации 36 или варианту реализации 37, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

39. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

40. Применение по варианту реализации 39, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

41. Применение по варианту реализации 39 или варианту реализации 40, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

42. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтическая композиция по варианту реализации 29 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

43. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту реализации 42, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

44. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или

фармацевтически приемлемая соль для применения по варианту реализации 42 или варианту реализации 43, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

45. Способ ингибирования активности APOL1, включающий приведение указанного APOL1 в контакт с по меньшей мере одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композицией по варианту реализации 29.

46. Применение по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтической композиции по варианту реализации 29 для получения лекарственного средства для ингибирования активности APOL1.

47. По меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов реализации 1-28b или фармацевтическая композиция по варианту реализации 29 для применения для ингибирования активности APOL1.

48. Кремнийсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b.

49. Фармацевтическая композиция, содержащая кремнийсодержащее производное по варианту реализации 48.

50. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного по варианту реализации 48 или фармацевтической композиции по варианту реализации 49.

51. Применение кремнийсодержащего производного по варианту реализации 48 или фармацевтической композиции по варианту реализации 49 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

52. Кремнийсодержащее производное по варианту реализации 48 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 49 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

53. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного по варианту реализации 48 или фармацевтической композиции по варианту реализации 49.

54. Способ по варианту реализации 53, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

55. Способ по варианту реализации 53 или варианту реализации 54, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

56. Применение кремнийсодержащего производного по варианту реализации 48 или фармацевтической композиции по варианту реализации 49 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

57. Применение по варианту реализации 56, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

58. Применение по варианту реализации 56 или варианту реализации 57, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

59. Кремнийсодержащее производное по варианту реализации 48 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 49 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

60. Кремнийсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 59, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

61. Кремнийсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 59 или варианту реализации 60, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

62. Борсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b.

63. Фармацевтическая композиция, содержащая борсодержащее производное по варианту реализации 62.

64. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного по варианту реализации 62 или фармацевтической композиции по варианту реализации 63.

65. Применение борсодержащего производного по варианту реализации 62 или фармацевтической композиции по варианту реализации 63 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

66. Борсодержащее производное по варианту реализации 62 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 63 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

67. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, борсодержащего производного по варианту реализации 62 или фармацевтической композиции по варианту реализации 63.

68. Способ по варианту реализации 67, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

69. Способ по варианту реализации 67 или варианту реализации 68, отличающийся

тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

70. Применение борсодержащего производного по варианту реализации 62 или фармацевтической композиции по варианту реализации 63 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

71. Применение по варианту реализации 70, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

72. Применение по варианту реализации 70 или варианту реализации 71, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

73. Борсодержащее производное по варианту реализации 62 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 63 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

74. Борсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 73, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

75. Борсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 73 или варианту реализации 74, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

76. Фосфорсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, тауомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из вариантов реализации 1-28b.

77. Фармацевтическая композиция, содержащая фосфорсодержащее производное по варианту реализации 76.

78. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фосфорсодержащего производного по варианту реализации 76 или фармацевтической композиции по варианту реализации 77.

79. Применение фосфорсодержащего производного по варианту реализации 76 или фармацевтической композиции по варианту реализации 77 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

80. Фосфорсодержащее производное по варианту реализации 76 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 77 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

81. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, фосфорсодержащего производного по варианту реализации 76 или фармацевтической композиции по варианту реализации 77.

82. Способ по варианту реализации 81, отличающийся тем, что указанное

заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

83. Способ по варианту реализации 81 или варианту реализации 82, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

84. Применение фосфорсодержащего производного по варианту реализации 76 или фармацевтической композиции по варианту реализации 77 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

85. Применение по варианту реализации 84, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

86. Применение по варианту реализации 84 или варианту реализации 85, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

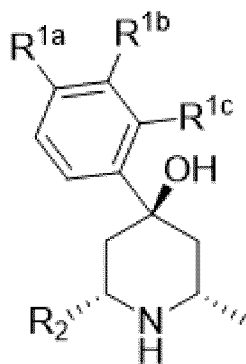
87. Фосфорсодержащее производное по варианту реализации 76 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 77 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

88. Фосфорсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 87, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

89. Фосфорсодержащее производное или фармацевтическая композиция для применения по варианту реализации 87 или варианту реализации 88, отличающиеся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

90. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 1, отличающиеся тем, что переменная X представляет собой связь (т. е. X отсутствует).

91. Соединение, представленное формулой:



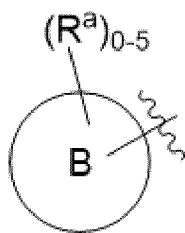
Формула II-6a

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

R^{1a} и **R^{1b}** независимо выбраны из галогена, H, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкильных групп;

R^{1c} выбран из галогена, H, CH₃, -OH и CH₂OH; и

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3 - C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкенила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3 - C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси и C_2 - C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6 - C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3 - C_6 карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3 - C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1 - C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_6 - C_{10} арила и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1 - C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1 - C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3 - C_6 карбоциклильных групп; при этом:

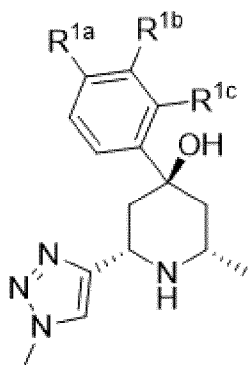
C_1 - C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1 - C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

галогена, циано, -ОН и -O(C₁-C₄ алкильных) групп.

92. Соединение, представленное формулой:



его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

R^{1a} и **R^{1b}** независимо выбраны из галогена, H, C₁-C₄ алкильных и C₁-C₄ галогеналкильных групп; и

R^{1c} выбран из галогена, H, CH₃, -ОН и СНЗОН.

93. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по варианту реализации 91 или варианту реализации 92.

94. Способ лечения заболевания, опосредованного APOL1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтической композиции по варианту реализации 93.

95. Способ по варианту реализации 94, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

96. Способ по варианту реализации 94 или варианту реализации 95, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

97. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтической композиции по варианту реализации 93.

98. Применение соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтической композиции по варианту реализации 93 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

99. Применение по варианту реализации 98, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

100. Применение по варианту реализации 98 или варианту реализации 99, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет

собой рак поджелудочной железы.

101. Применение соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтической композиции по варианту реализации 93 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

102. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 93 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

103. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 93 для применения для лечения рака, опосредованного APOL1.

104. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 93 для применения для лечения рака поджелудочной железы, опосредованного APOL1.

105. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по варианту реализации 91 или варианту реализации 92 или фармацевтическая композиция по варианту реализации 93 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

ПРИМЕРЫ

[00189] Для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе, представлены следующие примеры. Следует понимать, что указанные примеры предназначены исключительно для иллюстративных задач и их не следует толковать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

[00190] Соединения согласно изобретению могут быть получены согласно стандартным химическим способам или согласно приведенному в настоящем документе описанию. На следующих схемах синтеза и в описаниях получения соединений формул **I**, **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Ic-1**, **Ic-2**, **Ic-3**, **Ic-4**, **Ic-5**, **Ic-6**, **II**, **II-1**, **II-2**, **II-3**, **II-4**, **II-5**, **II-6**, **II-6a** и **II-6b**, соединений 1-29, соединений I5-I295, соединений 30-44 и соединений 45-68, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений или таутомера, или фармацевтически приемлемых солей любого из вышеуказанных соединений используются следующие сокращения:

1. Сокращения

AIBN=азобисизобутиронитрил

ARP=планшет, готовый для исследования

ВВВРУ=4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил

BF_3 =трифторид бора
 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ =диэтилэфират трифторида бора
 Boc_2O =ди-трет-бутил-дикарбонат
 CBzCl =бензилхлорформиат
 CDMT =2-хлор-4,6-диметокси-1,3,5-триазин
 DAST =трифторид диэтиламиносеры
 DBU =1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
 ДХМ =дихлорметан
 DIBAL-H =гидрид диизобутилалюминия
 DIPEA =N, N-диизопропилэтиламин или N-этил-N-изопропилпропан-2-амин
 DMAP =диметиламинопиридин
 ДМАА =диметилацетамид
 ДМЭ =диметоксиэтан
 DMEM =среда Игла в модификации Дульбекко
 ДМФА =диметилформаид
 DMPU =N, N'-диметилпропиленмочевина
 ДМСО =диметилсульфоксид
 DPPA =дифенилфосфорилазид
 dppb =1,4-бис[P(Ph)₂]бутан
 EtOAc =этилацетат
 EtOH =этанол
 Et_2O =диэтиловый эфир
 ЭБС =эмбриональная бычья сыворотка
 FLU =единицы флуоресценции
 HATU =[диметиламино(триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метил]диметиламмония (гексафторфосфатный анион)
 HDMC =N-[(5-хлор-3-оксидо-1H-бензотриазол-1-ил)-4-морфолинилметил]-N-метилметанаминия гексафторфосфат
 HEPES =4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфо кислота
 HBSS =сбалансированный солевой раствор Хэнкса
 IPA =изопропиловый спирт
 $\text{Ir}[\text{df}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ =гексафторид фосфора
 LDA =диизопропиламид лития
 LED =светодиод
 MeCN =ацетонитрил
 MeI =метилюодид
 MeOH =метанол
 MsOH =метансульфо кислота
 MTBE или TBME =метил-трет-бутиловый эфир
 n-BuLi =н-бутиллитий

NBS=N-бромсукцинимид

NMM=N-метилморфолин

NMP=N-метилпирролидин

ФБР=фосфатный буферный раствор

$\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ =[1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ =дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II)

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ =трис(добензилиденацетон)дипалладий

ПП=полипропилен

фунт/кв. дюйм=фунт на квадратный дюйм изб.

PTSA=моногидрат *m*-толуолсульфоукислоты

к.т.=комнатная температура

СФХ=сверхкритическая флюидная хроматография

ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

TBAF=фторид тетра-*n*-бутиламмония

TBSCl=трет-бутилдиметилсилилхлорид

MTBE=метил-трет-бутиловый эфир

TEA=триэтиламин

Tet=тетрациклин

ТФК или ТФУК=трифторуксусная кислота

TfOH=трифторметансульфоукислота

ТГФ=тетрагидрофуран

2-Me-ТГФ=2-метилтетрагидрофуран

THP=тетрагидропиран

TMSCl=триметилсилилхлорид

TMSS=трис(триметилсилил)силан

2. Пример 1. Синтез соединений

[00191] Все конкретные и общие соединения и описанные промежуточные соединения для получения указанных соединений рассматривают как часть изобретения, описанного в настоящем документе.

Синтез исходных веществ

[00192] В примерах получения описаны способы синтеза промежуточных соединений, применяемых для синтеза соединений 1-29, соединений I5-I295, соединения I296, соединений 30-44 и соединений 45-68.

Общие схемы

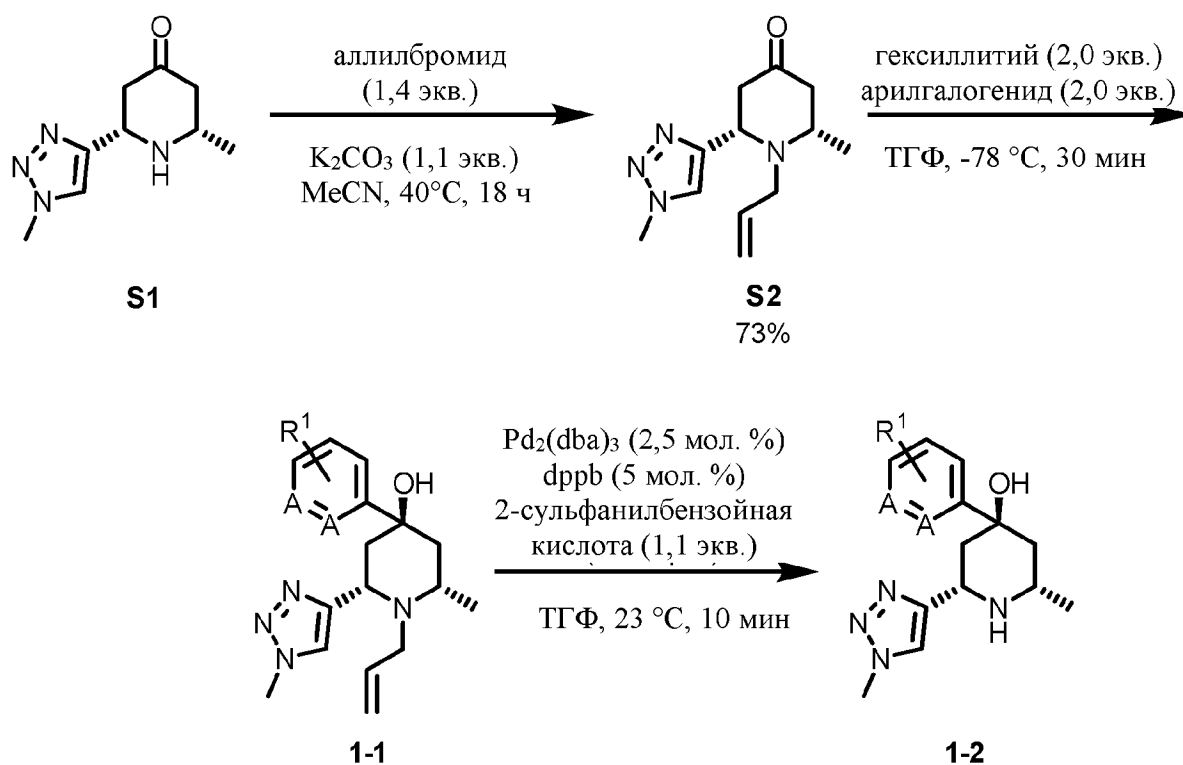
[00193] В некоторых вариантах реализации способы получения соединений формулы **I** включают реакции, описанные на схемах 1-10. На схемах ниже **A** представляет собой CH или N, и **R¹**, **R²** и **R³** являются такими, как определено выше.

[00194] На **схеме 1** показан способ получения соединения формулы **1-2** из пиперидинона **S1**. Пиперидинон **S1** может быть необязательно замещен реагентом защитной группы, таким как аллилбромид, с получением защищенного пиперидинона,

изображенного как **S2**. Подходящие арилгалогениды обрабатывают гексилитием в растворителе, таком как ТГФ, который затем объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **1-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **1-2**.

Схема 1

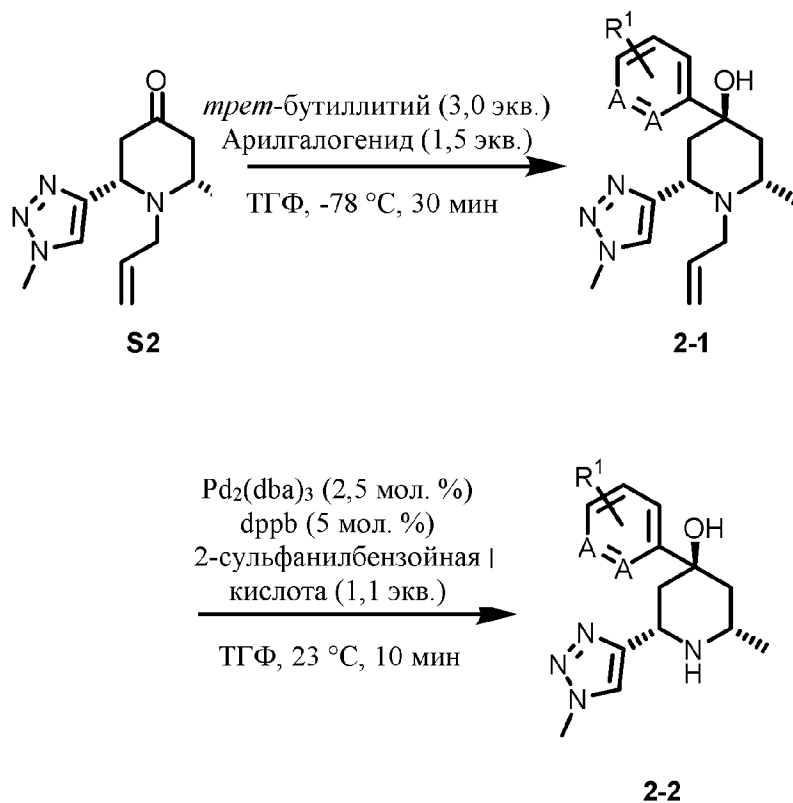
Иллюстративная схема с применением *n*-гексилития для получения нуклеофилов ариллития (0) для 1,2-присоединения



[00195] На **схеме 2** показан альтернативный способ получения соединения формулы **2-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арилгалогениды обрабатывают *tert*-бутиллитием в растворителе, таком как ТГФ, который затем объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **2-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **2-2**.

Схема 2

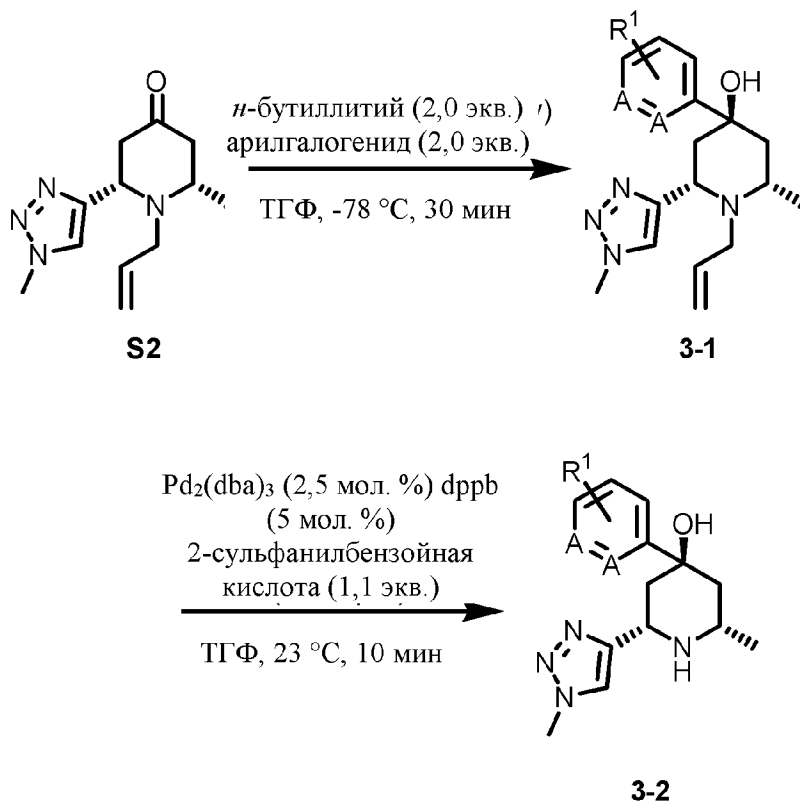
Иллюстративная схема с применением трет-бутиллития для получения ариллитиевых нуклеофилов для 1,2-присоединения



[00196] На **схеме 3** показан альтернативный способ получения соединения формулы **3-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арилгалогениды обрабатывают *n*-бутиллитием в растворителе, таком как ТГФ, который затем объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **3-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **3-2**.

Схема 3

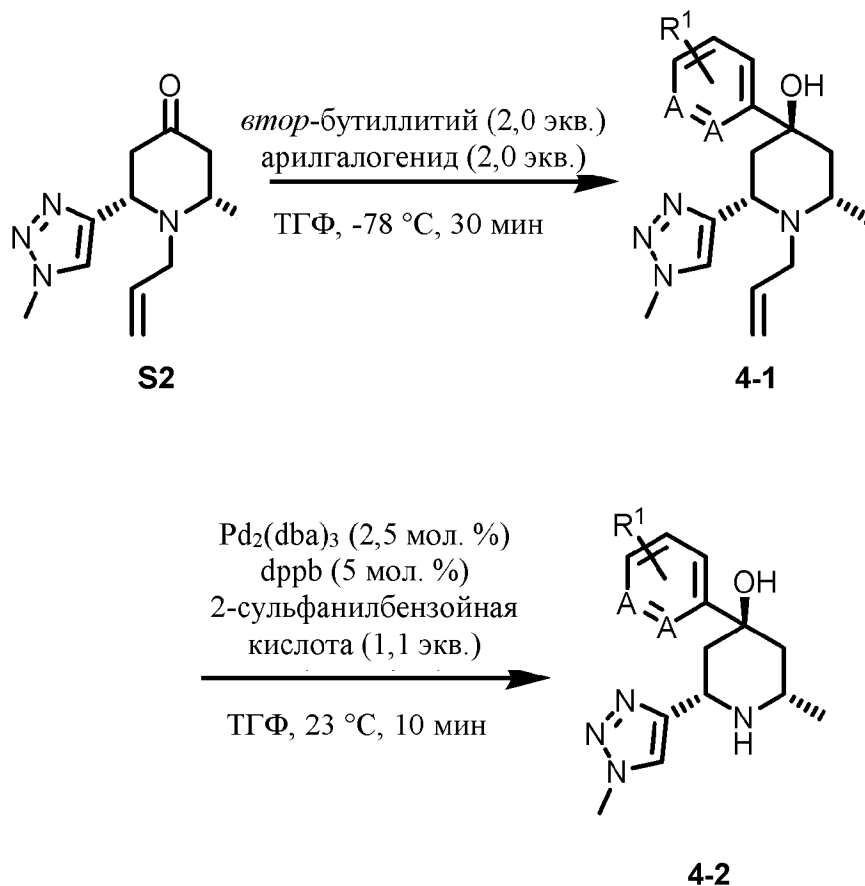
Иллюстративная схема с применением *n*-бутиллития с образованием ариллитиевых нуклеофилов для 1,2-присоединения



[00197] На **схеме 4** показан альтернативный способ получения соединения формулы **4-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арилгалогениды обрабатывают *втор*-бутиллитием в растворителе, таком как ТГФ, который затем объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **4-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **4-2**.

Схема 4

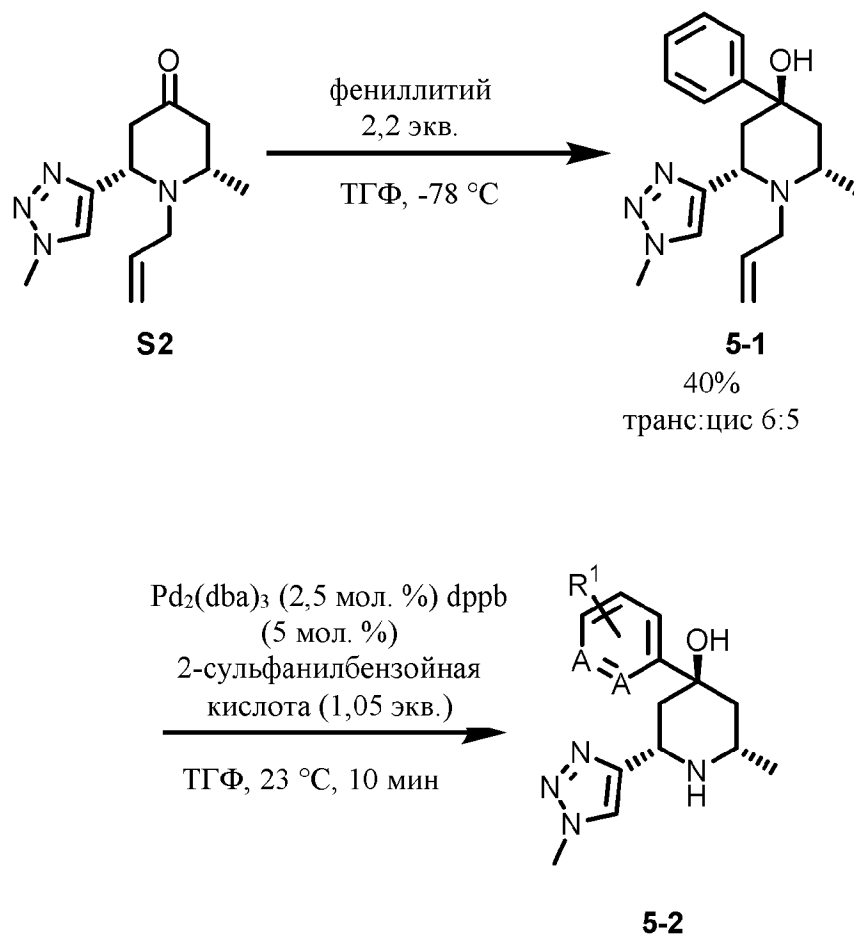
Иллюстративная схема с применением втор-бутиллития для получения ариллитиевых нуклеофилов для 1,2-присоединения



[00198] На **схеме 5** показан альтернативный способ получения соединения формулы **5-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие ариллитиевые реагенты в растворителе, таком как ТГФ, объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **5-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **5-2**.

Схема 5

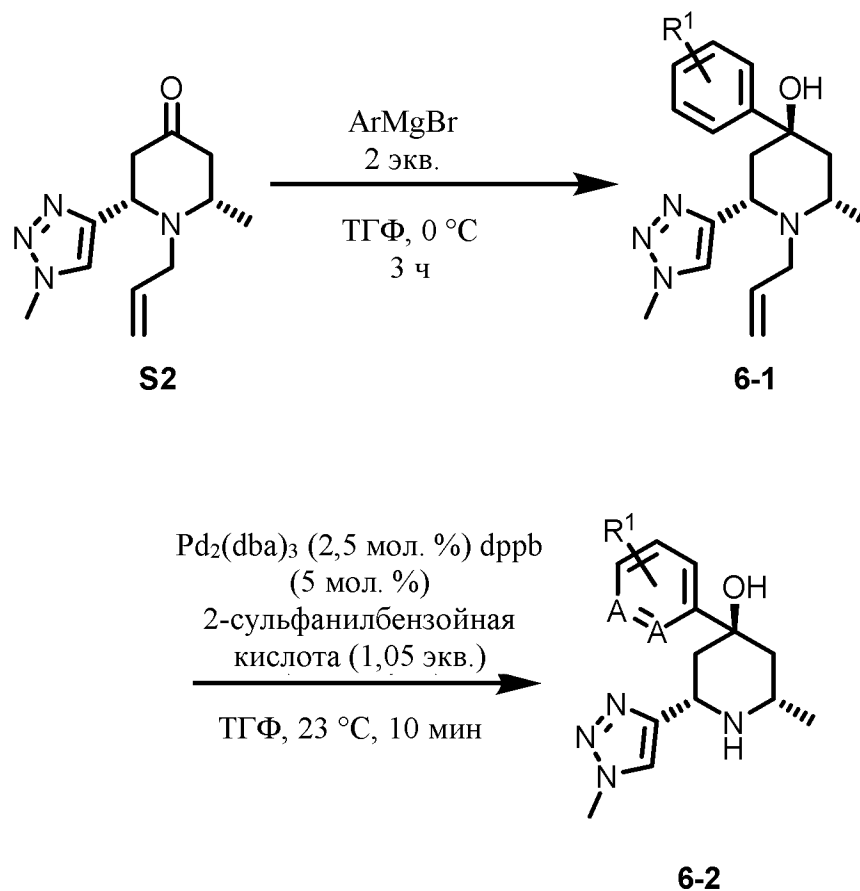
Иллюстративная схема 1,2-присоединения к ариллитиевым нуклеофилам с применением фениллития



[00199] На **схеме 6** показан альтернативный способ получения соединения формулы **6-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арильные реагенты Гриньяра (ArMgX), которые в некоторых вариантах реализации получают путем обработки соответствующих арилгалогенидов магнием в растворителе, таком как ТГФ, затем объединяют с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **6-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **6-2**.

Схема 6

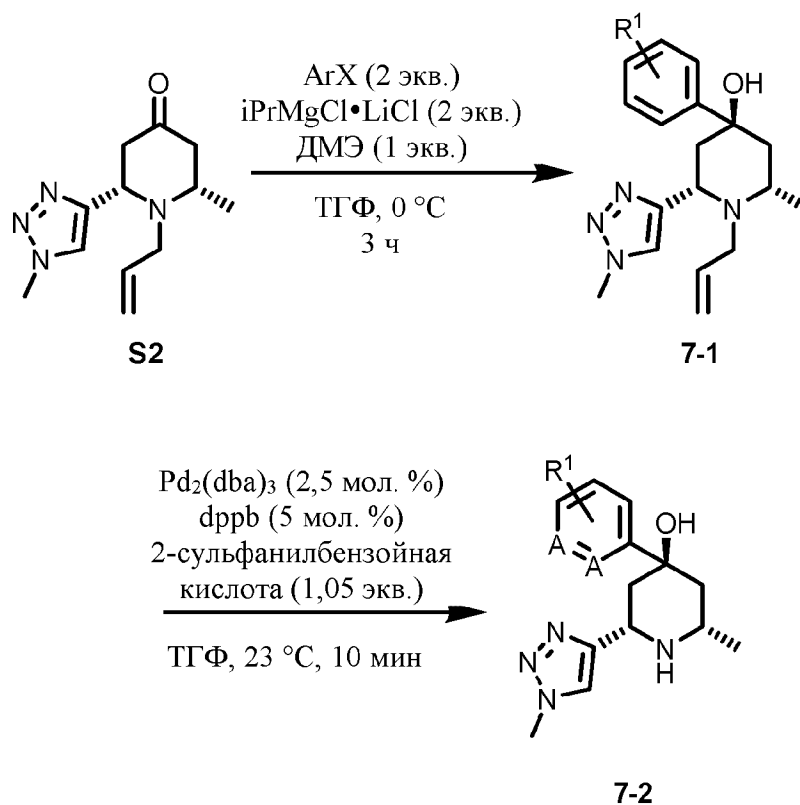
Иллюстративная схема 1,2-присоединения с применением нуклеофилов на основе арилмагнийбромидов



[00200] На **схеме 7** показан альтернативный способ получения соединения формулы **7-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арилгалогениды можно обрабатывать $i\text{PrMgCl-LiCl}$ в растворителе, таком как ТГФ, затем объединять с **S2** с получением соединений, изображенных формулой **7-1**, с последующим удалением аллильной защитной аллильной группы с получением соединений, изображенных формулой **7-2**.

Схема 7

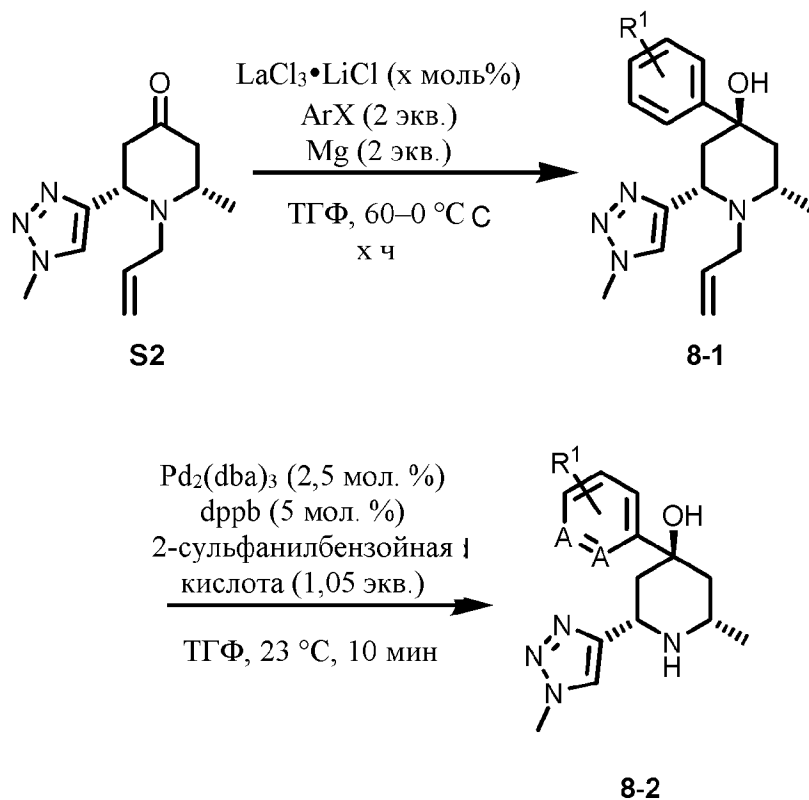
Иллюстративная схема получения нуклеофилов на основе арилмагниггалогенида и их присоединения



[00201] На **схеме 8** показан альтернативный способ получения соединения формулы **8-2** из защищенного пиперидинона **S2**. Подходящие арильные реагенты Гриньяра (ArMgX), которые в некоторых вариантах реализации получают путем обработки соответствующих арилгалогенидов магнием в растворителе, таком как ТГФ, затем объединяют с $\text{LaCl}_3\cdot 2\text{LiCl}$ и **S2** с получением соединений, изображенных формулой **8-1**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **8-2**.

Схема 8

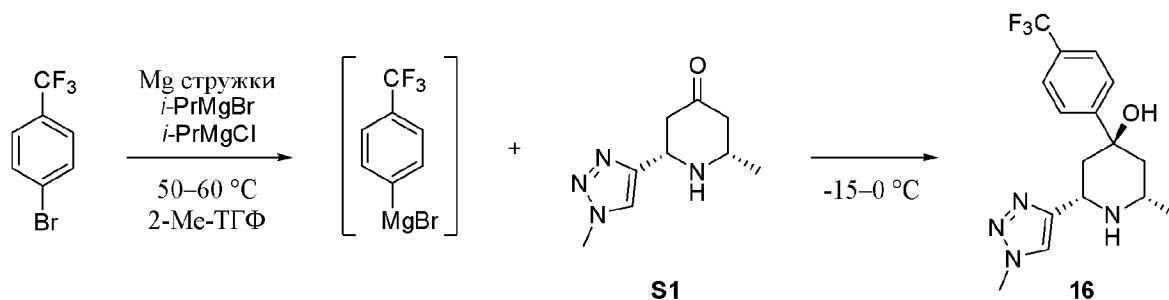
Иллюстративная схема применения реагентов Гриньяра на основе арилмагнийгалогенида с $\text{LaCl}_3 \cdot 2\text{LiCl}$ в качестве нуклеофилов

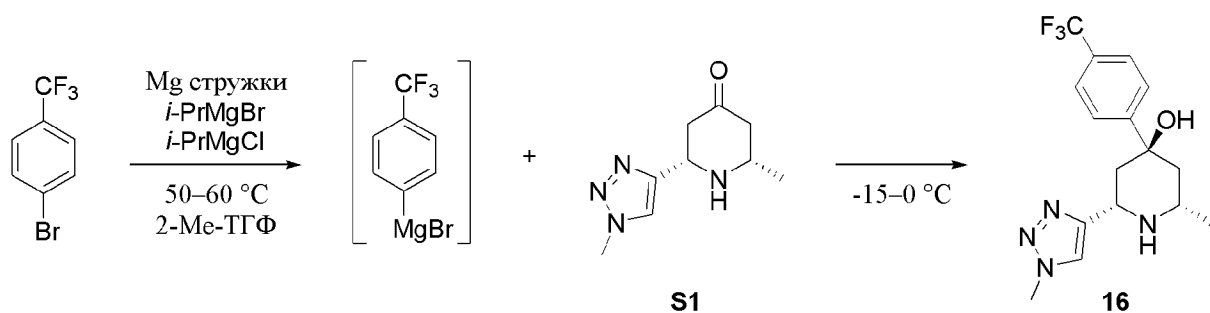


[00202] На **схеме 8a** представлен альтернативный способ получения соединения формулы **16** из пиперидинонов формулы **S1**. Следует отметить, что такая химическая реакция может протекать в отсутствие N-защитной группы. Подходящие арильные реагенты Гриньяра (ArMgX), которые в некоторых вариантах реализации получают путем обработки соответствующих арилгалогенидов магнием в растворителе, таком как ТГФ или 2-Ме-ТГФ, затем объединяют с **S1** с получением соединений, изображенных формулой **16**.

Схема 8a

Иллюстративная схема получения нуклеофилов на основе арилмагнийгалогенида и их присоединения

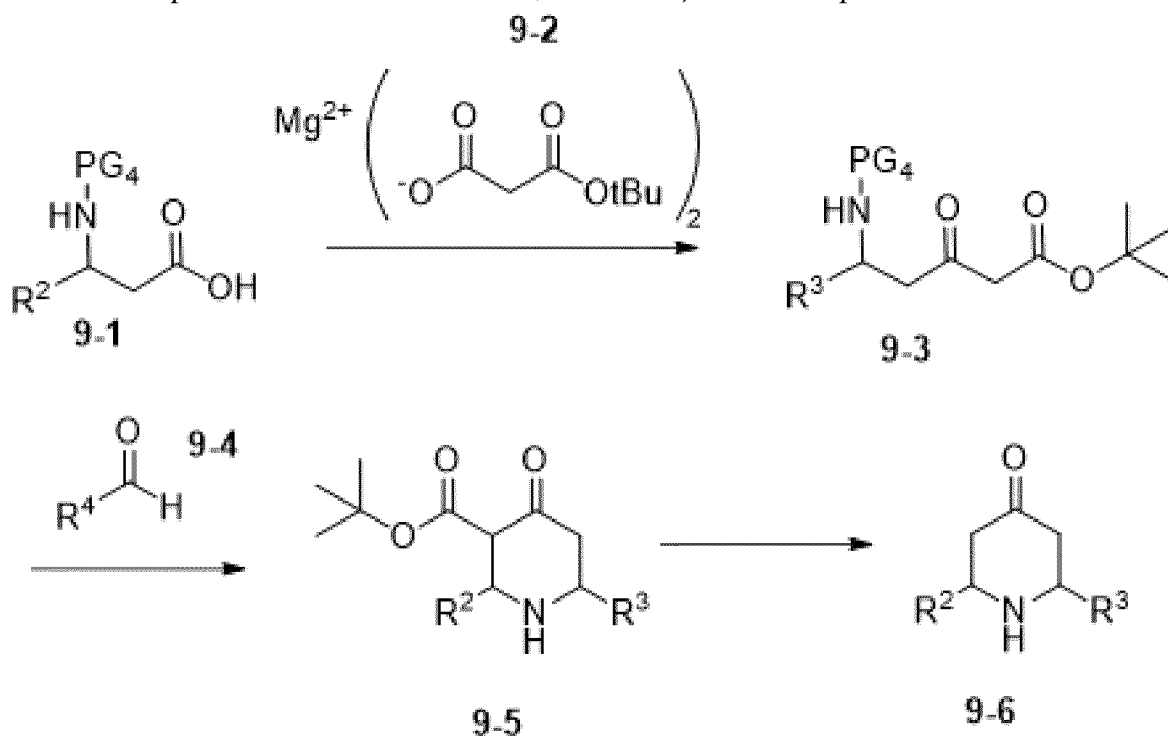




[00203] На **схеме 9** показан альтернативный способ получения соединения формулы **9-6** из N-защищенных бета-аминокислот формулы **9-1**. PG⁴ может представлять собой Boc или любую подходящую защитную группу для атома азота. Можно проводить сочетание димагниевого соли соединения **9-2** с соединениями формулы **9-1** с использованием реагента, такого как CDI, в растворителе, таком как ТГФ. Конденсация соединений формулы **9-3** с альдегидами формулы **9-4** приводит к получению соединений формулы **9-5**. В некоторых вариантах реализации взаимодействие можно проводить путем обработки соединения формулы **9-3** кислотой, такой как ТФУК, в растворителе, таком как дихлорметан, с последующим присоединением альдегида формулы **9-4**. Соединение формулы **9-6** может быть получено из соединения формулы **9-5** путем обработки кислотой, такой как метансульфо кислота, в растворителе, таком как дихлорметан. Взаимодействие можно проводить в присутствии подводимого тепла (например, при кипении с обратным холодильником).

Схема 9

Иллюстративная схема синтеза 2,6-дизамещенных пиперидинов

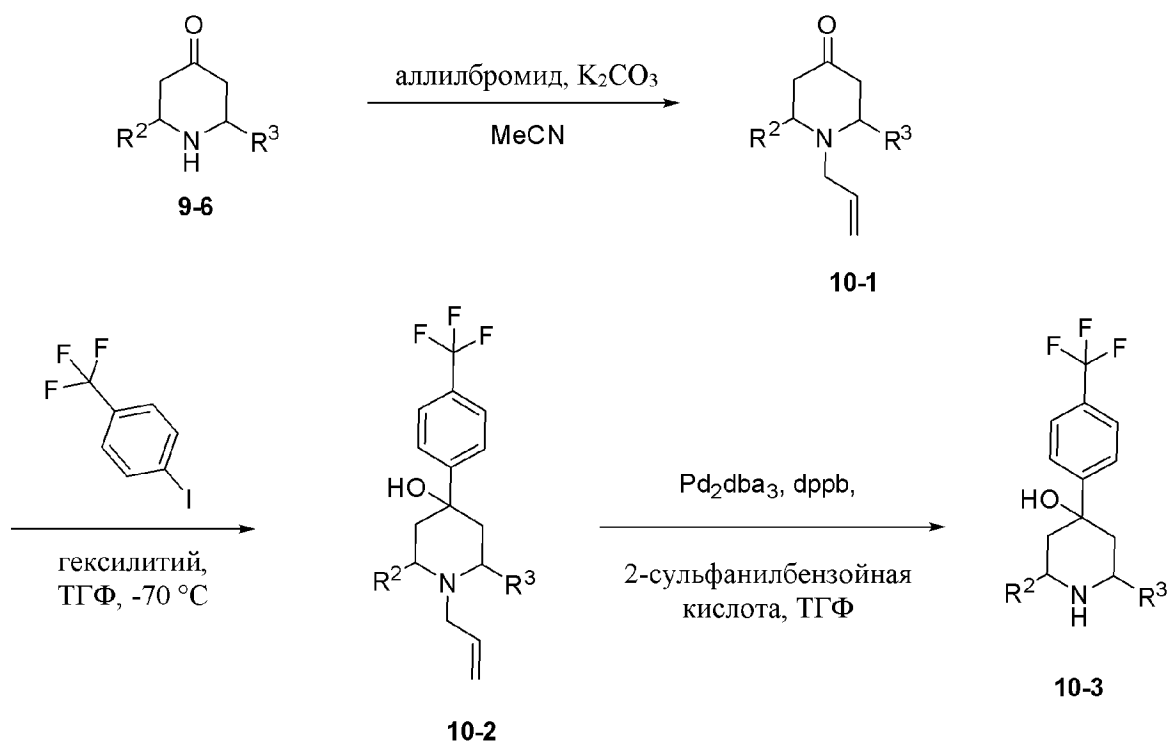


[00204] На **схеме 10** показан способ получения соединения формулы **10-3** из

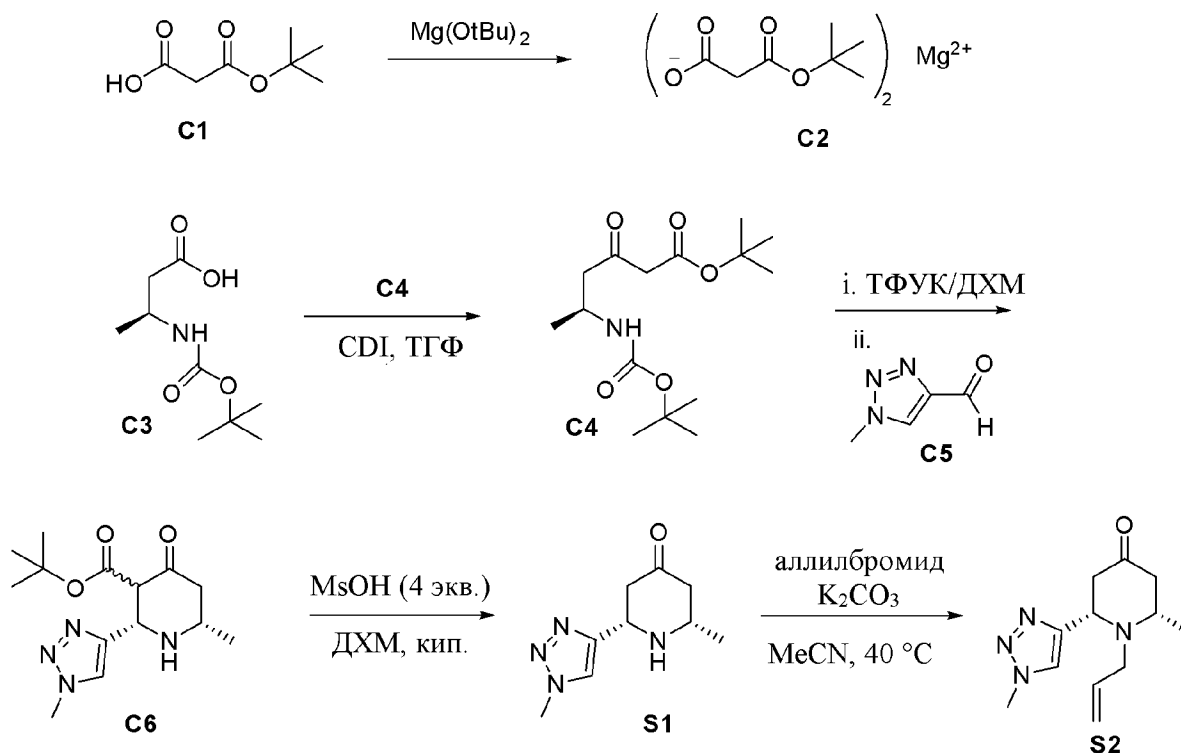
пиперидинона **9-6**. Пиперидинон **9-6** может быть необязательно замещен реагентом защитной группы, таким как аллилбромид, с получением защищенного пиперидинона, изображенного формулой **10-1**. Подходящие арилгалогениды, такие как 1-йод-4-(трифторметил)бензол, обрабатывают гексилитием в растворителе, таком как ТГФ, который затем объединяют с соединением формулы **10-1** с получением соединений, изображенных формулой **10-2**. За этим следует удаление аллильной защитной группы с получением соединений, изображенных формулой **10-3**.

Схема 10

Общая схема аллильной защиты, 1,2-присоединения и удаления защитной группы



Получение соединения S1

(2S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-он (S1)*Стадия 1. Синтез бис[(3-трет-бутоксипропанойл)окси]магния (C2)*

[00205] Охлаждали раствор 3-трет-бутоксипропановой кислоты (C1) (321,51 г, 1,907 моль) в ТГФ (2 л) до 5 °С на ледяной бане и добавляли Mg(OEt)₂ (111,33 г, 953,5 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 30 минут при 0 °С, снимали с охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь через пробку с Celite® и промывали пробку дополнительным количеством ТГФ. Упаривали прозрачный бесцветный фильтрат в вакууме с получением влажного твердого вещества. Растирали твердое вещество с 1 л диэтилового эфира и фильтровали. Промывали осадок на фильтре Et₂O и сушили в вакууме. Снова упаривали фильтрат в вакууме, а затем растирали с небольшим объемом Et₂O и фильтровали с получением второй партии продукта. Объединяли партии и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения C2 (294,49 г, 90%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 4.92 (с, 4H), 1.48 (с, 18H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата (C4)

[00206] В раствор (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты (C3) (170,15 г, 837,2 ммоль) в ТГФ (1,5 л) добавляли CDI (149,8 г, 923,8 ммоль). Молочная суспензия становилась прозрачной за следующие несколько минут. Наблюдали выделение газа. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли бис[(3-трет-бутоксипропанойл)окси]магний (C2) (172,19 г, 502,6 ммоль). Получали еще одну молочную суспензию, которая становилась прозрачной после

перемешивания в течение 30 минут. Перемешивали реакционную смесь в течение 48 часов. Выливали реакционную смесь в 1,5 л 1 М HCl и экстрагировали МТБЭ (1 л). Значение pH составляло приблизительно 3. Экстракт промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **C4** (248,5 г, 99%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,90 (д, J=18,1 Гц, 1H), 4,04 (дт, J=13,8, 6,6 Гц, 1H), 3,47-3,22 (м, 2H), 2,76 (кд, J=17,0, 5,7 Гц, 2H), 1,48 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (C6)

[00207] В раствор трет-бутил-(5S)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-оксогексаноата (**C4**) (248,5 г, 824,5 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли ТФУК (240 мл, 3,115 моль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Упаривали реакционную смесь в вакууме при 25 °С. Растирали оставшееся твердое вещество с 500 мл пентана и фильтровали. Промывали осадок на фильтре пентаном и удаляли основную часть растворителя из осадка. Возвращали осадок в реакционную колбу и растворяли в 1 л ДХМ. Добавляли 1-метилтриазол-4-карбальдегид (120,7 г, 1,086 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли насыщенный солевой раствор (100 мл) и затем добавляли 6 М NaOH, пока водный слой не становился щелочным, после чего встряхивали воронку. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (1 л). Объединяли органические слои, сушили над MgSO₄ и фильтровали через пробку с силикагелем. Элюировали пробку, используя 10% MeOH/EtOAc. Упаривали фильтрат в вакууме с получением твердого вещества, которое растирали с МТБЭ (500 мл) и фильтровали. Промывали осадок на фильтре МТБЭ и сушили в вакууме с получением партии продукта. Концентрировали маточный раствор после растирания. Отфильтровывали осажденное твердое вещество с получением второй партии продукта. Объединяли партии с получением указанного в заголовке соединения **C6** (105,45 г, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48 (с, 1H), 4,52 (д, J=11,0 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,61 (дд, J=11,0, 1,0 Гц, 1H), 3,21 (ддд, J=11,7, 6,1, 2,9 Гц, 1H), 2,55 (дд, J=13,7, 2,9 Гц, 1H), 2,37-2,13 (м, 1H), 1,98 (с, 1H), 1,39 (с, 9H), 1,29 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (S1)

[00208] В раствор трет-бутил-(2S,3R,6S)-6-метил-2-(1-метилтриазол-4-ил)-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (**C6**) (70,59 г, 239,8 ммоль) в ДХМ (750 мл) добавляли MsOH (62 мл, 955,4 ммоль) и нагревали реакционную смесь кипения с обратным холодильником в течение 6 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и выливали в делительную воронку. Добавляли насыщенный солевой раствор (100 мл), а затем добавляли 6 М NaOH, пока водный слой не становился щелочным после встряхивания. Отделяли органический слой и экстрагировали водный слой ДХМ (2×500 мл). Органические слои объединяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **S1** (43,74 г,

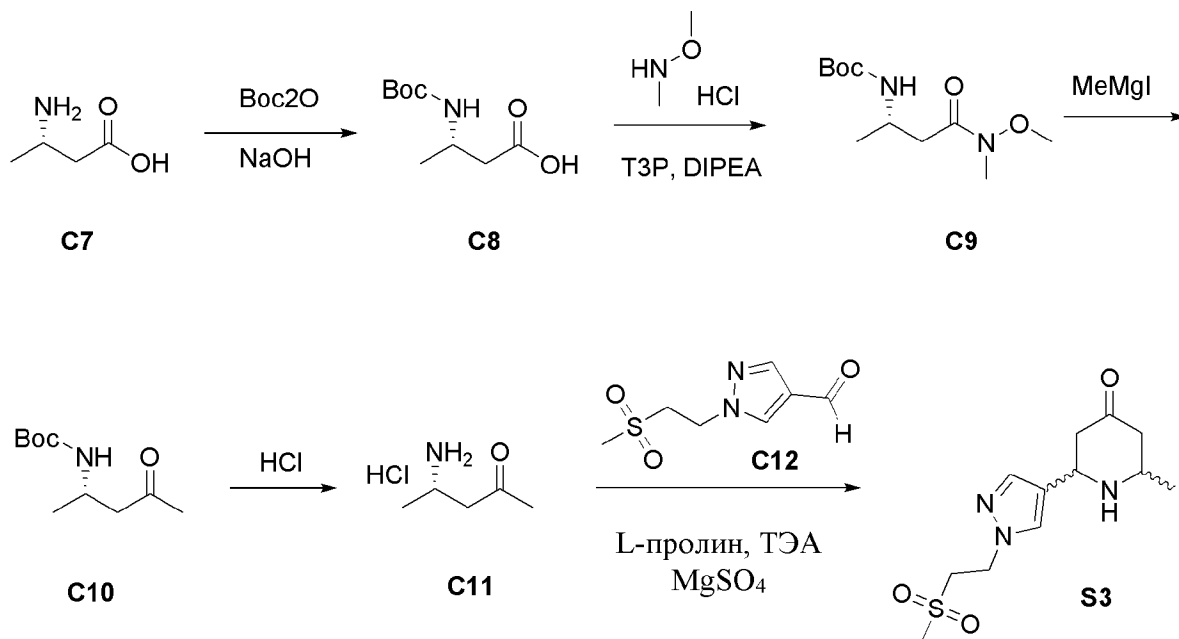
94%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,46 (с, 1H), 4,20 (дд, $J=10,1, 5,1$ Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,11 (дкд, $J=12,3, 6,2, 3,0$ Гц, 1H), 2,73-2,48 (м, 2H), 2,40 (ддд, $J=14,1, 3,0, 1,5$ Гц, 1H), 2,25-2,00 (м, 2H), 1,23 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Стадия 5. (2S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-он (S2)

[00209] В суспензию (2S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (**S1**) (10,0 г, 50,5 ммоль) и K_2CO_3 (8,0 г, 57,9 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли аллилбромид (5,5 мл, 63,6 ммоль) и смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 18 часов. Затем суспензию фильтровали, промывали MeCN и концентрировали до приблизительно 3 объемов. Смесь разбавляли с помощью МТБЭ/EtOAc/ДХМ 1:1:1 (300 мл) и воды (250 мл). Экстрагировали водный слой ДХМ (2×150 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (250 мл), сушили MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Смесь суспендировали в МТБЭ (180 мл) и нагревали до кипения с обратным холодильником. При кипении с обратным холодильником наблюдали полное растворение до желтого раствора. Смесь снимали с бани и перемешивали. Через примерно 5 минут наблюдали значительное осаждение. В это время смесь охлаждали на ледяной бане в течение 10 минут, фильтровали и промывали МТБЭ (2×15 мл). Наблюдали растворение, поэтому последующие промывки проводили с применением гептана (3×20 мл). Добавление гептана вызывало значительное осаждение в маточном растворе, который фильтровали и промывали гептаном (3×10 мл) с получением второй партии. Объединяли партии с получением указанного в заголовке соединения **S2** (2S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (8,42 г, 71%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48 (с, 1H), 5,91 (ддт, $J=16,9, 11,1, 6,4$ Гц, 1H), 5,13 (т, $J=14,6$ Гц, 2H), 4,23 (дд, $J=10,9, 3,8$ Гц, 1H), 4,12 (д, $J=1,3$ Гц, 3H), 3,44 (дд, $J=16,0, 6,8$ Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=16,0, 6,3$ Гц, 1H), 3,06 (дт, $J=10,5, 5,4$ Гц, 1H), 2,88 (дд, $J=14,6, 10,9$ Гц, 1H), 2,59 (дд, $J=14,8, 3,7$ Гц, 1H), 2,53-2,34 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Получение соединения S3

2-метил-6-(1-(2-(метилсульфонил)этил)-1H-тиразол-4-ил)пиперидин-4-он (S3)



Стадия 1. Синтез (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты (C8)

[00210] В раствор (3S)-3-аминомасляной кислоты (S7) (100 г, 969,7 ммоль) в диоксане (600 мл) добавляли водный раствор NaOH (950 мл, 1 М, 950,0 ммоль) в течение 15 минут, затем Boc_2O (300 г, 1,375 моль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Разделяли реакционную смесь в МТБЭ (1 л) и воде (300 мл). Разделяли слои и снова экстрагировали водный слой МТБЭ (500 мл). Затем подкисляли водный слой 1 М HCl до pH=2 и экстрагировали ДХМ (3×600 мл). Промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения C8 (176 г, 89%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,92 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 2,56 (дд, $J=5,5, 2,9$ Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия 2. Синтез трет-бутил-N-[(1S)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата (C9)

[00211] В раствор (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)масляной кислоты (C8) (160 г, 787,3 ммоль) в ДХМ (1,5 л) добавляли N-метоксиметанамин (гидрохлоридная соль) (81 г, 830,4 ммоль), затем добавляли DIPEA (560 мл, 3,215 моль) в течение 10 минут. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и добавляли T3P (600 г, 50% масс./масс. в EtOAc, 942,9 ммоль) в течение 45 минут. После завершения добавления убирали охлаждающую баню и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 10°C и добавляли 1 М водный раствор NaOH (700 мл). Перемешивали раствор в течение 15 минут. Отделяли органическую фазу, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл) и насыщенным солевым

раствором (200 мл), сушили, фильтровали через пробку с силикагелем и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения **C9** (180 г, 93%) в виде прозрачного бесцветного вязкого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 5,30 (с, 1H), 4,06 (ддд, $J=14,3, 9,7, 6,0$ Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,17 (с, 3H), 2,71 (дд, $J=15,6, 5,2$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=15,7, 5,7$ Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Стадия 3. Синтез трет-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата (C10)

[00212] В раствор *трет*-бутил-N-[(1S)-3-[метокси(метил)амино]-1-метил-3-оксопропил]карбамата (**C9**) (220 г, 893,2 ммоль) в ТГФ (4 л) при 0°C добавляли йод(метил)магний (900 мл, 3 М, 2,7 моль) в течение 40 минут. Перемешивали полученную реакционную смесь при 0°C в течение 4 часов. Гасили реакцию насыщенным раствором хлорида аммония (2 л), затем МТБЭ (1 л) и водой (2 л). Перемешивали смесь в течение 30 минут и отделяли органический слой. Экстрагировали водную фазу МТБЭ (1 л) и промывали объединенные органические слои насыщенным раствором хлорида аммония (1 л), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 70% EtOAc в гептане) получали указанное в заголовке соединение **C10** (115 г, 64%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,83 (с, 1H), 4,12-3,87 (м, 1H), 2,69 (дд, $J=16,5, 5,2$ Гц, 1H), 2,63-2,47 (м, 1H), 2,15 (д, $J=2,3$ Гц, 3H), 1,43 (д, $J=2,4$ Гц, 9H), 1,20 (дд, $J=6,8, 2,4$ Гц, 3H).

Стадия 4. Синтез (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) (C11)

[00213] В раствор *трет*-бутил-N-[(1S)-1-метил-3-оксобутил]карбамата (**C10**) (16,3 г, 80,2 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли хлороводород (50 мл, 4 М в диоксане, 200,0 ммоль) в течение 3 минут. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 часов, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток выпаривали совместно с EtOH (2×30 мл) и высушивали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения **C11** (12 г, 98%) в виде розового вязкого маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8.06 (с, 3H), 3.48 (д, $J=6.8$ Гц, 1H), 2.88 (дд, $J=18.0, 5.8$ Гц, 1H), 2.75 (дд, $J=18.0, 7.2$ Гц, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.17 (д, $J=6.6$ Гц, 3H).

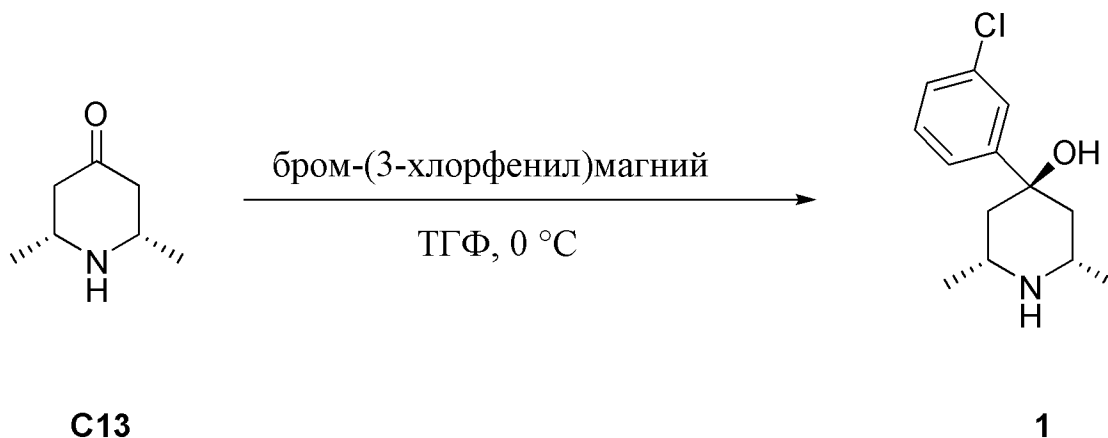
Стадия 5. Синтез 2-метил-6-(1-(2-метилсульфонил)этил)-1H-пирозол-4-ил)пиперидин-4-она (S3)

[00214] В смесь (4S)-4-аминопентан-2-она (гидрохлоридная соль) **C11** (580 мг, 4,088 ммоль) в EtOH (13 мл) добавляли 1-(2-метилсульфонил)этил)пирозол-4-карбальдегид (760 мг, 3,758 ммоль), L-пролин (94 мг, 0,8165 ммоль), сульфат магния (600 мг, 4,985 ммоль) и ТЭА (600 мкл, 4,305 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. ТСХ указывала на неполное взаимодействие, поэтому добавляли дополнительное количество 1-(2-метилсульфонил)этил)пирозол-4-карбальдегида (**C12**) (150 мг, 0,74 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Гасили неочищенный остаток насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (x 3). Промывали объединенные органические экстракты насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали

неочищенное вещество с помощью хроматографии на силикагеле (от 0 до 60% смеси 20% MeOH/ДХМ в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **S3** (500 мг, 38%) в соотношении *цис*- и *транс* 7:1 в виде оранжевого маслянистого вещества. Кроме того, энантиомерное отношение для стереоцентра в **C11** было понижено до ~85%. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,58 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 4,60 (т, J=6,3 Гц, 2H), 4,00 (дд, J=11,6, 3,3 Гц, 1H), 3,65 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,10 (дкд, J=12,1, 6,0, 2,9 Гц, 1H), 2,58-2,51 (м, 4H), 2,48-2,37 (м, 2H), 2,17 (дд, J=14,1, 11,6 Гц, 1H), 1,26 (д, J=6,1 Гц, 3H) (*цис*-изомер).

Соединение 1

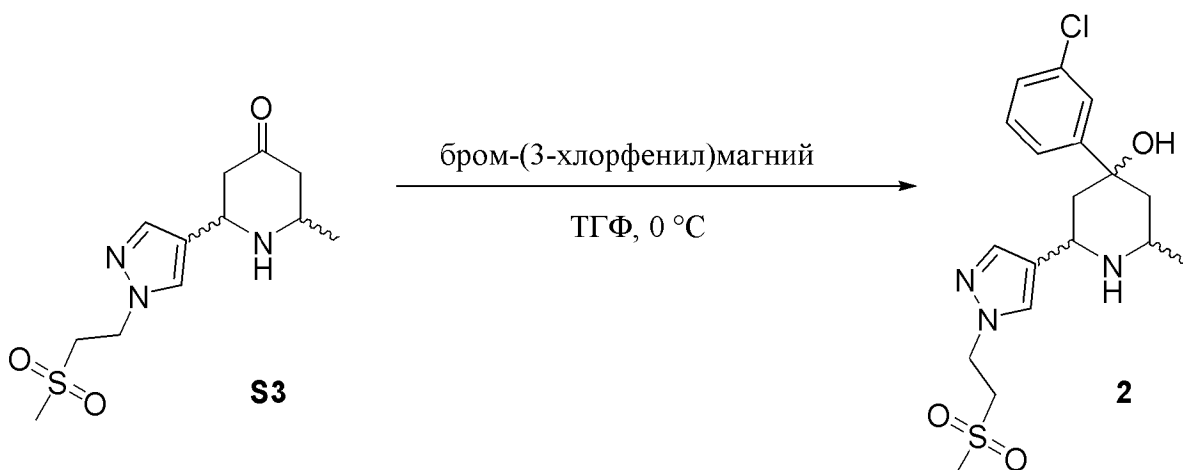
(2*S*,6*R*)-4-(3-хлорфенил)-2,6-диметилпиперидин-4-ол (**1**)



[00215] Раствор бром-(3-хлорфенил)магния в ТГФ (3,2 мл, 0,5 М, 1,60 ммоль) разбавляли ТГФ (4,8 мл) и затем охлаждали до 0 °С. К полученному раствору добавляли (2*S*,6*R*)-2,6-диметилпиперидин-4-он (**C13**) (100 мг, 0,786 ммоль) в виде раствора в ТГФ (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 0°С в течение 1 часа, а затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. В это время смесь гасили водой (5 мл) и разбавляли ДХМ (5 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (3×5 мл). Пропускали объединенный органический слой через фазовый разделитель и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения **1** в виде смеси диастереомеров ~3:1. Затем полученное маслянистое вещество повторно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% MeOH в ДХМ) с получением очищенного указанного в заголовке соединения **1** (60,5 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,70-7,14 (м, 4H), 3,22 (ддд, J=11,2, 6,1, 2,3 Гц, 2H), 1,80-1,68 (м, 2H), 1,64-1,48 (м, 2H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 6H). ИЭР-МС *m/z* расч. 239,1077, обнаруженное 240,09 (M+H)⁺.

Соединение 2

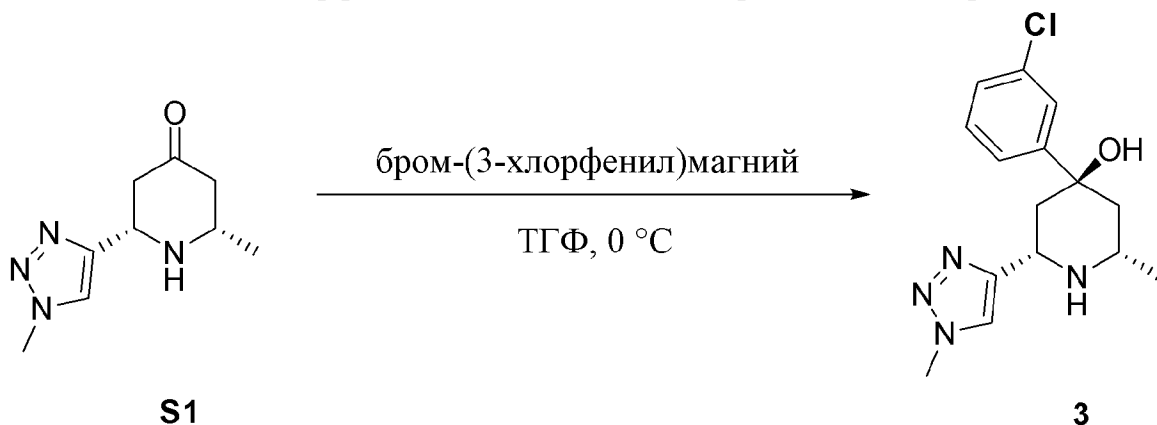
4-(3-Хлорфенил)-2-метил-6-[1-(2-метилсульфонилэтил)тиразол-4-ил]пиперидин-4-ол (**2**)



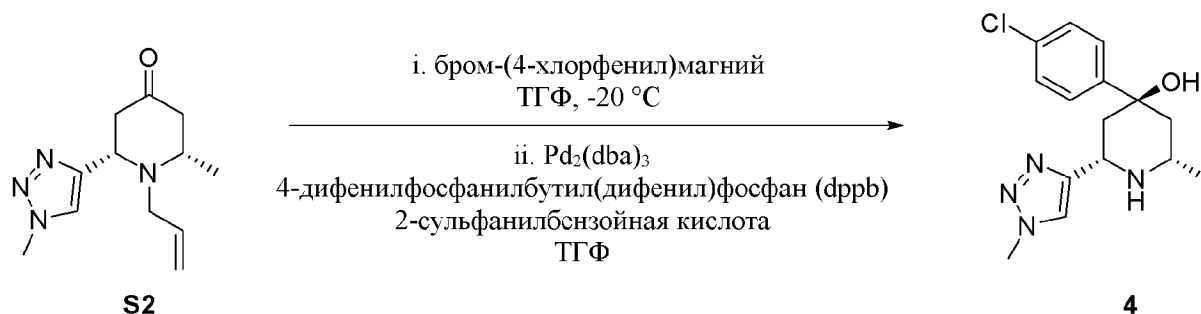
[00216] Соединение **2** получали из соединения **S3** с применением способа, описанного для соединения **1**. Очищали реакционную смесь с помощью хроматографии на силикагеле (градиент: от 0 до 20% MeOH в ДХМ) и затем обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **2** (2,0 мг, 2%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,74 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,56 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,50-7,13 (м, 2H), 4,60 (т, J=6,5 Гц, 2H), 4,32 (дд, J=11,4, 3,4 Гц, 1H), 3,67 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,47-3,34 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,84-1,59 (м, 2H), 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 397,12268 обнаруженное 398,26 (M+H)⁺.

Соединение 3

(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(3-Хлорфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**3**)



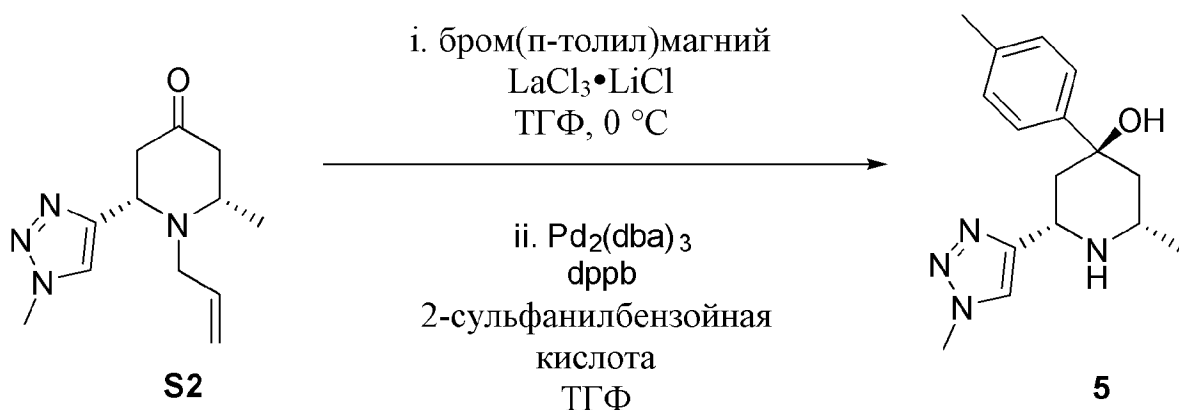
[00217] Соединение **3** получали из соединения **S1** с применением способа, описанного для соединения **1**. Очищали реакционную смесь с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 10 мМ гидроксида аммония) с получением указанного в заголовке соединения **3** (2 мг, 1%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,85 (с, 1H), 7,62-7,50 (м, 2H), 7,46-7,28 (м, 2H), 4,10 (с, 3H), 3,84 (дд, J=12,3, 2,4 Гц, 1H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,55 (дт, J=13,4, 2,5 Гц, 1H), 1,98-1,84 (м, 1H), 1,60 (дд, J=13,4, 11,8 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 306,12473, обнаруженное 307,32

(M+H)⁺.**Соединение 4***(2S,4S,6S)-4-(4-Хлорфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (4)*

[00218] В смесь соединения **S2** (100 мг, 0,4268 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор бром-(4-хлорфенил)магния в диэтиловом эфире (1 мл, 1 М, 1,000 ммоль) при -20 °С (1:15). После добавления проводили СВЭЖХ, которая указывала на полное превращение. Гасили смесь насыщенным водным раствором хлорида аммония и затем нагревали до комнатной температуры. Разбавляли суспензию водой (1 мл) и этилацетатом (4 мл). Водный слой промывали дополнительным количеством этилацетата (2×2 мл) и объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель, концентрировали и минимально разбавляли в ДХМ, и загружали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: от 0 до 10% MeOH в ДХМ) с получением промежуточного соединения.

[00219] В перчаточном боксе с инертной атмосферой в смесь Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,004368 ммоль) и dppb (5 мг, 0,01172 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (30 мг, 0,1946 ммоль). Перемешивали смесь в атмосфере аргона в течение 10 минут (9:30). В это время в смесь добавляли полученное промежуточное соединение (60 мг, 0,1730 ммоль) в ТГФ (1 мл) и перемешивали реакцию смесь при комнатной температуре в течение 20 минут. В это время разбавляли реакцию смесь МТБЭ (6 мл) и 1 М HCl (5 мл). Слои смешивали и удаляли органический слой, и экстрагировали с помощью 1 М HCl (5 мл). Органический слой удаляли и фильтровали объединенный водный слой через 0,45-микронный фильтр, промывали дополнительным количеством МТБЭ (5 мл), доводили pH с помощью комбинации насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и 6 М NaOH до pH ~11. Затем мутную смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл) и пропускали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **4** (37,5 мг, 65%) в виде бледно-желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,50-7,43 (м, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 4,51 (дд, J=9,6, 4,8 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,38 (дтд, J=12,6, 6,3, 2,7 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,59 (дд, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,14 (д, J=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 306,12473, обнаруженное 307,15 (M+H)⁺.

Соединение 5*(2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-(*n*-толил)пиперидин-4-ол (5)*



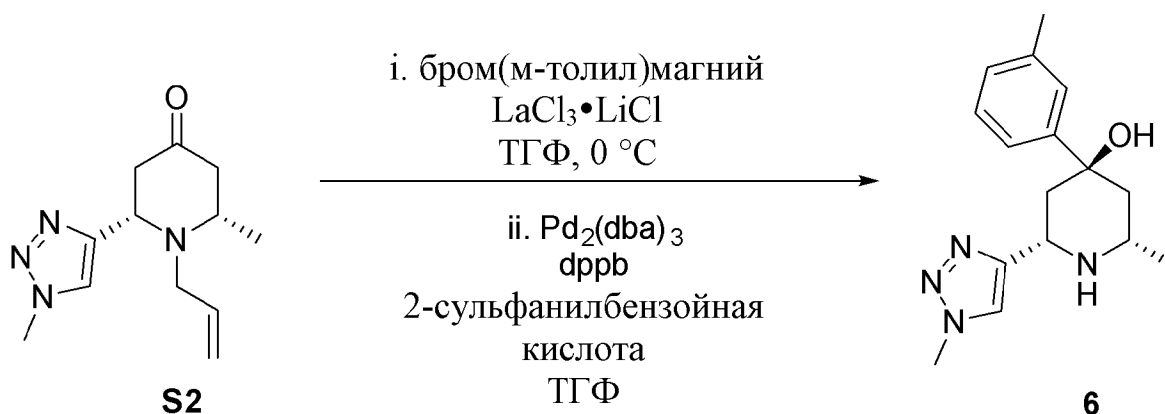
[00220] Соединение **S2** (20 мг, 0,08536 ммоль) разбавляли раствором трихлорланта хлорития в ТГФ (145 мкл, 0,6 М, 0,0870 ммоль) и охлаждали до -20 °С. В это время добавляли бром(п-толил)магний (200 мкл 1 М раствора, 0,200 ммоль) при -20 °С (1:15). После добавления проводили СВЭЖХ, которая указывала на полное превращение. Смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и этилацетатом (2 мл) и затем нагревали до комнатной температуры. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2×2 мл) и сушили объединенные органические слои сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Использовали неочищенный остаток на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00221] Разбавляли неочищенную смесь ТГФ (0,2 мл) и добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (14 мг, 0,09080 ммоль). В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор dppb (2 мг, 0,004690 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002184 ммоль) в ТГФ (0,2 мл) и через 5 минут перемешивания полученную светло-коричневую смесь добавляли к промежуточной смеси и перемешивали полученный раствор в течение 5 минут. В это время реакционную смесь разбавляли этилацетатом (1 мл) и 1 М ТФУК (2×0,75 мл). Водный слой объединяли и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Указанное в заголовке соединение **5** (8,3 мг, 24%) выделяли в виде прозрачного аморфного твердого вещества ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,27 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,38 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,19 (д, J=7,9 Гц, 2H), 5,65 (с, 1H), 4,79 (д, J=10,9 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,40 (т, J=13,3 Гц, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,07 (д, J=13,9 Гц, 1H), 2,03-1,85 (м, 2H), 1,28 (д, J=6,5 Гц, 3H).

[00222] ИЭР-МС m/z расч. 286,17935, обнаруженное 287,36 (M+H)⁺.

Соединение 6

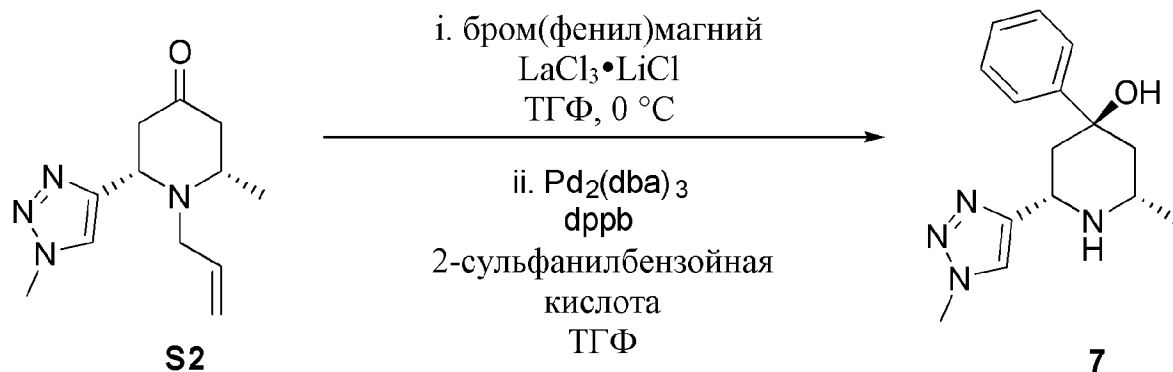
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-(*m*-толил)пиперидин-4-ол (**6**)



[00223] Соединение **6** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **5**, с очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **6** (8,3 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,28 (с, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,30 (д, J=10,4 Гц, 3H), 7,10 (т, J=4,1 Гц, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,81 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 2,42 (т, J=13,4 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,93 (дд, J=27,8, 13,0 Гц, 2H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 286,17935, обнаруженное 287,32 (M+H)⁺.

Соединение 7

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-(фенил)пиперидин-4-ол (7)

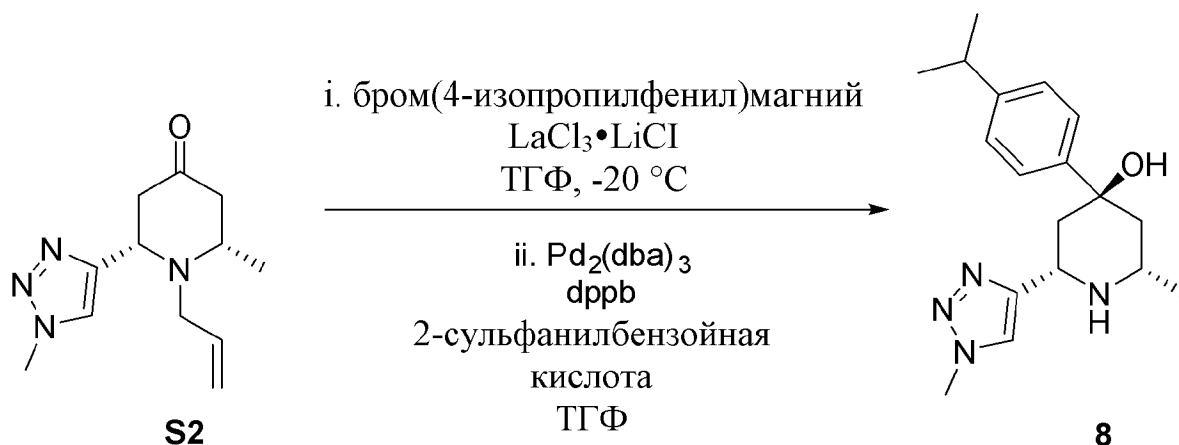


[00224] Соединение **7** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **5**, с очисткой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **7** (8,9 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,29 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,40 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,30 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,74 (с, 1H), 2,43 (т, J=13,3 Гц, 1H), 2,09 (д, J=14,1 Гц, 1H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,91 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,29 (д, J=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 272,1637, обнаруженное 273,32 (M+H)⁺.

Соединение 8

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-изопропилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол

(8)

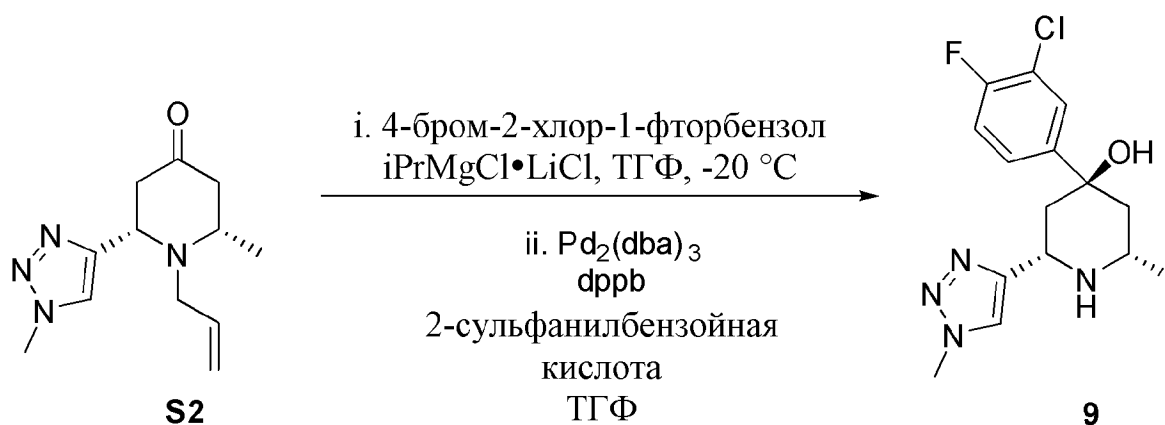


[00225] i. В раствор соединения **S2** (80 мг, 0,3414 ммоль) в ТГФ (0,4 мл) добавляли раствор трихлорланта хлорлития в ТГФ (580 мкл, 0,6 М, 0,3480 ммоль) и охлаждали смесь до -20 °С. В это время добавляли бром-(4-изопропилфенил)магний (1,2 мл, 0,5 М, 0,6000 ммоль) при -20 °С. Через 10 минут смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (0,1 мл) и затем нагревали до комнатной температуры. Суспензию разбавляли водой (2 мл) и EtOAc (2 мл), экстрагировали EtOAc (2×2 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка.

[00226] ii. Разбавляли неочищенную смесь ТГФ (0,4 мл) и добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (56 мг, 0,3632 ммоль). В перчаточном боксе получали раствор dppb (4 мг, 0,009379 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,004368 ммоль) и через 30 минут перемешивания в промежуточный раствор добавляли полученную светло-коричневую смесь. Перемешивали смеси. Через 30 минут наблюдали полное превращение. Смесь разбавляли МТБЭ (5 мл), затем 1 М HCl (2×5 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью водного раствора NaOH (6 М, 1,7 мл) и затем с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение pH до pH ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×10 мл) и фильтровали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XBridge Prep C8; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 10 mM гидроксида аммония) с получением указанного в заголовке соединения **8** (23 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,49-7,38 (м, 3H), 7,23 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,53 (п, J=7,0 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,47-3,34 (м, 1H), 2,90 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,89-1,63 (м, 3H), 1,25 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,16 (д, J=6,3 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 314,21066, обнаруженное 315,32 (M+H)⁺.

Соединение 9

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**9**)

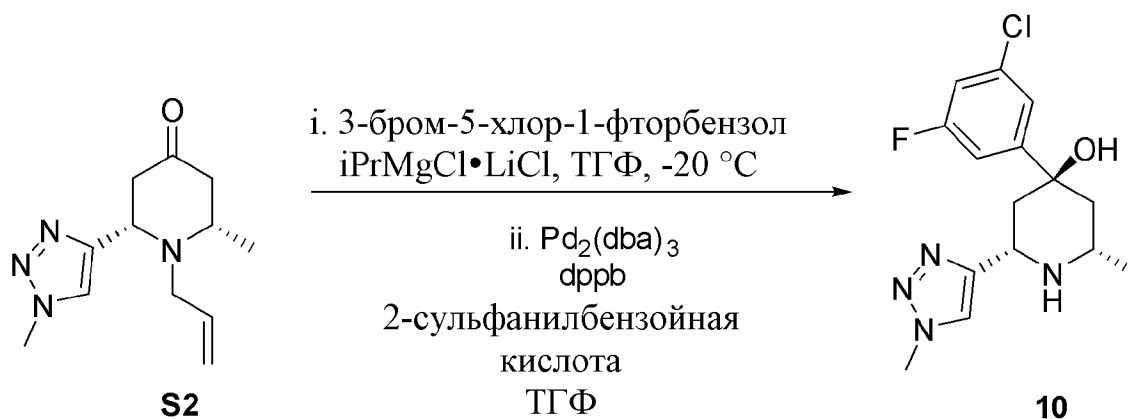


[00227] i. Смесь 4-бром-2-хлор-1-фторбензола (54 мг, 0,258 ммоль) разбавляли в ТГФ (0,25 мл). В полученную смесь, охлажденную до -20 °С, добавляли реагент Турбо-Гриньяра (200 мкл, 1,3 М, 0,260 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут (11:00), после чего добавляли раствор соединения **S2** (20 мг, 0,0854 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. В это время добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и разбавляли смесь этилацетатом (2 мл) и разделяли. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2 мл) и пропускали объединенные органические слои через фазовый разделитель, концентрировали и напрямую использовали на следующей стадии.

[00228] ii. Смесь Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,00218 ммоль) и 4-дифенилфосфанилбутил(дифенил)фосфана (2 мг, 0,00469 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 минут. В это время добавляли промежуточное соединение со стадии i, (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-ол, и 2-сульфанилбензойную кислоту (15 мг, 0,0973 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Реакционную смесь экстрагировали 1 М раствором HCl (2×750 мкл) и напрямую очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 5 мМ соляной кислотой). Указанное в заголовке соединение **9** выделяли в виде белого твердого вещества. (7,6 мг, 23%) ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*4) δ 8,08 (с, 1H), 7,68 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=8,7, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,98-3,81 (м, 1H), 2,51 (дд, J=14,5, 12,5 Гц, 1H), 2,23 (д, J=14,3 Гц, 1H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 324,11533, обнаруженное 325,34 (M+H)⁺.

Соединение 10

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-хлор-4-фторфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**10**)

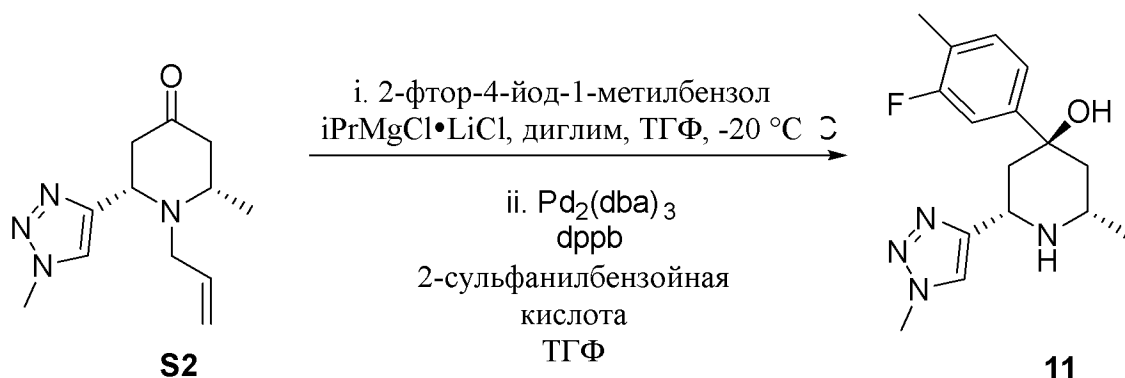


[00229] i. Смесь 1-бром-3-хлор-5-фторбензола (67 мг, 0,320 ммоль) разбавляли в ТГФ (0,25 мл). В полученную смесь, охлажденную до -20 °С, добавляли реагент Турбо-Гриньяра (250 мкл, 1,3 М, 0,325 ммоль), затем диглим (50 мкл, 0,349 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 минут, после чего добавляли раствор соединения **S2** в ТГФ (0,25 мл) (25 мг, 0,107 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 45 минут. В это время добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и разбавляли смесь этилацетатом (2 мл) и разделяли. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2 мл) и пропускали объединенные органические слои через фазовый разделитель, концентрировали и напрямую использовали на следующей стадии.

[00230] ii. Смесь Pd₂(dba)₃ (2,5 мг, 0,00273 ммоль) и 4-дифенилфосфанилбутил(дифенил)фосфана (2,5 мг, 0,00586 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение 15 минут. В это время добавляли полученное промежуточное соединение и 2-сульфанилбензойную кислоту (18 мг, 0,117 ммоль) в ТГФ (0,25 мл) и перемешивали смесь в течение 10 минут. Реакционную смесь экстрагировали 1 М раствором HCl (2×750 мкл) и напрямую очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 мМ соляной кислотой). Указанное в заголовке соединение **10** выделяли в виде белого твердого вещества (17 мг, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,08 (с, 1H), 7,68 (дд, J=7,1, 2,4 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=8,7, 4,5, 2,4 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,96 (дд, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,98-3,81 (м, 1H), 2,51 (дд, J=14,5, 12,5 Гц, 1H), 2,23 (д, J=14,3 Гц, 1H), 2,08-1,97 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 324,781, обнаруженное 325,29 (M+H)⁺.

Соединение 11

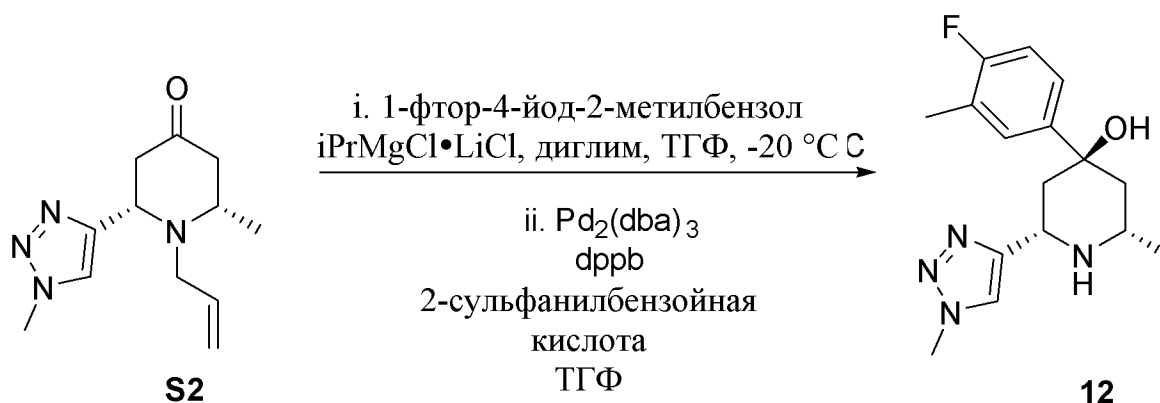
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(3-Фтор-4-метилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**11**)



[00231] Соединение **11** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **10**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 5 мМ соляной кислотой) получали указанное в заголовке соединение **11** (18,3 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,46-9,18 (м, 2H), 8,32 (с, 1H), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 2H), 5,80 (с, 1H), 4,77 (т, J=11,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,70 (с, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,22 (д, J=1,7 Гц, 3H), 2,08 (т, J=13,3 Гц, 2H), 1,88 (д, J=14,1 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 304,363, обнаруженное 305,34 (M+H)⁺.

Соединение 12

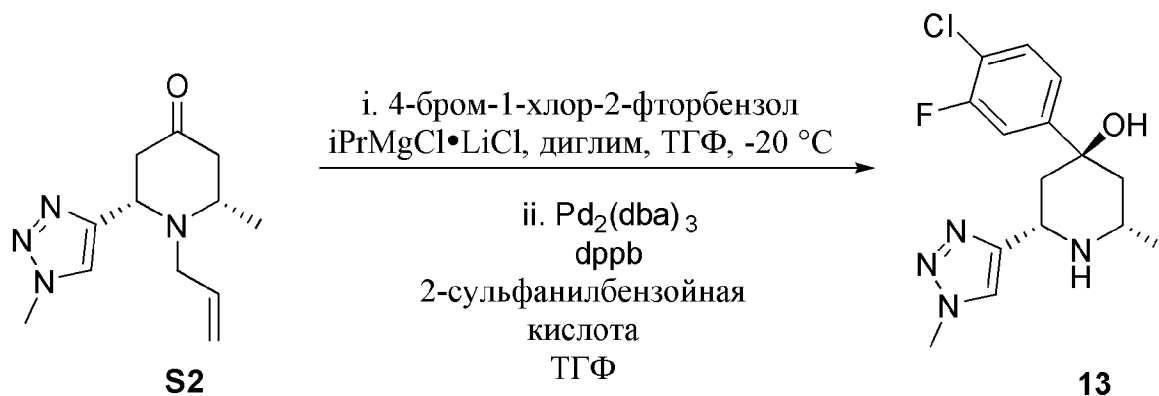
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**12**)



[00232] Соединение **12** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **10**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 мМ соляной кислотой) получали указанное в заголовке соединение **12** (4,6 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,37 (с, 2H), 8,34 (с, 1H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,31-7,05 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 4,76 (т, J=11,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,69 (с, 1H), 2,25 (д, J=1,9 Гц, 3H), 2,08 (т, J=15,7 Гц, 2H), 1,88 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 304,363, обнаруженное 305,34 (M+H)⁺.

Соединение 13

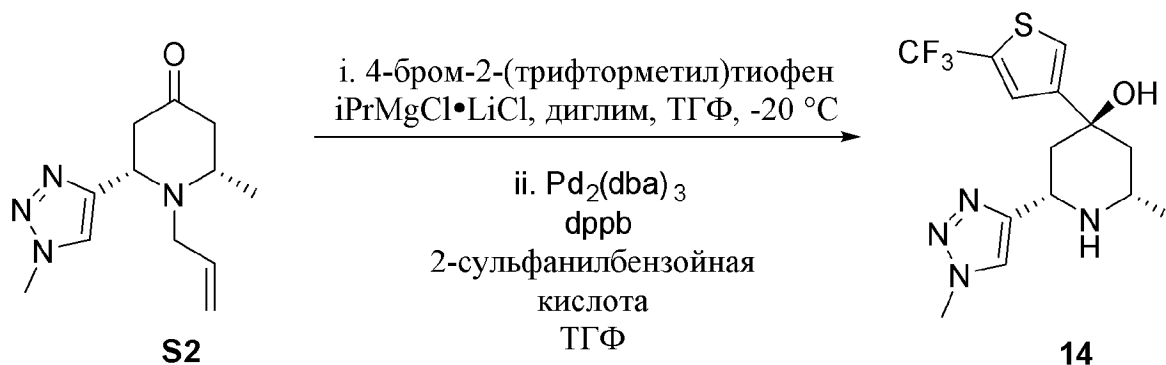
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Фтор-3-метилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-

4-ол (**13**)

[00233] Соединение **13** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **10**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 5 мМ соляной кислотой) получали указанное в заголовке соединение **13** (23 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,12 (с, 1H), 7,54-7,41 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,97-3,82 (м, 1H), 2,55 (дд, J=14,5, 12,6 Гц, 1H), 2,22 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 324,781, обнаруженное 325,29 (M+H)⁺.

Соединение **14**

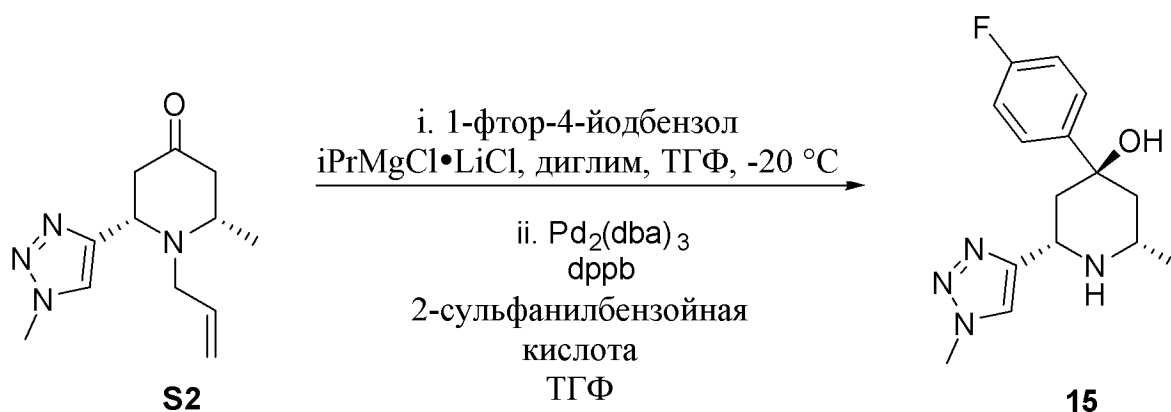
(2*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[5-(трифторметил)-3-тиенил]пиперидин-4-ол (**14**)



[00234] Соединение **14** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **10**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 5 мМ соляной кислотой) получали указанное в заголовке соединение **14** (21 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ИЭР-МС m/z расч. 346,371, обнаруженное 347,28 (M+H)⁺.

Соединение **15**

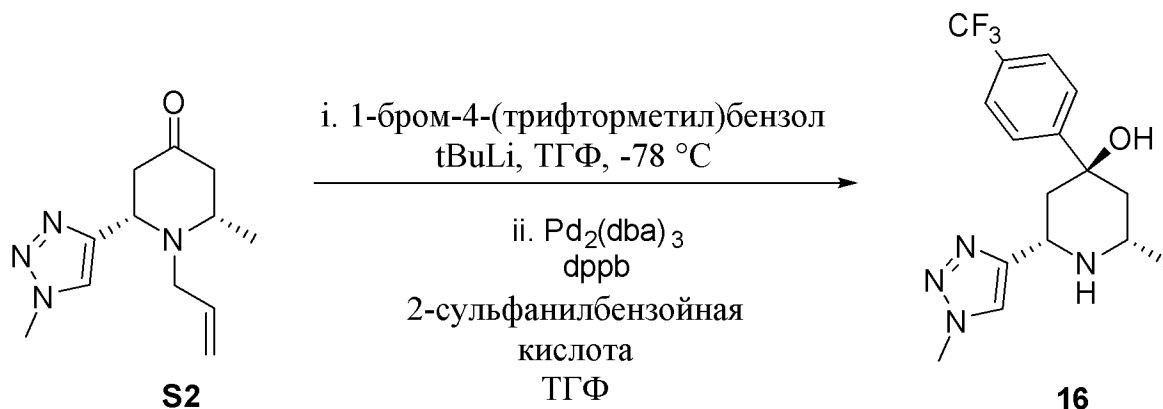
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Фторфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**15**)



[00235] Соединение **15** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **10**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 5 мМ соляной кислотой) получали указанное в заголовке соединение **15** (17 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,47 (д, J=10,1 Гц, 1H), 9,18 (д, J=10,2 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,79-7,61 (м, 1H), 7,36 (дт, J=11,0, 5,4 Гц, 1H), 7,30-7,08 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 4,82 (т, J=11,4 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,75 (с, 1H), 2,70 (т, J=13,3 Гц, 1H), 2,24 (т, J=13,1 Гц, 1H), 2,10 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,91 (д, J=13,9 Гц, 1H), 1,30 (д, J=6,5 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 290,336, обнаруженное 291,34 (M+H)⁺.

Соединение 16

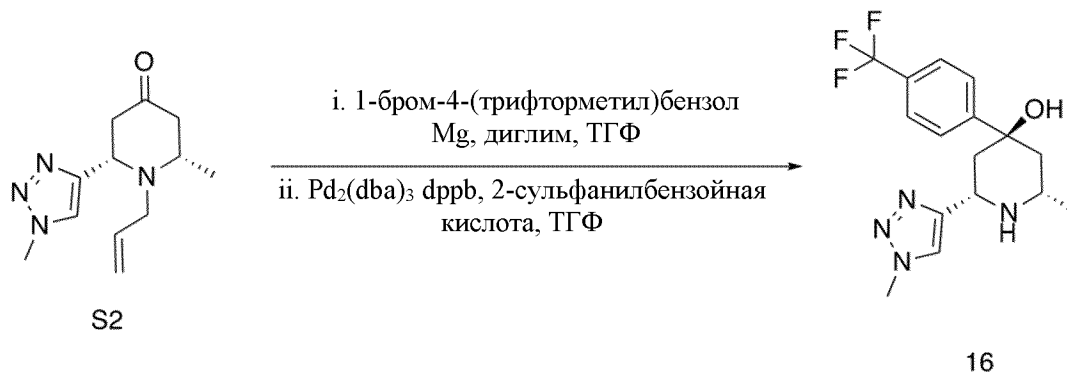
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ол (**16**)



[00236] *Стадия i.* Раствор 1-бром-4-(трифторметил)бензола (600 мкл, 4,285 ммоль) в ТГФ (10 мл) охлаждали до -78 °C. В это время по каплям добавляли раствор tBuLi в пентане (5 мл, 1,7 М, 8,500 ммоль) в течение 20 минут и перемешивали желтую суспензию при указанной температуре в течение 30 минут. В это время по каплям добавляли раствор соединения **S2** в ТГФ (5 мл, 0,427 М, 2,135 ммоль) в течение 20 минут. Через 30 минут гасили реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и разбавляли диэтиловым эфиром (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством эфира (20 мл), а объединенный органический слой промывали насыщенным

солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Растворяли неочищенное вещество в минимальном количестве ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали. Описанную последовательность повторяли еще два раза и объединяли для следующей стадии, выход приблизительно 60% на реакцию.

Альтернативный способ получения на стадии i:



[00237] В суспензию магния (1,712 г, 70,44 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота добавляли одну каплю 1,2-дибромэтана с последующим добавлением 1-бром-4-(трифторметил)бензола (14,88 г, 66,13 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут и обеспечивали перемешивание при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Раствор охлаждали до температуры от -10°C до -15°C на бане с соленым льдом и добавляли диглим (3,123 мл, 21,81 ммоль), затем по каплям добавляли раствор (2S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-она (49,98 мл, 0,427 М, 21,34 ммоль) в ТГФ. Перемешивание продолжали в течение 45 минут. Смесь гасили водой (50 мл) и доводили значение pH до pH ~9 с помощью хлорида аммония (50 мл), экстрагировали эфиром (2×100 мл) и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (50 мл), и высушивали сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Концентрат разбавляли минимальным количеством ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением (2S,4S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола (4,350 г, 51%). ИЭР-МС m/z расч. 380,1824, обнаруженное 381,2 (M+H)⁺ в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии.

[00238] *Стадия ii:* К полученному промежуточному соединению (1,756 г, 4,496 ммоль), разбавленному в ТГФ (5 мл), добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (740 мг, 4,607 ммоль). В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор dppb (20 мг, 0,04690 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (20 мг, 0,02184 ммоль) в ТГФ (5 мл) и через 10 минут перемешивания полученный светло-коричневый раствор добавляли к предыдущей смеси. Перемешивали вновь полученный коричневый раствор в течение 35 минут. В это время смесь разбавляли МТБЭ (30 мл), затем 1 М раствором HCl (2×20 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью водного раствора NaOH (7,4 мл, 6 М, 44,40 ммоль) и затем

с помощью ~1 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение рН до рН ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×20 мл) и сушили объединенный органический слой насыщенным соевым раствором (20 мл), рН которого доводили до значения рН ~9 с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органический слой высушивали сульфатом магния и к полученной суспензии добавляли смолу МР-ТМТ (350 мг, 0,66 ммоль/г), и перемешивали суспензию в течение 2 часов, а затем фильтровали и концентрировали. Разбавляли полученную пену в 30 мл МТБЭ и в полученный желтый раствор по каплям добавляли раствор HCl в диоксане (1,2 мл, 4 М, 4,800 ммоль), что немедленно приводило к обесцвечиванию смеси и образованию белого осадка. Перемешивали суспензию в течение 3 минут и затем фильтровали, промывали дополнительным количеством МТБЭ и сушили в течение 3 дней при 70°C с получением указанного в заголовке соединения **16** (1,463 г, 84%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,85 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,64 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,49 (дд, J=9,1, 5,5 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,40 (дтд, J=12,9, 6,5, 2,9 Гц, 1H), 2,14-2,02 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,67 (дд, J=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,4 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 340,1511, обнаруженное 341,14 (M+H)⁺.

Получение и определение характеристик формы А соединения 16:

[00239] К (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-олу (1,534 г, 3,928 ммоль), разбавленному в ТГФ (4,365 мл), добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (646,0 мг, 4,022 ммоль). В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор dppb (17,47 мг, 0,04096 ммоль) и Pd₂dba₃ (17,47 мг, 0,01908 ммоль) в ТГФ (4,365 мл) и через 10 мин перемешивания полученный светло-коричневый раствор добавляли в предыдущую смесь. Перемешивали вновь полученный коричневый раствор в течение 35 минут. В это время смесь разбавляли МТБЭ (30 мл), затем 1 н. раствором HCl (2×20 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью водного раствора NaOH (6,463 мл, 6 М, 38,78 ммоль) и затем с помощью ~1 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение рН до рН ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×20 мл) и сушили объединенный органический слой насыщенным соевым раствором (10 мл), рН которого доводили до значения рН ~9 с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония. Органический слой высушивали сульфатом магния и фильтровали через слой Florisil и медленно вращали, обеспечивая при этом кристаллизацию с получением плотного белого твердого вещества.

[00240] Полученное вещество разбавляли в МТБЭ для гомогенизации и затем медленно концентрировали, наблюдая за осаждением плотного белого твердого вещества из раствора. Полученное белое твердое вещество высушивали в вакуумной печи в течение ночи при 60 °С.

Порошковая рентгеновская дифракция

[00241] Получали дифрактограмму рентгеновской порошковой дифракции (XRPD) формы А соединения 16 при комнатной температуре в режиме пропускания на системе PANalytical Empyrean, оборудованной источником излучения в виде запаянной трубки и

детектором PIXcel 3D Medipix-3 (Malvern PANalytical Inc, Вестборо, штат Массачусетс). Источник рентгеновского излучения эксплуатировали при напряжении 45 кВ и силе тока 40 мА, использовали излучение меди (1,54060 Å). Помещали порошковый образец в 96-лучный держатель образца с майларовой пленкой и устанавливали в прибор. Сканировали образец в диапазоне от примерно 3° до примерно 40° 2θ с шагом 0,0131303° и временем сканирования 49 с на шаг. Результаты изображены на **фиг. 1** и в таблице ниже:

Пики XRPD	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %	Пики XRPD	Угол (°2θ ± 0,2)	Интенсивность, %
1	19,9	100,0	10	26,1	15,8
2	20,0	60,3	11	23,8	15,0
3	10,9	28,5	12	21,7	14,4
4	20,6	26,6	13	18,2	14,4
5	20,5	24,0	14	23,3	13,3
6	16,1	20,4	15	26,2	12,9
7	17,5	19,6	16	14,1	12,9
8	19,3	19,6	17	21,4	10,9
9	22,8	16,9	18	15,4	10,1

Термогравиметрический анализ (ТГА):

[00242] Проводили термогравиметрический анализ формы А соединения 16 при помощи TA5500 Discovery TGA. Размещали образец массой приблизительно 1-10 мг в открытой платиновой кювете. Устанавливали программу на нагревание от температуры окружающей среды при скорости нагревания 10°C в минуту до 350°C в токе азота. На термограмме ТГА показана минимальная потеря массы от температуры окружающей среды до 250°C. Термограмма ТГА показана на **фиг. 2**.

Анализ методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК):

[00243] Проводили анализ ДСК формы А соединения 16 при помощи TA Instruments TA2500 DSC. Взвешивали образец массой 1-10 мг в обжимной алюминиевой кювете с отверстием. Помещали указанную кювету в разъем для образца в калориметрической ячейке. Помещали пустую кювету в разъем для образца сравнения. Закрывали калориметрическую ячейку и через ячейку пропускали ток азота. Устанавливали программу на изменение на 10°C в минуту до температуры 250 °C. На термограмме (**фиг. 3**) наблюдали один эндотермический пик 147 °C.

Твердотельный ЯМР

[00244] Использовали спектрометр Bruker-Biospin 400 МГц с зондом большого диаметра, оборудованный зондом Bruker-Biospin 4 мм HFH. Образцы помещали в роторы ZrO₂ диаметром 4 мм и вращали при условии магического угла (MAS) со скоростью вращения, выставленной, как правило, на 12,5 кГц. Время релаксации протонов измеряли с применением эксперимента ¹H MAS T₁ по восстановлению показателя соотношения

релаксации с целью настроить необходимое ожидание восстановления ^{13}C в эксперименте MAS с кросс-поляризацией (CP). Измерение времени релаксации фтора проводили с помощью эксперимента определения времени релаксации ^{19}F MAS T_1 с применением последовательности насыщения-восстановления для установления правильного времени ожидания восстановления в ^{19}F MAS эксперименте. Устанавливали время контакта при CP в эксперименте CPMAS с применением атомов углерода на уровне 2 миллисекунд. Использовали импульс протонов при CP с линейным изменением амплитуды (от 50% до 100%). Согласование Хартмана-Хана для атомов углерода оптимизировали при помощи внешнего эталонного образца (глицина). Спектры углерода и спектры фтора записывали с помощью развязки по протонам с применением последовательности развязки TRPM15 с напряженностью поля, составляющей примерно 100 кГц. Результаты показаны на **фиг. 4** (^{13}C CPMAS) и в таблицах ниже:

 ^{13}C CPMAS тТЯМР

№ пика	Химический сдвиг [м.д.]	Интенсивность [отн.]
1	153,5	3,57
2	151,5	5,83
3	126,9	3,7
4	125,1	1,05
5	123,9	0,95
6	122,1	5,34
7	73,6	6,95
8	49,9	10
9	47,2	3,72
10	37,2	9,7
11	23,0	7,77

 ^{19}F тТЯМР

№ пика	Химический сдвиг [м.д.]	Интенсивность [отн.]
1	-58,0	10

Подтверждение структуры монокристалла:

[00245] Монокристаллы, характеризующиеся структурой формы А соединения 16, выращивали в эксперименте с циклическим изменением ДСП при комнатной температуре (25 ± 2 °C) от 0% до 95% и до 0% относительной влажности. Регистрировали данные рентгеновской дифракции при 100 К на дифрактометре Bruker, оборудованном источником излучения Cu K_α ($\lambda=1,54178$ Å) и детектором КМОП. Структуру расшифровывали и уточняли при помощи пакета программ SHELX (Sheldrick, G.M., Acta Cryst., (2008) A64, 112-122), и результаты обобщены ниже.

Подтверждение структуры монокристалла формы А соединения 16 при 100 К

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	P212121
a (Å)	5,02810(10)
b (Å)	9,0057(2)
c (Å)	34,4600(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1560,40(6)
Z/Z'	4/1
Температура	100 К

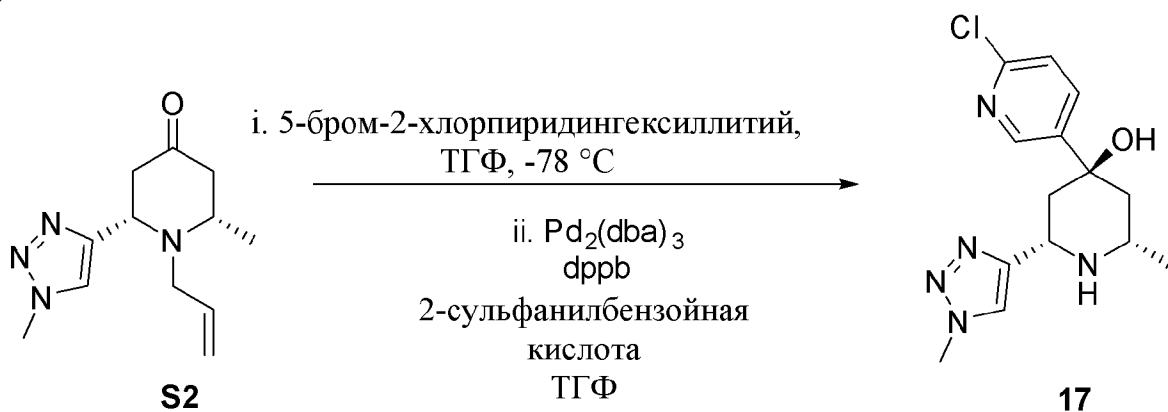
Подтверждение структуры монокристалла формы А соединения 16 при 298 К

Кристаллическая система	Орторомбическая
Пространственная группа	P212121
a (Å)	5,11990(10)
b (Å)	9,1779(2)
c (Å)	34,4956(8)
α (°)	90
β (°)	90
γ (°)	90
V (Å ³)	1620,95(6)
Z/Z'	4/1
Температура	298 К

Соединение 17

(2S,4S,6S)-4-(6-Хлор-3-тиридил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол

(17)



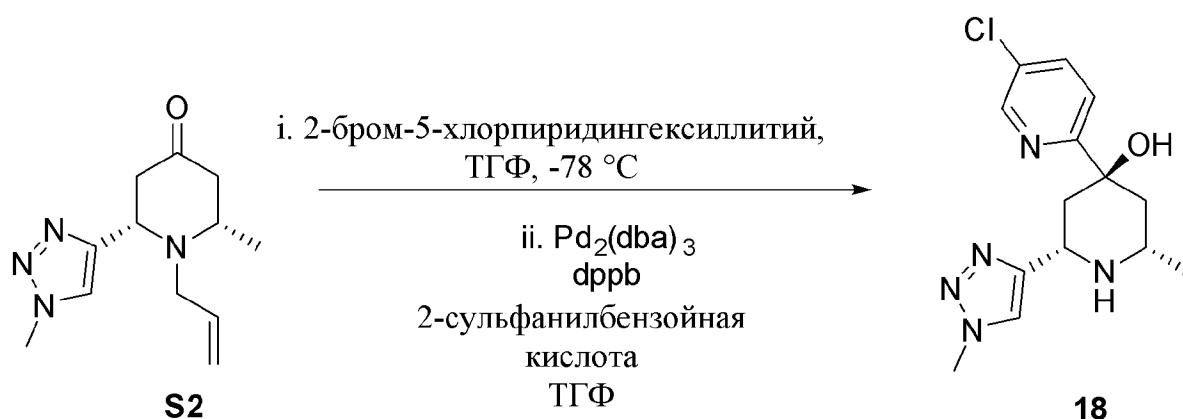
[00246] Стадия i: Смесь 5-бром-2-хлорпиридина (38 мг, 0,198 ммоль) в ТГФ (0,2 мл)

охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. В это время добавляли гексиллитий (85 мкл 2,3 М раствора, 0,196 ммоль) и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 15 минут. Реакционная смесь становилась синей в течение 5 минут. В это время добавляли раствор соединения **S2** в ТГФ (0,2 мл, 0,5 М, 0,100 ммоль) в течение 30 секунд. Через 5 минут смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и этилацетатом (2 мл). Водный слой экстрагировали дополнительным количеством этилацетата (2 x 2 мл), а объединенный органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и разбавляли в минимальном количестве ДХМ, и загружали на колонку с силикагелем для очистки (0-10% MeOH в ДХМ). Выделяли два пятна, коррелирующие с главным и второстепенным диастереомерами. Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали.

[00247] *Стадия ii*: Разбавляли полученное промежуточное соединение ТГФ (250 мкл) и добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (17 мг, 0,110 ммоль). В перчаточном боксе получали раствор dppb (2 мг, 0,00469 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 мг, 0,00218 ммоль) в ТГФ (250 мкл) и через 5 минут перемешивания полученную светло-коричневую смесь добавляли в промежуточные растворы. Перемешивали смеси (8:20). Через 5 минут наблюдали полное превращение. Смесь разбавляли и разделяли с помощью 1 М HCl (2x750 мкл). Регулировали pH объединенного водного слоя с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (1 мл), затем экстрагировали ДХМ (3x5 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **17** (7,6 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*4) δ 8,55 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,98 (дд, $J=8,4, 2,7$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,99 (д, $J=12,5$ Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,94 (с, 1H), 2,58-2,45 (м, 1H), 2,29 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 2,20-1,97 (м, 2H), 1,43 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 307,12, обнаруженное 308,32 (M+H)⁺.

Соединение 18

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(5-Хлор-2-тиридил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол
(**18**)

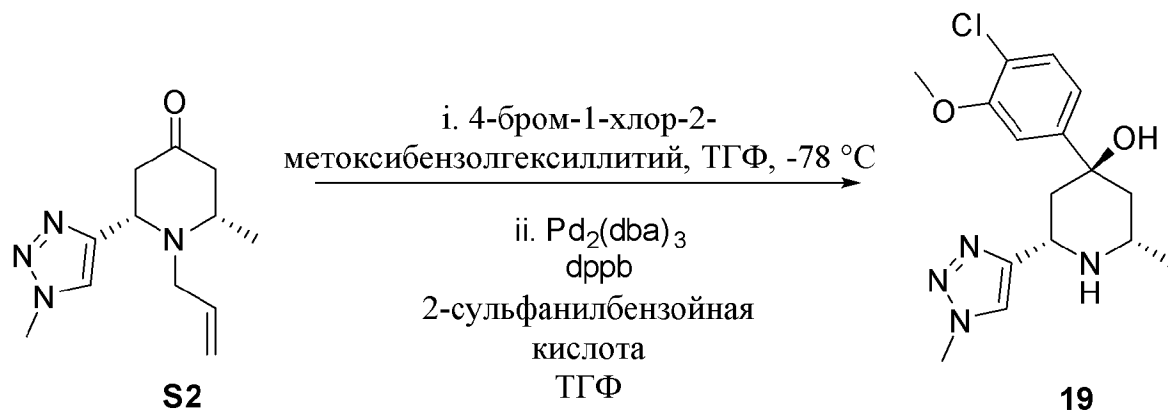


[00248] Соединение **18** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30x150 мм, 5 микрон.

Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **18** (3,1 мг, 5%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,89 (с, 1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 1H), 2,17 (д, $J=14,9$ Гц, 1H), 1,99 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,41 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 307,12, обнаруженное 308,36 ($M+H$) $^+$.

Соединение 19

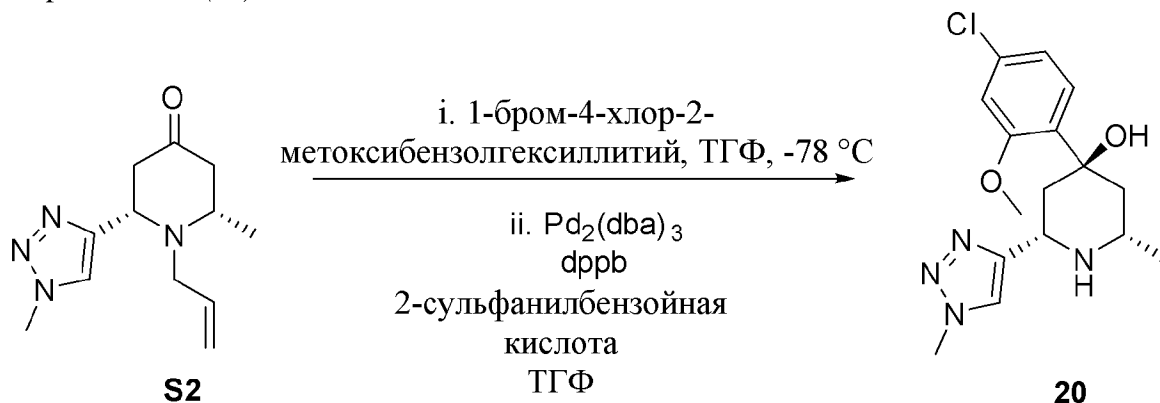
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Хлор-3-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**19**)



[00249] Соединение **19** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **19** (3,8 мг, 8%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,05 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,97 (д, $J=12,3$ Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,92 (с, 4H), 2,57-2,45 (м, 1H), 2,24 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,05 (д, $J=10,6$ Гц, 2H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 336,135, обнаруженное 337,30 ($M+H$) $^+$.

Соединение 20

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Хлор-2-метоксифенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**20**)

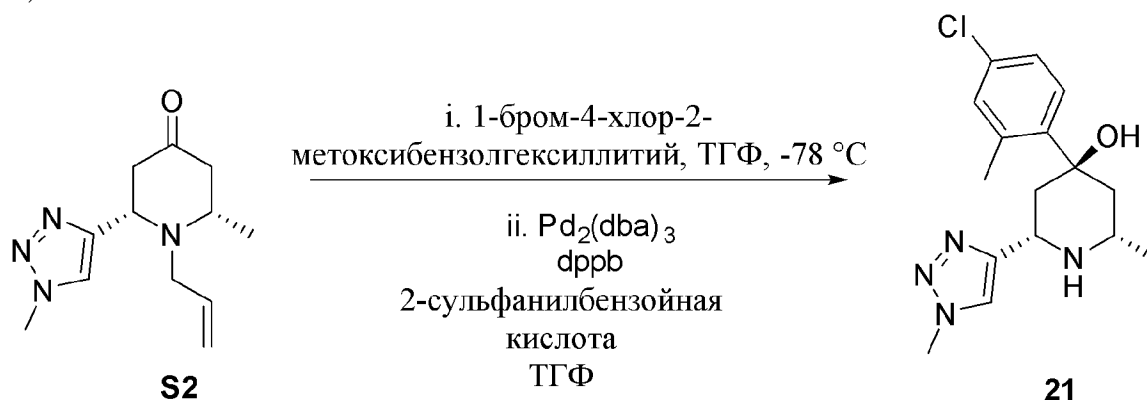


[00250] Соединение **20** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом,

описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **20** (7,3 мг, 16%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,03 (с, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,07 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,04-6,94 (м, 1H), 4,96 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,90 (с, 4H), 3,03 (с, 1H), 2,65-2,52 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,88 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 336,135, обнаруженное 337,35 ($M+H$) $^+$.

Соединение 21

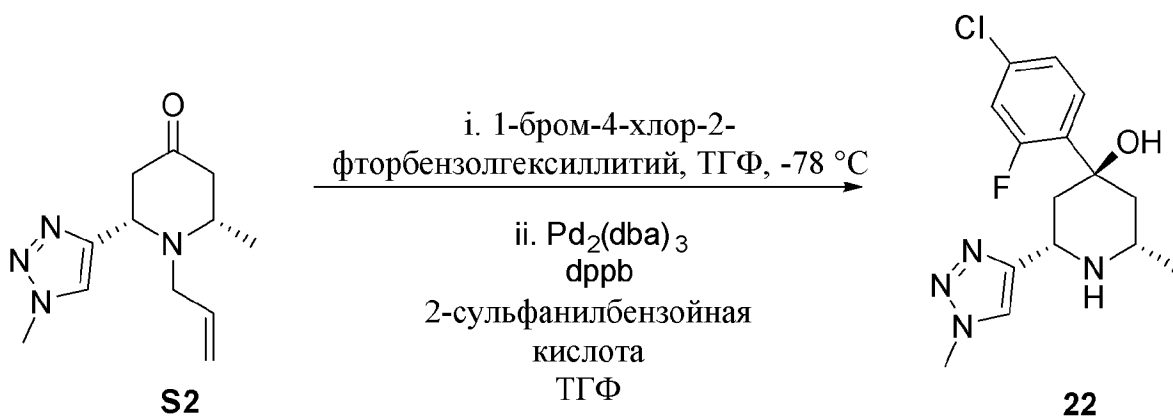
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Хлор-2-метилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**21**)



[00251] Соединение **21** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **21** (3,8 мг, 9%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (с, 1H), 7,42 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,05-4,97 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,96 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,48 (дд, $J=21,7, 13,0$ Гц, 2H), 2,29 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 320,140, обнаруженное 321,32 ($M+H$) $^+$.

Соединение 22

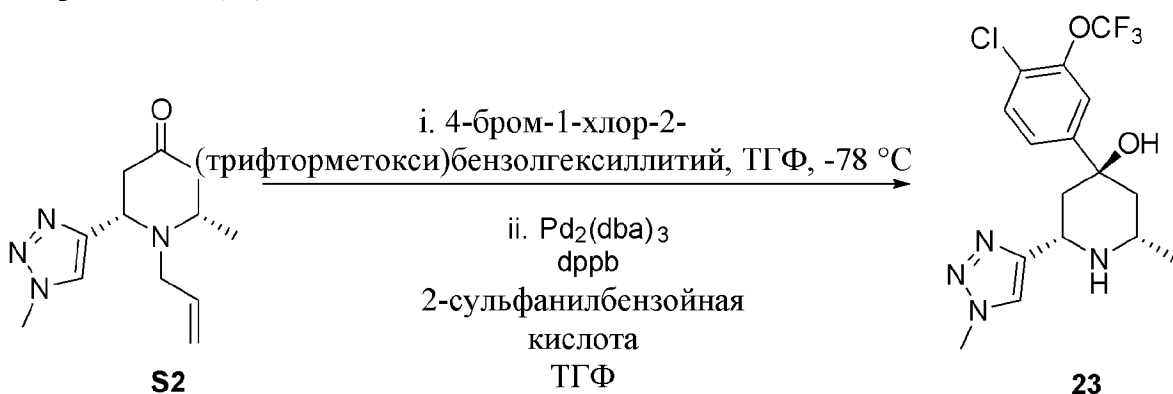
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-Хлор-2-фторфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**22**)



[00252] Соединение **22** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединения **22** (5,7 мг, 12%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,04 (с, 1H), 7,69 (т, J=8,6 Гц, 1H), 7,34 (с, 2H), 4,99 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,92 (с, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,20 (д, J=14,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=14,6 Гц, 1H), 1,40 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 324,115, обнаруженное 325,29 (M+H)⁺.

Соединение **23**

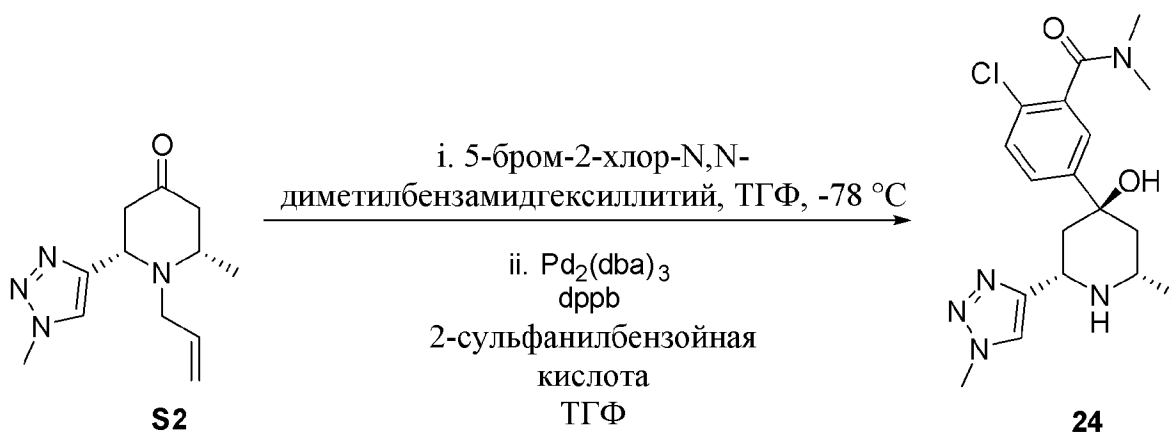
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[4-Хлор-3-(трифторметокси)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**23**)



[00253] Соединение **23** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединения **23** (22,3 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,6, 2,1 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=12,4, 3,1 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,90 (п, J=7,0, 6,5 Гц, 1H), 2,52 (дд, J=14,4, 12,6 Гц, 1H), 2,23 (д, J=14,6 Гц, 1H), 2,11-1,94 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 390,107, обнаруженное 391,22 (M+H)⁺.

Соединение **24**

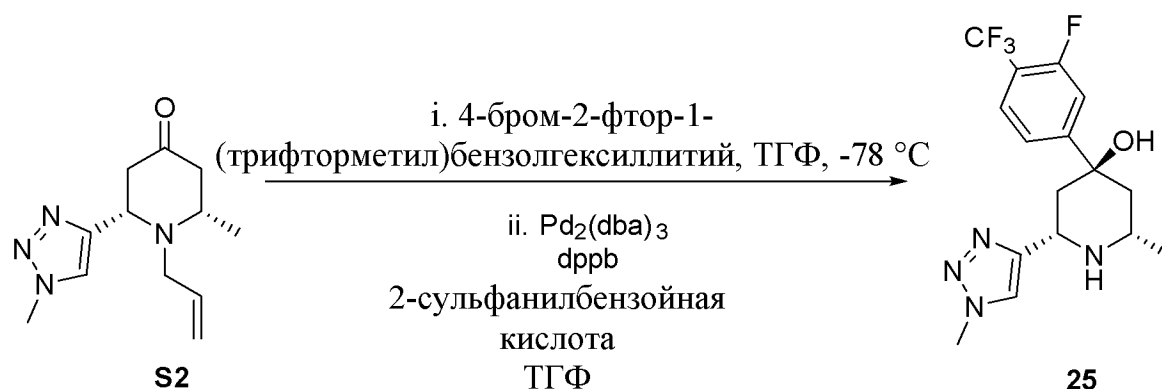
2-Хлор-5-[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-гидрокси-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-типеридил]-*N*,*N*-диметилбензамид (**24**)



[00254] Соединение **24** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **24** (3 мг, 6%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,05 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,97 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,50 (с, 1H), 2,21 (с, 1H), 2,06 (д, J=5,7 Гц, 2H), 1,41 (д, J=6,6 Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 377,162, обнаруженное 378,3 (M+H)⁺.

Соединение 25

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[3-Фтор-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)типеридин-4-ол (**25**)

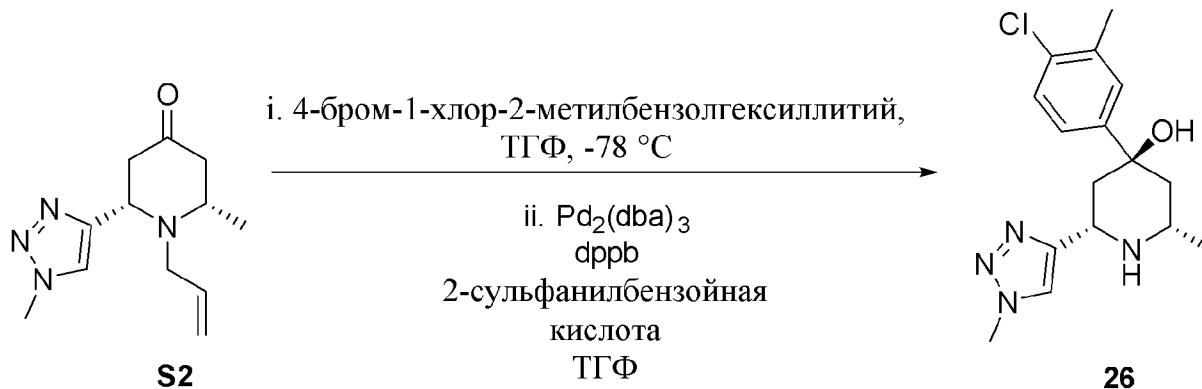


[00255] Соединение **25** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **25** (8,4 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,74 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,58-7,49 (м, 2H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,92 (дд, J=10,9, 5,9 Гц, 1H), 2,58-2,47 (м, 1H), 2,24 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,06

(д, $J=10,4$ Гц, 2H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 358,142, обнаруженное 359,29 ($M+H$)⁺.

Соединение 26

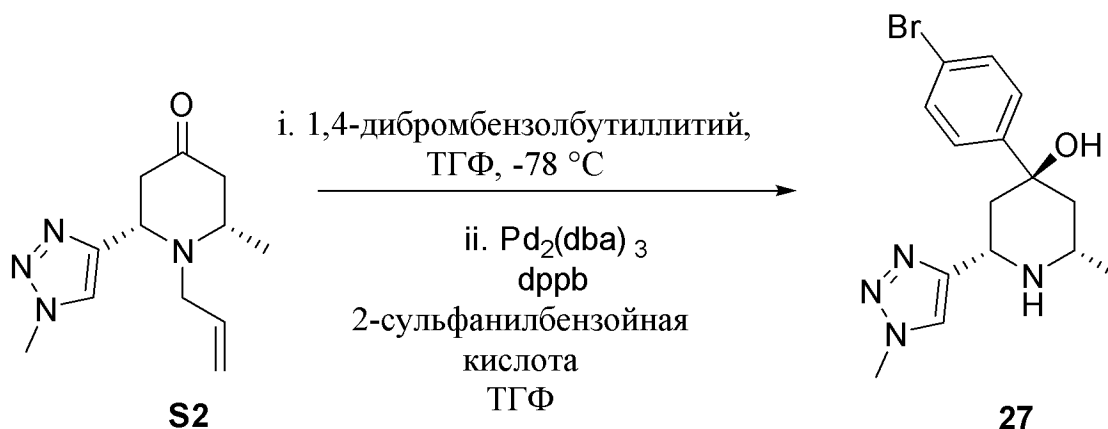
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-хлор-3-метилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (26)



[00256] Соединение **26** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **17**. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: 5-98% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты) получали указанное в заголовке соединение **26** (12,6 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,06 (с, 1H), 7,47 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,96 (дд, $J=12,4, 3,1$ Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,91 (дт, $J=11,3, 5,6$ Гц, 1H), 2,55-2,41 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,22 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 2,03 (д, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 320,140, обнаруженное 321,28 ($M+H$)⁺.

Соединение 27

(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(4-Бромфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (27)



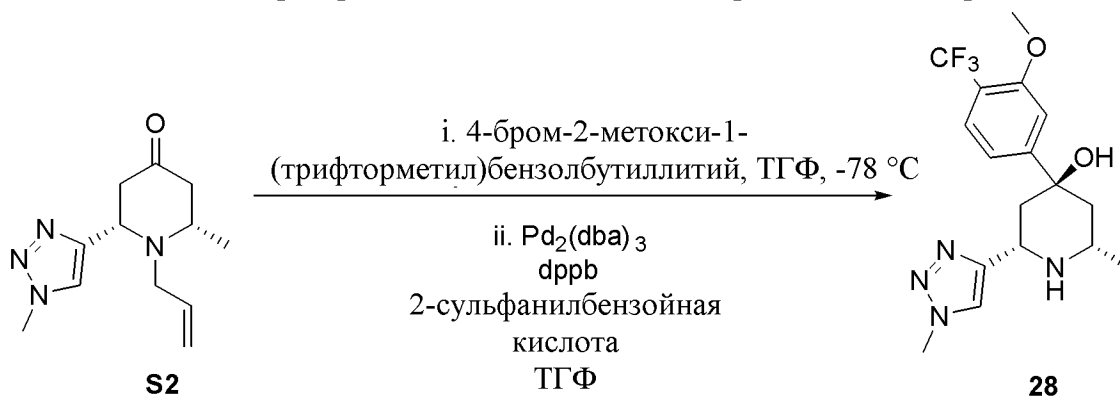
[00257] *Стадия i*: Смесь 1,4-дибромбензола (120,8 мг, 0,512 ммоль) в ТГФ (800 мкл) охлаждали до -78 °С. В это время по каплям добавляли бутиллитий (260 мкл 1,6 М раствора, 0,416 ммоль) и перемешивали смесь при -78 °С в течение 15 минут. В это время по каплям добавляли раствор соединения **S2** (80 мг, 0,3414 ммоль) в ТГФ (800 мкл) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 минут. Реакционную смесь разбавляли насыщенным

водным раствором хлорида аммония (10 мл), водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2×10 мл) и сушили объединенный органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до неочищенного остатка.

[00258] *Стадия ii*: Разбавляли промежуточное соединение ТГФ (400 мкл) и добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (56 мг, 0,363 ммоль). В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор dppb (4 мг, 0,00938 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 мг, 0,00437 ммоль) в ТГФ (400 мкл) и через 30 минут перемешивания добавляли полученную светло-коричневую смесь в промежуточный раствор. Перемешивали смеси. Через 30 минут СВЭЖХ указывала на полное превращение. Смесь разбавляли МТБЭ (5 мл), затем 1 М HCl (2×5 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью водного раствора NaOH (6 М, 1,7 мл) и затем с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение pH до pH ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×10 мл) и фильтровали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка Waters XBridge Prep C8; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 10 mM гидроксида аммония) с получением указанного в заголовке соединения **27** (16,6 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,55-7,41 (м, 5H), 4,07 (с, 3H), 3,98 (дд, $J=12,0, 2,6$ Гц, 1H), 2,90-2,80 (м, 1H), 2,79-2,72 (м, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,01 (т, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,73-1,57 (м, 1H), 1,17 (д, $J=6,1$ Гц, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 350,0742, обнаруженное 351,17 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Соединение 28

(2*S*,4*R*,6*S*)-4-(4-Бромфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**28**)



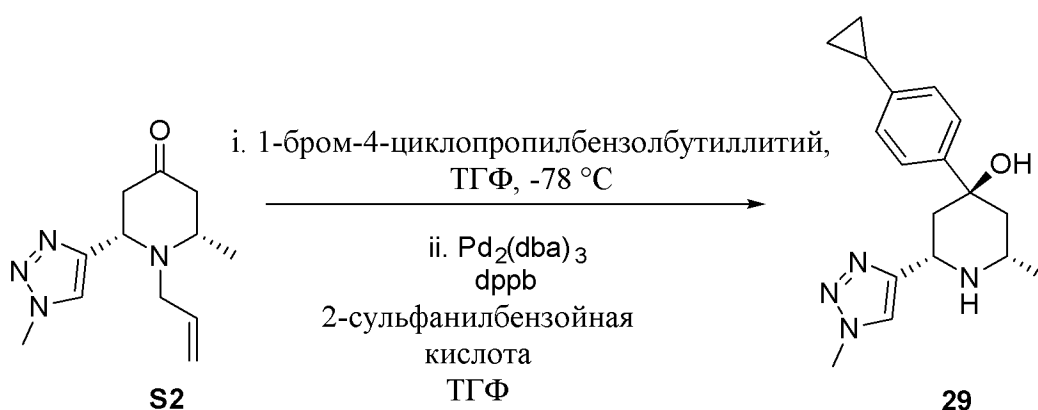
[00259] *Стадия i*: Смесь 4-бром-2-метокси-1-(трифторметил)бензола (220 мг, 0,863 ммоль) в ТГФ (1000 мкл) охлаждали до -78 °С. В это время добавляли втор-бутиллитий (600 мкл 1,4 М раствора, 0,840 ммоль) и перемешивали смесь при указанной температуре в течение 40 минут. В это время добавляли раствор соединения **S2** (100 мг, 0,427 ммоль) в ТГФ (1000 мкл) в течение 30 секунд. Затем смесь перемешивали в течение 2 минут и затем гасили с помощью 2 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония и этилацетата (4 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2×4 мл), а объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (5 мл),

сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Разбавляли смесь минимальным количеством ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (градиент: 0-8% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали, и обнаружили, что чистота составляла только приблизительно 80%, при этом остальная часть представляла собой исходное вещество. Смесь повторно растворяли в ДХМ и загружали в другую колонку с силикагелем для очистки (0-6% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали.

[00260] *Стадия ii*: В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор dppb (2 мг, 0,004690 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (2 мг, 0,002184 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) и через 5 минут смешивания полученную светло-коричневую смесь добавляли к раствору промежуточного соединения и 2-сульфанилбензойной кислоты (15 мг, 0,09729 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Перемешивали смесь в течение 5 минут. В это время смеси разбавляли с помощью МТБЭ (2 мл) и экстрагировали 1 М раствором HCl (2×1 мл), затем доводили значение pH до pH > 10, а затем экстрагировали с помощью ДХМ (2 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель, концентрировали до минимального объема и затем разбавляли в ДХМ для очистки на силикагеле (градиент: от 0 до 10% MeOH в ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **28** (26 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,87 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,18 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,51 (дд, J=10,9, 3,8 Гц, 1H), 4,08 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,93 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,43 (ддд, J=12,5, 6,5, 3,3 Гц, 1H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,81 (дд, J=13,6, 2,4 Гц, 1H), 1,70 (дд, J=13,4, 11,4 Гц, 1H), 1,23-1,15 (м, 3H). ИЭР-МС m/z расч. 370,162, обнаруженное 371,14 (M+H)⁺.

Соединение 29

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-циклопропилфенил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**29**)



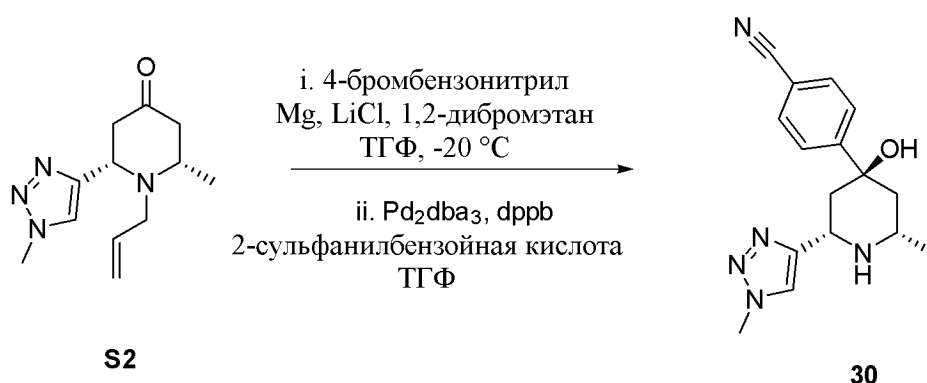
[00261] *Стадия i*: Смесь 1-бром-4-циклопропилбензола (120 мг, 0,609 ммоль) в ТГФ (800 мкл) охлаждали до -78 °C. В это время по каплям добавляли бутиллитий (260 мкл 1,6 М раствора, 0,416 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли LaCl₃·LiCl (580 мкл 0,6 М раствора, 0,348 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 5 минут. В это время по каплям добавляли раствор соединения **S2** (80 мг, 0,341 ммоль) в ТГФ (800 мкл). Реакционную смесь

разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), водой (10 мл) и этилацетатом (10 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством этилацетата (2×10 мл) и сушили объединенный органический слой сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

[00262] *Стадия ii*: Разбавляли промежуточное соединение ТГФ (400 мкл) и добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (55 мг, 0,357 ммоль). В перчаточном боксе получали раствор dppb (4 мг, 0,00938 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (4 мг, 0,00437 ммоль) в ТГФ (400 мкл) и через 30 минут перемешивания добавляли полученную светло-коричневую смесь в промежуточный раствор. Смесь перемешивали в течение 30 минут. Смесь разбавляли МТБЭ (5 мл), затем 1 М раствором HCl (2×5 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью водного раствора NaOH (6 н., 1,7 мл) и затем с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение pH до pH ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали с помощью МТБЭ (3×10 мл) и фильтровали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением неочищенного остатка, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (очистка методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка Waters XBridge Prep C8; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: от 5 до 98% ацетонитрила в воде с 10 mM гидроксида аммония) с получением указанного в заголовке соединения **29** (19,4 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,47 (с, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,54 (дд, J=10,7, 3,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=1,1 Гц, 3H), 3,43 (с, 1H), 2,19-1,99 (м, 2H), 1,97-1,68 (м, 4H), 1,18 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,01-0,92 (м, 2H), 0,75-0,61 (м, 2H). ИЭР-МС m/z расч. 312,195, обнаруженное 313,33 (M+H)⁺.

Соединение 30

4-[(2*S*,4*S*,6*S*)-4-Гидрокси-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-пиперидил]бензонитрил (**30**)

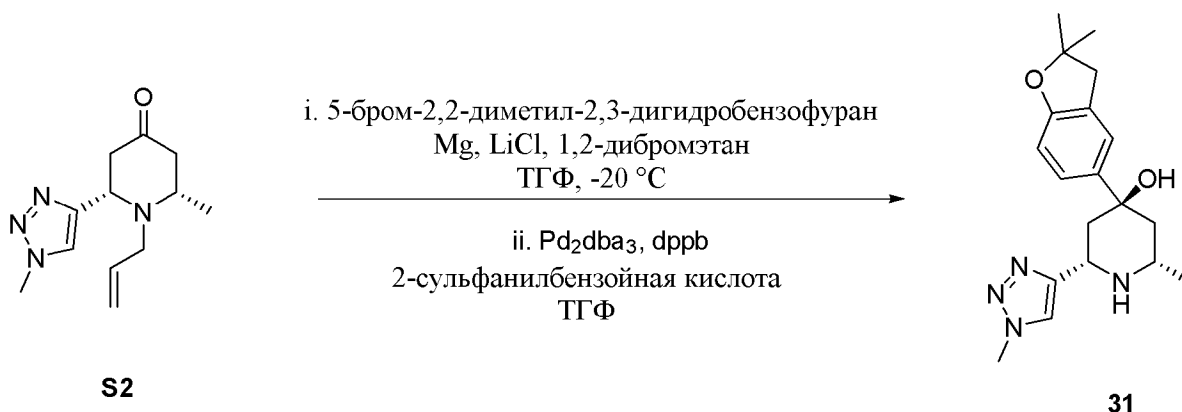


[00263] К смеси Mg (17 мг, 699 мкмоль) в ТГФ (500 мкл), LiCl (430 мкл, 0,5 М в ТГФ) добавляли каплю 1,2-дибромэтана, затем 4-бромбензонитрил (117 мг, 643 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при к. т. и затем нагревали до 40 °С. Через 1 час полученный раствор охлаждали до -20 °С на бане с сухим льдом/ацетоном и добавляли раствор (2*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-она **S2** (50 мг, 213 мкмоль) в ТГФ (500 мкл). Через 5 мин реакционные смеси гасили насыщ. водн. раствором хлорида

аммония (2 мл), разбавляли МТБЭ (5 мл) и водой (3 мл). Пропускали органический слой через фазовый разделитель и концентрировали, и разбавляли в ДМСО (1 мл). Очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка C18 Waters Sunfire (30 × 150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты. Чистые фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали и разбавляли ТГФ (500 мкл), после чего добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (32,9 мг, 0,213 ммоль) и вакуумировали смесь, и снова наполняли азотом (3х). В перчаточном боксе с инертной атмосферой получали раствор Pd₂dba₃ (1 мг, 107 мкмоль) и DPPB (1 мг, 213 мкмоль) в ТГФ (500 мкл) и перемешивали смесь до достижения по существу гомогенности и желто-коричневого цвета, примерно 5 мин. В это время раствор третичного спирта и 2-сульфанилбензойной кислоты в ТГФ (500 мкл) вакуумировали и снова наполняли азотом 3 раза, а затем перемешивали при к. т. В это время добавляли раствор катализатора и оставляли смесь перемешиваться в атмосфере азота. Через 1 час смесь разбавляли МТБЭ (1 мл) и экстрагировали с помощью 1 М HCl (2×1 мл), и промывали водный слой МТБЭ (2×1 мл). Объединенные водные слои при необходимости доводили до pH 9 с помощью 6 М NaOH и насыщ. водн. раствора хлорида аммония. Экстрагировали мутный водный слой МТБЭ (2×1 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным соевым раствором (1 мл), сушили сульфатом магния, пропускали через картридж с флоризилом и промывали метанолом (2×1 мл). Концентрировали объединенные органические слои с получением указанного в заголовке соединения **30** (2,9 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,84 (с, 1H), 7,72 (с, 4H), 4,47 (дд, *J*=9,2, 5,3 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,45-3,35 (м, 1H), 2,10-1,96 (м, 2H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,64 (дд, *J*=13,6, 11,2 Гц, 1H), 1,17 (д, *J*=6,4 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 298,08 [M+H]⁺.

Соединение 31

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(2,2-диметил-3*H*-бензофуран-6-ил)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**31**)

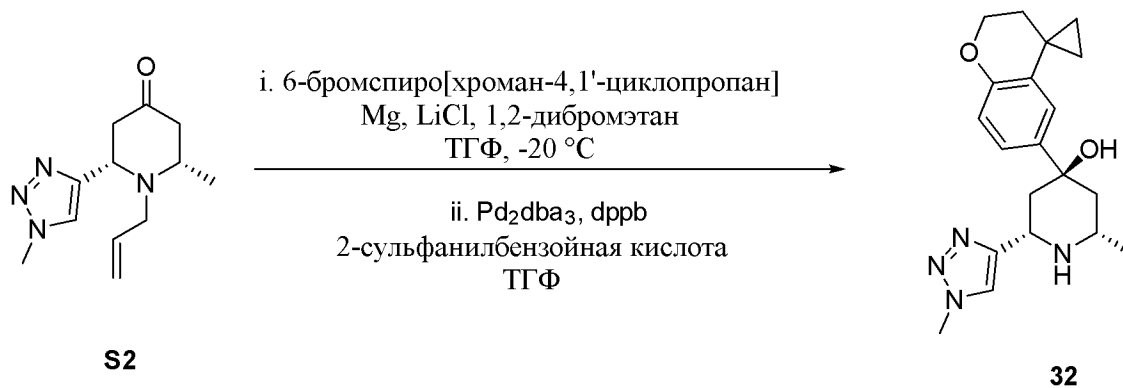


[00264] Соединение **31** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с соответствующим арилгалогенидом. Указанное в заголовке соединение **31** (8,7 мг, 11%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,83 (с, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,95 (дд, *J*=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,85 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 4,45 (дд, *J*=8,5, 6,1 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,34 (с, 1H), 2,98 (д,

$J=1,1$ Гц, 2H), 2,06-1,98 (м, 2H), 1,78 (дд, $J=13,4$, 2,5 Гц, 1H), 1,61 (дд, $J=13,7$, 11,3 Гц, 1H), 1,42 (с, 6H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 343,13 $[M+H]^+$.

Соединение 32

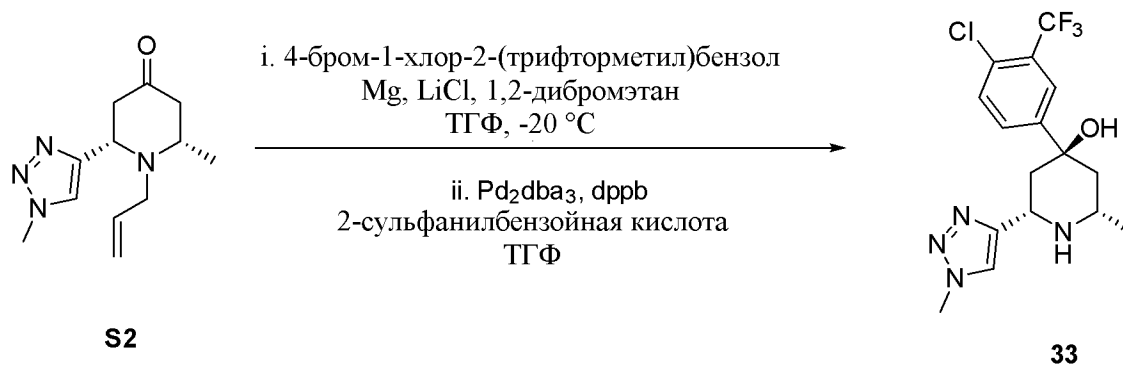
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-стиро [хроман-4,1'-циклопропан]-7-илтиперидин-4-ол (32)



[00265] Соединение 32 синтезировали из соединения S2 в соответствии со способом, описанным для соединения 30 с соответствующим арилгалогенидом. Указанное в заголовке соединение 32 (14,5 мг, 19%) выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,82 (с, 1H), 6,94 (дд, $J=8,1$, 2,0 Гц, 1H), 6,91 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,66 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=9,4$, 5,3 Гц, 1H), 4,28-4,15 (м, 2H), 4,07 (с, 3H), 3,41-3,35 (м, 1H), 2,06-1,90 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 2H), 1,77 (дт, $J=13,8$, 2,3 Гц, 1H), 1,58 (дд, $J=13,7$, 11,3 Гц, 1H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,05-0,98 (м, 2H), 0,88-0,77 (м, 2H). ЖХМС m/z 355,14 $[M+H]^+$.

Соединение 33

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[4-Хлор-3-(трифторметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)типеридин-4-ол (33)

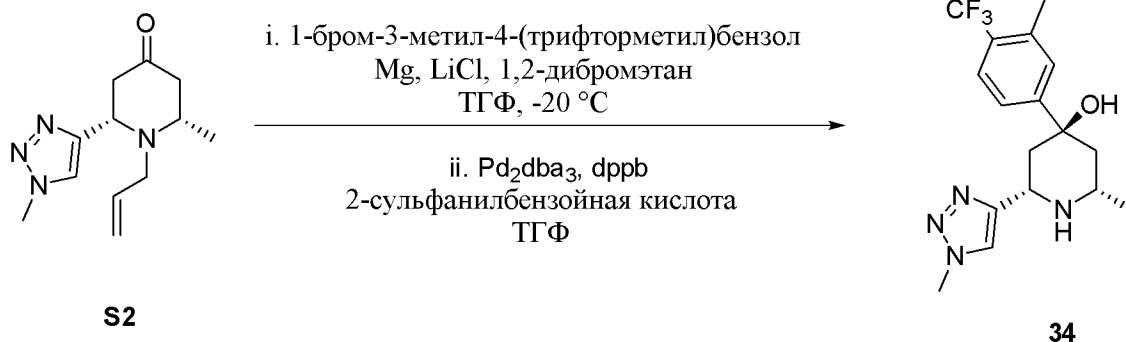


[00266] Соединение 33 синтезировали из соединения S2 в соответствии со способом, описанным для соединения 30, с соответствующим арилгалогенидом, с модифицированной обработкой и выделением продукта на конечной стадии, как описано ниже: Реакционную смесь разбавляли МТБЭ (500 мкл) и экстрагировали 1 М раствором HCl (3×500 мкл). Объединенный водный слой отправляли на обращенно-фазовую очистку для выделения конечного продукта (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты). Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 33 (соли муравьиной кислоты) (2,9 мг, 4%) в виде белого

твёрдого вещества ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,87 (дт, $J=11,2, 5,8$ Гц, 1H), 2,48 (т, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,23 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,14-1,95 (м, 2H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 375,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 34

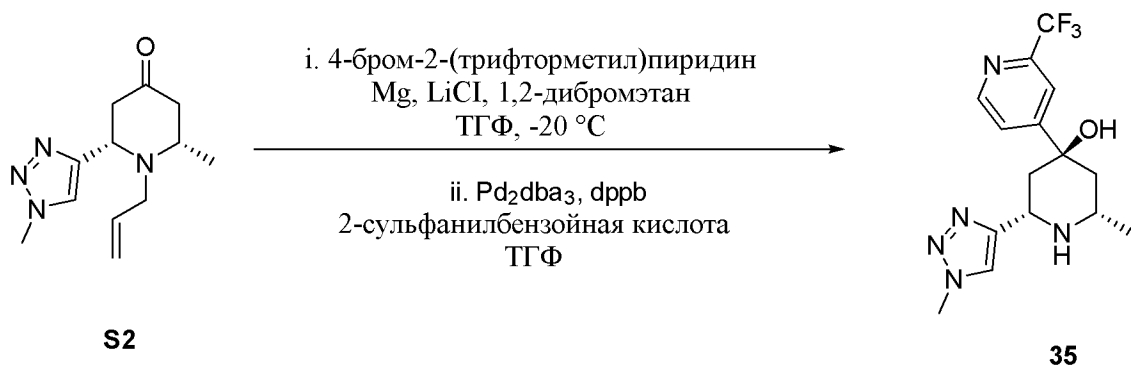
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[3-метил-4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ол (34)



[00267] Соединение **34** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с подходящим арилгалогенидом с модификацией из соединения **33**. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **34** (соли муравьиной кислоты) (19,7 мг, 23%) в виде белого твёрдого вещества ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,06 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,95 (дд, $J=12,3, 3,1$ Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,90 (дд, $J=10,3, 5,8$ Гц, 1H), 2,56-2,51 (м, 3H), 2,51-2,42 (м, 1H), 2,23 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,04 (д, $J=10,0$ Гц, 2H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 355,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 35

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[2-(трифторметил)-4-тиридил]пиперидин-4-ол (35)

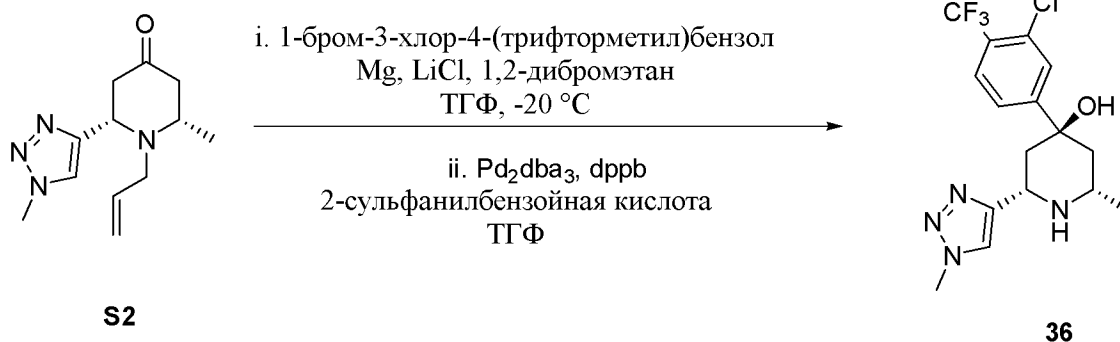


[00268] Соединение **35** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с подходящим арилгалогенидом с модификацией из соединения **33**. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **35** (16,9 мг, 23%) в виде белого твёрдого вещества ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,77 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (дд, $J=1,8, 0,8$ Гц, 1H), 7,84 (дд, $J=5,1, 1,8$ Гц,

1H), 5,04 (дд, $J=12,6$, 3,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,98 (ддд, $J=11,0$, 6,5, 4,1 Гц, 1H), 2,66 (дд, $J=14,5$, 12,5 Гц, 1H), 2,31-2,22 (м, 1H), 2,22-2,02 (м, 2H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 342,31 $[M+H]^+$.

Соединение 36

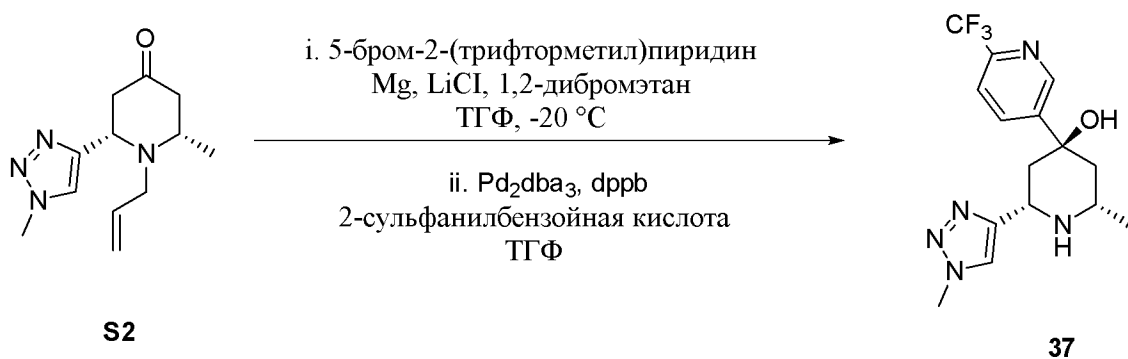
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[3-Хлор-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (36)



[00269] Соединение **35** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с подходящим арилгалогенидом с модификацией из соединения **33**. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **36** (19,7 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,11 (с, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,67 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=12,4$, 3,1 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 4,02-3,83 (м, 1H), 2,65-2,48 (м, 1H), 2,27 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 2,10 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 1,45 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 375,29 $[M+H]^+$.

Соединение 37

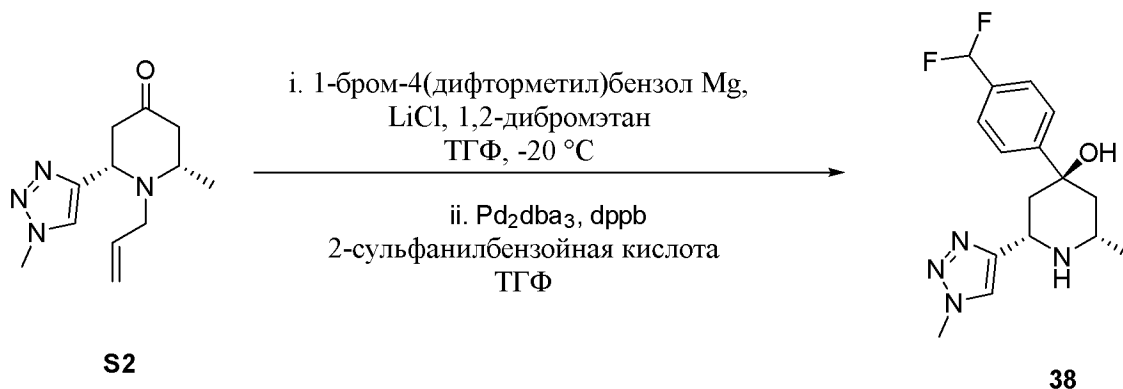
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)-3-тиридил]пиперидин-4-ол (37)



[00270] Соединение **37** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с подходящим арилгалогенидом с модификацией из соединения **33**. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **35** (26,5 мг, 24%) в виде белого твердого вещества ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,93 (с, 1H), 8,23 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,05 (дд, $J=12,6$, 3,2 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,99 (с, 1H), 2,61 (т, $J=13,5$ Гц, 1H), 2,34 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 2,14 (д, $J=11,0$ Гц, 2H), 1,47 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 342,31 $[M+H]^+$.

Соединение 38

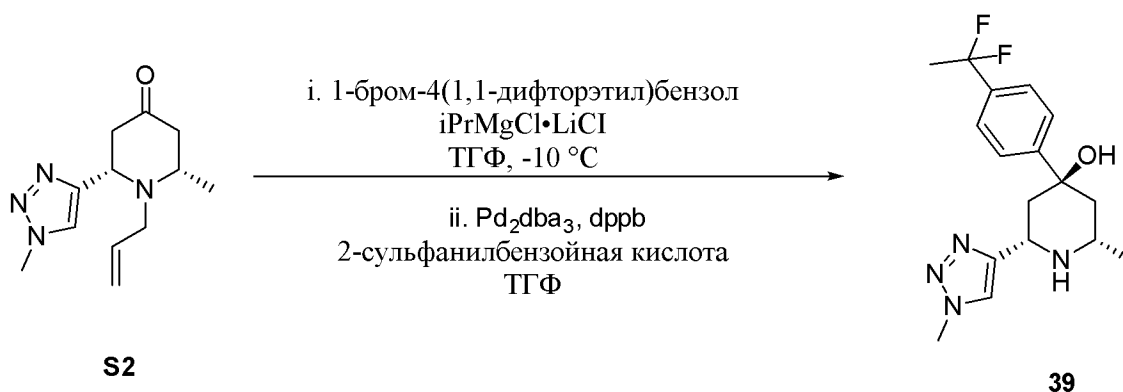
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(4-(Дифторметил)фенил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**38**)



[00271] Соединение **38** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **30**, с подходящим арилгалогенидом с модификацией из соединения **33**, кроме того, не очищали промежуточное аллильное соединение. Фракции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **38** (с муравьиной кислотой) (60 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,64 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,54 (д, *J*=8,1 Гц, 2H), 7,02 (т, *J*=56,0 Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,40 (дд, *J*=9,3, 5,1 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,69 (д, *J*=13,0 Гц, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H), 1,09 (д, *J*=6,3 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 323,25 [M+H]⁺.

Соединение 39

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)-3-тиридил]пиперидин-4-ол (**39**)

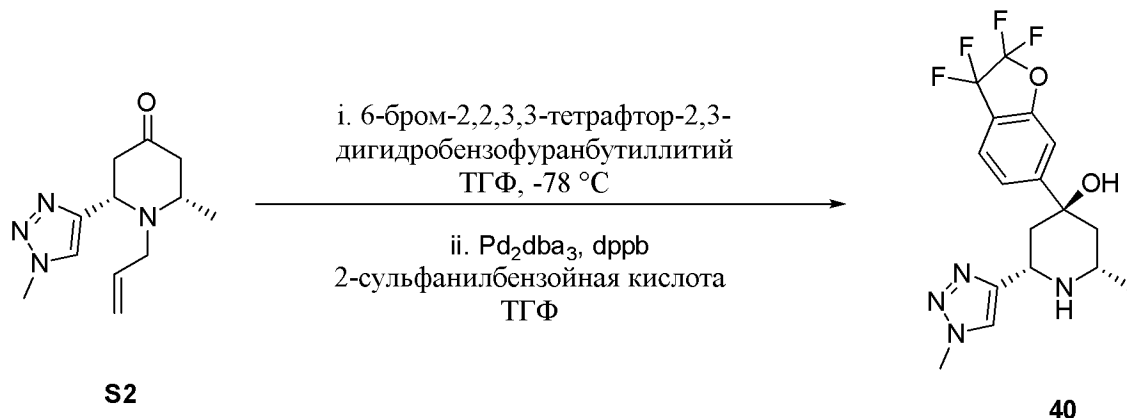


[00272] В высушенный в печи флакон, содержащий 1-бром-4-(1,1-дифторэтил)бензол (566 мкл, 2,56 ммоль), добавляли 2-метилтетрагидрофуран (2,3 мл), затем комплекс изопропилмагнийхлорида и хлорида лития (2,3 мл, 1,3 М, 2,99 ммоль) и перемешивали при к. т. в течение 4 ч. В это время реакционную смесь охлаждали до -10 °С и одной порцией добавляли твердое соединение **S2**, и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и насыщенным водным раствором хлорида аммония, и затем экстрагировали этилацетатом (2 х). Пропускали органический слой через фазовый разделитель и концентрировали. Остаточное маслянистое вещество переносили в

перчаточный бокс с инертной атмосферой и загружали во флакон 2-сульфанилбензойную кислоту (53 мг, 0,344 ммоль), и растворяли в ТГФ (300 мкл). В отдельный флакон загружали Pd_2dba_3 (3 мг, 3,28 мкмоль), dppb (3 мг, 7,04 мкмоль) и ТГФ (300 мкл) и затем перемешивали в течение 10 мин. Полученный раствор добавляли к другой смеси и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. В это время смесь разбавляли МТБЭ с последующей экстракцией 1 М раствором HCl (2 x). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью 6 М водного раствора NaOH и затем с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение pH до pH ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×10 мл) и фильтровали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением неочищенного остатка. Очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,2 муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **39** (31,7 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,29 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 7,62-7,49 (м, 4H), 4,35 (дд, $J=9,0, 5,2$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,28 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,96 (т, $J=18,8$ Гц, 3H), 1,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 1,71-1,45 (м, 2H), 1,06 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 337,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 40

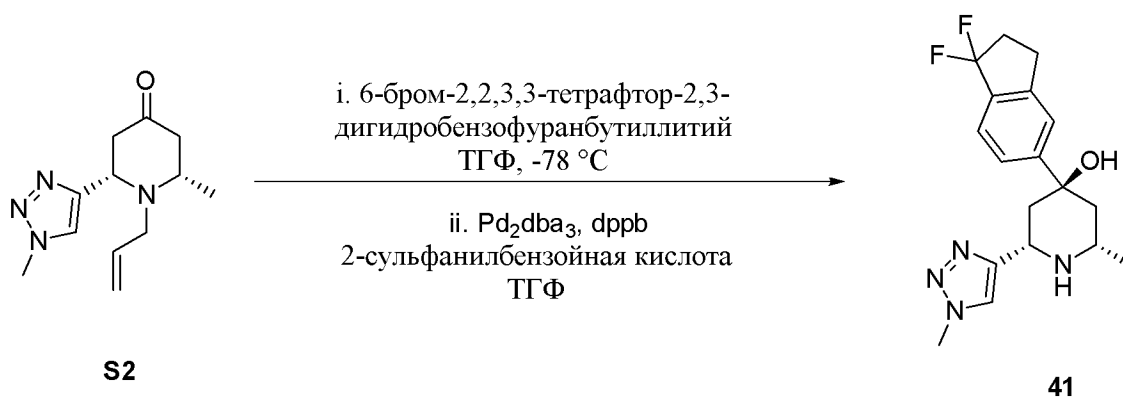
(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)-3-тиридил]пиперидин-4-ол (**40**)



[00273] Соединение **40** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **29**, с соответствующим арилгалогенидом с получением указанного в заголовке соединения **40** (16 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,19 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,91-7,84 (м, 1H), 7,54 (дд, $J=8,1, 1,4$ Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,34 (дд, $J=8,6, 5,6$ Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,66 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,53 (дд, $J=13,1, 11,0$ Гц, 1H), 1,06 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 387,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 41

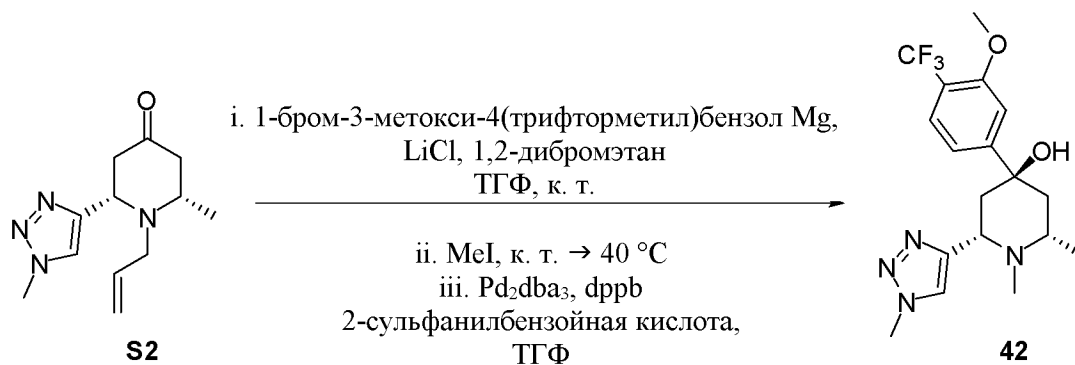
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(1,1-Дифтор-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**41**)



[00274] Соединение **41** синтезировали из соединения **S2** в соответствии со способом, описанным для соединения **29**, с соответствующим арилгалогенидом с получением указанного в заголовке соединения **41** (33,2 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,51 (с, 3H), 4,45 (дд, *J*=11,6, 2,9 Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,38 (ддд, *J*=9,9, 6,3, 3,2 Гц, 1H), 3,03 (тт, *J*=6,7, 3,1 Гц, 2H), 2,67-2,52 (м, 2H), 2,13-1,99 (м, 1H), 1,93 (дт, *J*=13,4, 2,6 Гц, 1H), 1,75-1,58 (м, 2H), 1,11 (д, *J*=6,3 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 349,31 [M+H]⁺.

Соединение 42

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[3-Метокси-4-(трифторметил)фенил]-1,2-диметил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**42**)

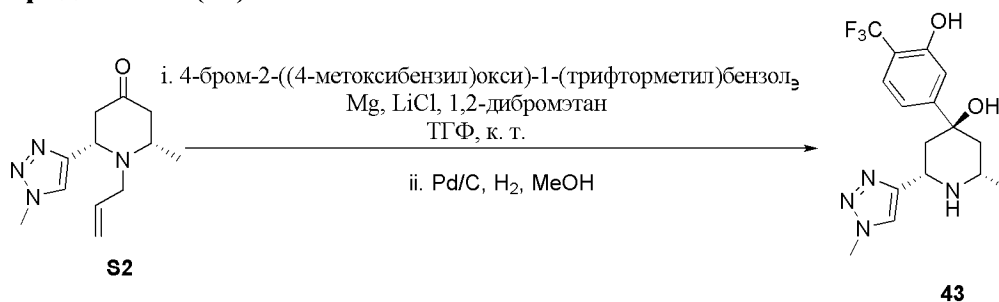


[00275] К смеси Mg (17 мг, 699 мкмоль) в ТГФ (500 мкл), LiCl (430 мкл, 0,5 М в ТГФ) добавляли 1,2-дибромэтан, затем 1-бром-3-метокси-4(трифторметил)бензол (165 мг, 647 мкмоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа при к. т. и затем нагревали до 40 °С. Через 1 час добавляли соединение **S2** (50 мг, 209 мкмоль) в виде раствора в ТГФ (500 мкл) при к. т. В это время добавляли MeI (60 мкл, 964 мкмоль) и перемешивали реакционную смесь. Через 25 мин реакционную смесь нагревали до 40 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. В это время реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. раствором хлорида аммония (1 мл) и ДХМ (3 мл). Разделяли слои на фазовом разделителе и промывали водный слой дополнительным количеством ДХМ (3 мл). Объединенный органический слой концентрировали и разбавляли минимальным количеством ДХМ для колоночной хроматографии (силикагель, от 0 до 10% MeOH:ДХМ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. В неочищенное маслянистое вещество и 2-сульфанилбензойную кислоту (10 мг, 65 мкмоль) в перчаточном боксе с инертной

атмосферой загружали ТГФ (125 мкл), затем раствор Pd₂dba₃ (0,25 мг, 0,261 мкмоль)/DPPВ (примерно 0,25 мг, 0,523 мкмоль) в ТГФ (125 мкл). Смесь герметизировали и вынимали из перчаточного бокса, и перемешивали в течение 1 ч. В это время смесь разбавляли МТБЭ (500 мкл) и 1 М раствором HCl (500 мкл). Экстрагировали органический слой 2 дополнительными порциями 1 М раствора HCl (2×500 мл). Значение pH объединенного органического слоя доводили с помощью насыщ. NaOH и насыщ. водн. раствора хлорида аммония до pH ~9. Экстрагировали водный слой МТБЭ (3×500 мкл) и промывали объединенный органический слой насыщенным соевым раствором, сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **42** (12,2 мг, 15%). ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48 (с, 1H), 7,44 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,04 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 4,01 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,14 (с, 1H), 2,80 (с, 1H), 2,28 (т, *J*=12,9 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,88 (дт, *J*=13,8, 3,2 Гц, 1H), 1,76 (дт, *J*=13,8, 2,9 Гц, 1H), 1,16 (д, *J*=6,3 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 385,16 [M+H]⁺.

Соединение 43

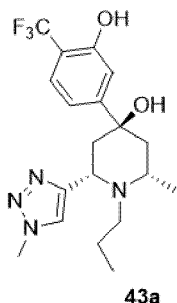
(2S,4S,6S)-4-[3-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (43)



[00276] К смеси LiCl (28 мг, 661 мкмоль) и Mg стружек (15 мг, 617 мкмоль) добавляли 1,2-дибромэтан (1 мкл, 11,6 мкмоль), затем ТГФ (1000 мкл). Затем нагревали реакционную смесь до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. В это время весь твердый магний был израсходован. Охлаждали раствор до -20°C и в полученный раствор добавляли раствор пиперидона **S2** (50 мг, 209 мкмоль) в ТГФ (500 мкл). Через 5 минут разбавляли смесь насыщ. водн. раствором хлорида аммония (10 мл) и МТБЭ (10 мл). Слои разделяли и промывали органический слой насыщенным соевым раствором (10 мл). Органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Растворяли неочищенное маслянистое вещество в ДХМ (1 мл) и загружали на колонку с силикагелем для очистки (0-10% MeOH:ДХМ). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали. В очищенное маслянистое вещество добавляли Pd/C (50 мг 2,5% масс./масс., 11,8 мкмоль), затем MeOH (1 мл) и перемешивали смесь при давлении водорода 40 фунтов/кв. дюйм изб. в течение 21 ч. В это время смесь пропускали через мембранный фильтр с диаметром пор 0,45 микрона, промывали метанолом (0,5 мл) и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в ДМСО (1 мл) и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты). Указанное в заголовке соединение **43** (5,5 мг, 7%) выделяли в виде

белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,08 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,99 (дд, $J=12,4, 3,1$ Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,05-3,80 (м, 1H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,24 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 2,06 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 1,44 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 357,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

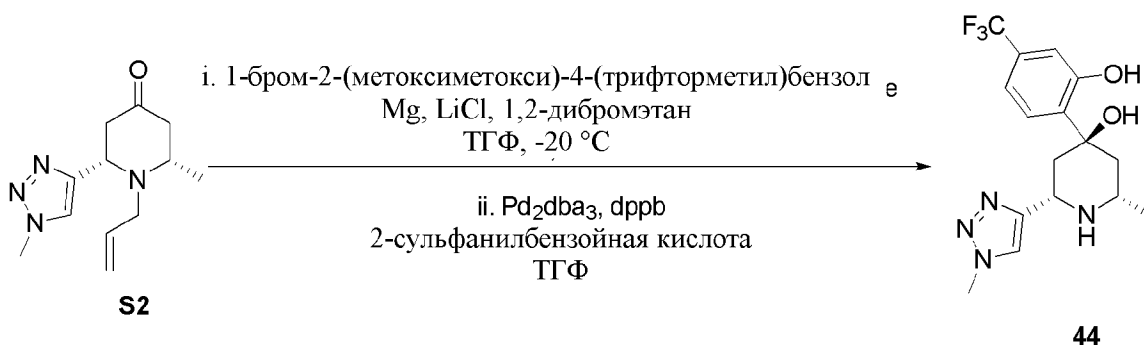
[00277] Способ получения соединения 33 также обеспечивает получение соединения 33а.



В некоторых вариантах реализации соединение 33а специально исключено из формул по настоящему изобретению по условию.

Соединение 44

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-[2-Гидрокси-4-(трифторметил)фенил]-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**44**)

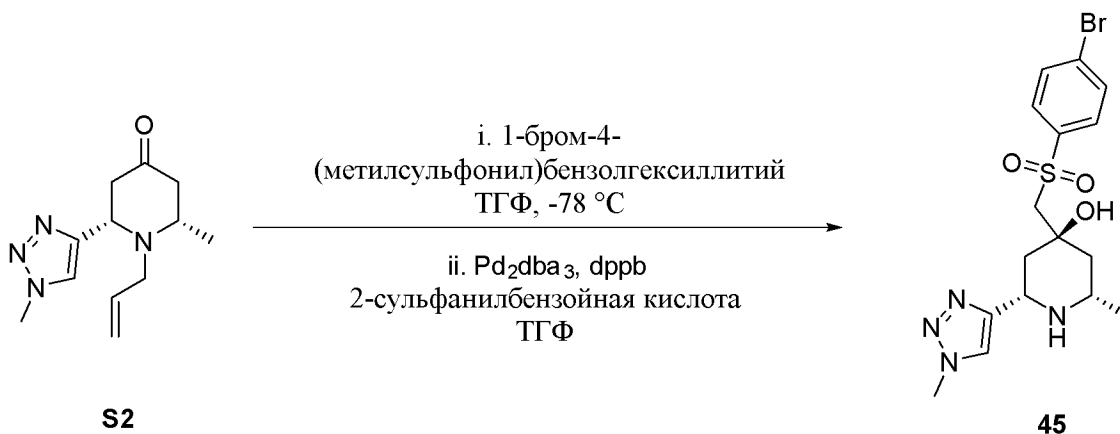


[00278] К смеси LiCl (28 мг, 661 мкмоль) и Mg стружек (15 мг, 617 мкмоль) добавляли 1,2-дибромэтан (1 мкл, 11,6 мкмоль), затем ТГФ (1000 мкл). Затем нагревали реакционную смесь до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. В это время весь твердый магний был израсходован. Раствор охлаждали до -20°C и в раствор добавляли раствор **S2** (50 мг, 209 мкмоль) в ТГФ (500 мкл). Через 5 мин реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. раствором хлоридом аммония (10 мл) и МТБЭ (10 мл). Слои разделяли и промывали органический слой насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. В это время неочищенное маслянистое вещество растворяли в водном растворе HCl (1000 мкл, 37% масс./масс., 12,18 ммоль)/MeOH (1 мл), затем нагревали до 50 °С (3:15). Через 45 минут разбавляли смесь водой (10 мл) и МТБЭ (10 мл). Экстрагировали органический слой 1 М раствором HCl (3×5 мл). Доводили значение pH объединенного водного слоя с помощью 6 М водн. раствора NaOH до pH ~8 и экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенный органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К остаточному маслянистому

веществу добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (16 мг, 104 мкмоль) и в перчаточном боксе с инертной атмосферой загружали ТГФ (250 мкл), затем раствор Pd_2dba_3 (0,5 мг, 0,546 мкмоль)/ DPPB (0,5 мг, 1,17 мкмоль) в ТГФ (250 мкл). Смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего смесь разбавляли МТБЭ (500 мкл) и экстрагировали с помощью 1 М HCl (3×500 мкл). Затем напрямую очищали водный слой методом обращенно-фазовой ВЭЖХ. Способ: колонка $\text{C18 Waters Sunfire}$ (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H_2O с 0,2% муравьиной кислоты. Соль указанного в заголовке соединения **44** с муравьиной кислотой (15,7 мг, 18%) выделяли в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,90 (дд, $J=7,5, 4,1$ Гц, 1H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,68 (дд, $J=14,5, 12,2$ Гц, 1H), 2,24-2,09 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 357,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Соединение 45

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(((4-Бромфенил)сульфонил)метил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**45**)

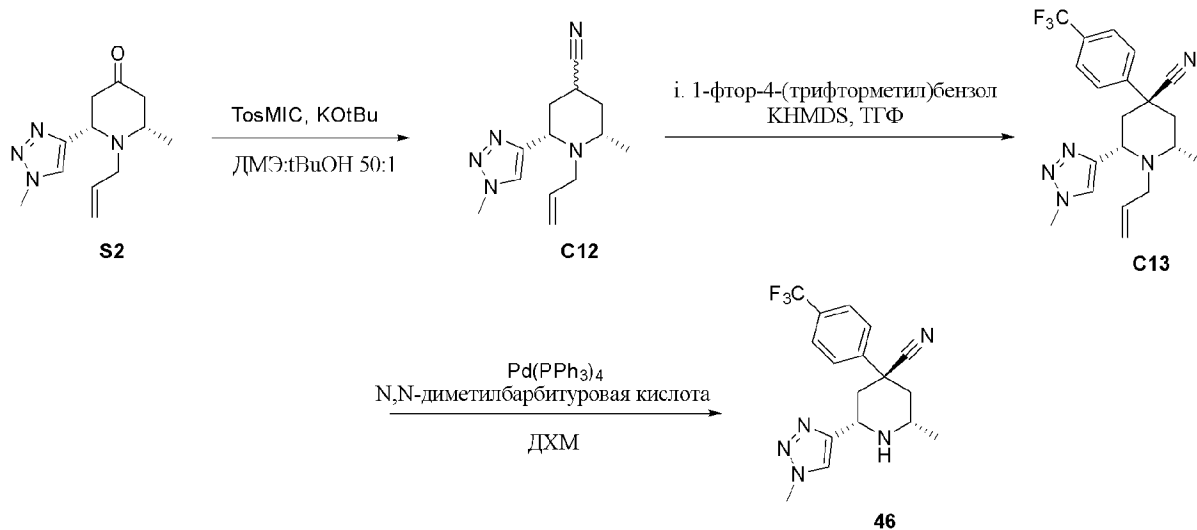


[00279] В смесь 1-бром-4-метилсульфонилбензола (150 мг, 638 мкмоль) в ТГФ (1 мл), охлажденную до -78 °С, добавляли раствор гексилития в гексане (280 мкл, 2,3 М, 644 мкмоль). Через 5 мин добавляли раствор пиперидона **S2** (50 мг, 213 мкмоль) в ТГФ (500 мкл) и оставляли смесь нагреваться до к. т. В это время смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (1 мл). Неочищенную смесь нагревали до к. т., разбавляли МТБЭ (5 мл) и водой (2 мл). Удаляли органический слой и промывали насыщенным соевым раствором (5 мл), сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. К полученной неочищенной смеси добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (33 мг, 214 мкмоль), после чего реакционную смесь переносили в перчаточный бокс с инертной атмосферой, после чего добавляли ТГФ (0,5 мл) и раствор Pd_2dba_3 (1 мг, 1,09 мкмоль)/ dppb (1 мг, 2,35 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, после чего смесь разбавляли МТБЭ (500 мкл) и экстрагировали с помощью 1 н. HCl (3×500 мкл). Водные слои объединяли и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (Способ: колонка $\text{C18 Waters Sunfire}$ (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H_2O с 0,2% муравьиной кислоты). Указанное в заголовке соединения **45** (4,9 мг, 5%) выделяли в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,96-7,80 (м, 4H), 4,16

(с, 3H), 3,77 (с, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,29 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J=11,3$ Гц, 2H), 2,27 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 1,96 (дд, $J=14,5, 12,2$ Гц, 1H), 1,40 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 428,95 $[M+H]^+$

Соединение 46

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил] пиперидин-4-карбонитрил (**46**)



*Стадия 1. Синтез (2*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрила (**C12**)*

[00280] В раствор пиперидона **S2** (150 мг, 0,608 ммоль) в ДМЭ (5 мл)/*t*BuOH (0,1 мл) по каплям добавляли *t*-BuOK в ТГФ (1,25 мл, 1 М, 1,2500 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли воду (10 мл), разделяли фазы и экстрагировали водную фазу EtOAc (3×15 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), высушивали над сульфатом натрия и удаляли растворитель при пониженном давлении. В результате очистки с помощью хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH в ДХМ) получали указанное в заголовке соединение **C12** (111 мг, 59%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,48 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 6,02-5,77 (м, 2H), 5,19-4,98 (м, 3H), 4,19-4,02 (м, 5H), 3,85 (дд, $J=11,6, 2,7$ Гц, 1H), 3,39-3,25 (м, 2H), 3,10-2,94 (м, 2H), 2,67-2,54 (м, 2H), 2,20 (шдд, $J=13,0, 3,0$ Гц, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,93 (к, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,78-1,65 (м, 2H), 1,26 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 1,21 (д, $J=6,1$ Гц, 4H). ЖХМС m/z 246,2 $[M+H]^+$

*Стадия 2. Синтез (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбонитрила (**C13**)*

[00281] В раствор пиперидина **C12** (85 мг, 0,3461 ммоль) и 1-фтор-4-(трифторметил)бензола (78 мг, 0,06 мл, 0,473 ммоль) в свежеперегнанном ТГФ (2 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли KHMDS в ТГФ (0,5 мл, 1 М, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, затем добавляли воду (5 мл) и нескольких капель насыщенного раствора NH₄Cl до достижения pH 8-9. Экстрагировали водную фазу EtOAc (3×10 мл), сушили объединенную органическую фазу над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали в вакууме. В результате очистки с

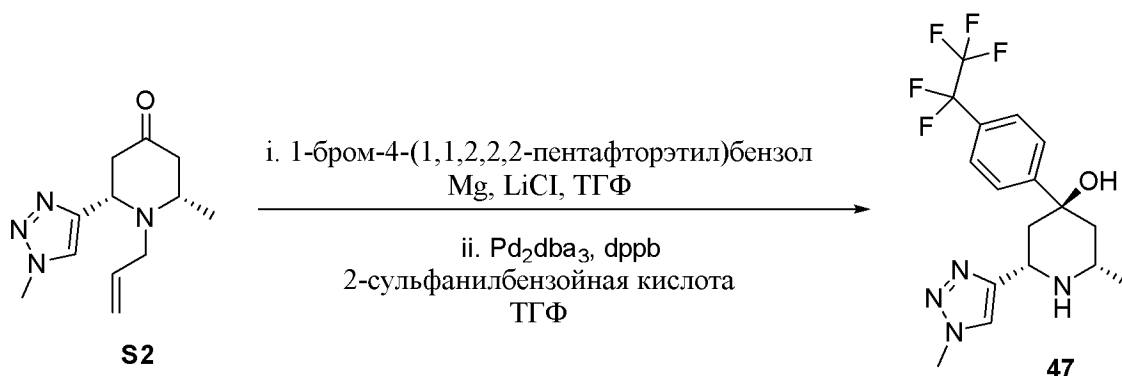
помощью хроматографии на силикагеле (колонка 40 г Combiflash Isco, градиент: от 0 до 15% MeOH в ДХМ) получали (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрил (94 мг, 70%) в виде липкого желтого твердого вещества. ЖХМС m/z 390,2 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрила (46)

[00282] В раствор (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбонитрила (73 мг, 0,1873 ммоль) и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты (40 мг, 0,2408 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (20 мг, 0,0171 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, затем остаток растворяли в 1 М водном растворе соляной кислоты (10 мл). Водную фазу промывали МТБЭ (3×10 мл), затем pH доводили до 8-9 путем добавления 1 М водного раствора гидроксида натрия. Затем экстрагировали водный раствор Me-ТГФ (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: С18; градиент: 5% MeCN в основном буфере (NH₄CO₃/NH₄OH 0,1 М), затем 5-100% MeCN в воде), после сублимационной сушки в течение ночи получали указанное в заголовке соединение **46** (48 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,86-7,79 (м, 4H), 4,25 (шд, *J*=10,9 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,98-2,70 (м, 1H), 2,40 (шд, *J*=13,2 Гц, 1H), 2,19 (шд, *J*=12,6 Гц, 1H), 1,99 (шт, *J*=12,2 Гц, 1H), 1,65 (шт, *J*=11,9 Гц, 1H), 1,15 (д, *J*=6,1 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -61.12 (с, 3F). ЖХМС m/z 350,2 [M+H]⁺

Соединение 47

(2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)фенил]пиперидин-4-ол (47)



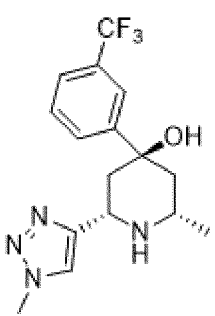
[00283] В высушенный в печи флакон, содержащий магний (12 мг, 0,4559 ммоль), добавляли 1-бром-4-(1,1,2,2,2-пентафторэтил)бензол (106 мг, 0,3854 ммоль) в виде раствора в ТГФ с LiCl (1,4 мл 0,285 М раствора, 0,3990 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. В это время смесь охлаждали до -15°C и добавляли пиперидон **S2** (46 мг, 0,196 ммоль) в виде раствора в ТГФ (300 мкл), и перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли насыщ. водн. раствором хлорида

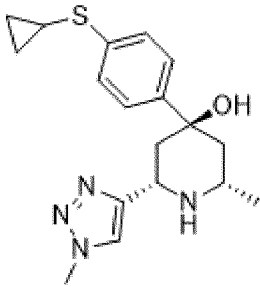
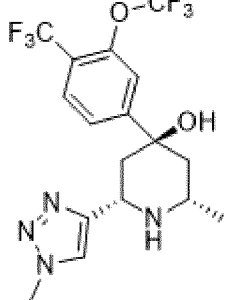
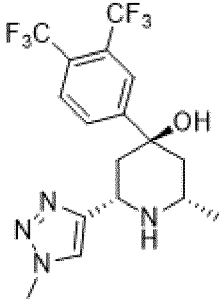
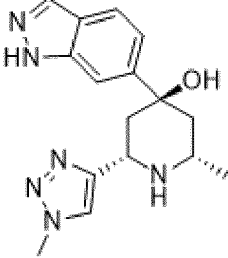
аммония, водой и ДХМ. Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ и фильтровали объединенные органические слои через фазовый разделитель, и концентрировали, затем добавляли 2-сульфанилбензойную кислоту (32 мг, 0,208 ммоль). В перчаточном боксе с инертной атмосферой в полученную смесь добавляли раствор $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (1,9 мг, 0,00208 ммоль) и dppb (1,9 мг, 0,00446 ммоль) в ТГФ (950 мкл). Перемешивали полученный коричневый раствор в течение 3 часов. Смесь разбавляли МТБЭ с последующей экстракцией 1 н. раствором HCl (2×10 мл). Водный слой удаляли и объединяли, а затем с помощью 6 н. водного раствора NaOH и затем с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония доводили значение pH до pH ~9. Смесь разбавляли и экстрагировали МТБЭ (3×10 мл) и фильтровали объединенный органический слой через фазовый разделитель, и концентрировали с получением неочищенного остатка. Остаток разбавляли ДМСО и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ. (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 0,2% муравьиной кислоты) с получением указанного в заголовке соединения **47** (29,8 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,48 (дд, $J=11,7, 3,0$ Гц, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,51-3,32 (м, 1H), 2,10 (дд, $J=13,4, 11,7$ Гц, 1H), 1,96 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,83-1,60 (м, 2H), 1,13 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -84,07 (т, $J=2,3$ Гц), -113,29 (д, $J=2,4$ Гц). ЖХМС m/z 391,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$

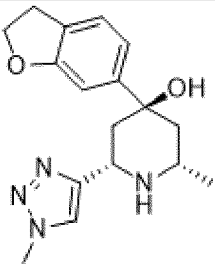
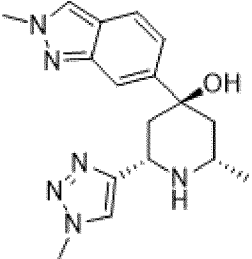
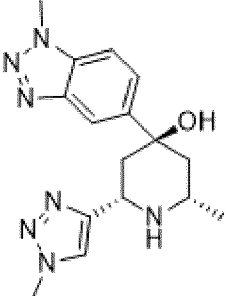
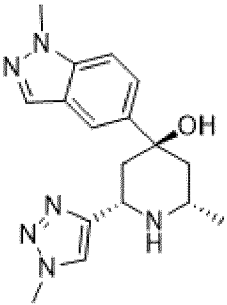
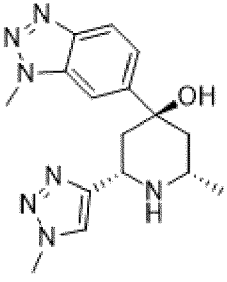
Соединения 48-59

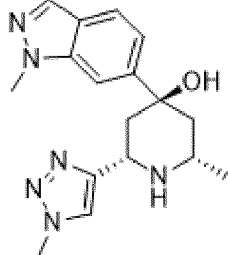
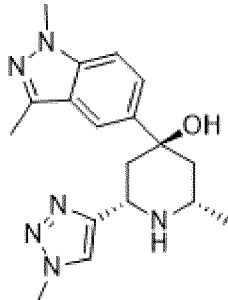
[00284] Соединения **48-59** получали из пиперидона **S2** и соответствующего галогенида, как описано для соединения **47**. Галогениды получали из коммерческих источников.

Способ получения, структура и физико-химические данные соединений 48-59.

Продукт	Пиперидон и галогенид	^1H ЯМР; ЖХМС m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$
<p>Соединение 48</p> 	<p>S2; 1-бром-3-(трифторметил)бензол</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 8,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,84-7,67 (м, 1H), 7,68-7,53 (м, 2H), 4,95 (д, $J=12,1$ Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,89 (к, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,51 (т, $J=13,7$ Гц, 1H), 2,22 (д, $J=14,5$ Гц, 1H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,40 (д, $J=6,5$ Гц, 3H); ЖХМС m/z 391,280 $(\text{M}+\text{H})^+$</p>

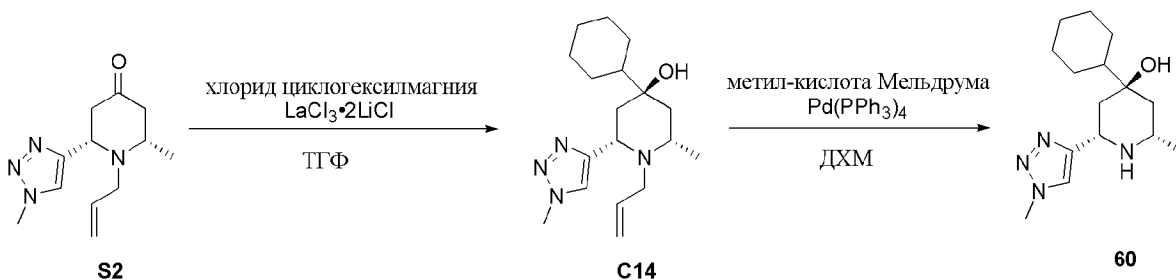
<p>Соединение 49</p> 	<p>S₂; 1-бром-4- циклопропилсульфани лбензол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,03 (с, 1H), 7,47 (д, <i>J</i>=8,6 Гц, 2H), 7,38 (д, <i>J</i>=8,6 Гц, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,86 (с, 1H), 2,44 (с, 1H), 2,31-2,16 (м, 2H), 2,00 (д, <i>J</i>=14,8 Гц, 2H), 1,39 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H), 1,14-1,02 (м, 2H), 0,60 (дт, <i>J</i>=6,5, 4,4 Гц, 2H); ЖХМС <i>m/z</i> 345,29 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 50</p> 	<p>S₂; 4-бром-2- (трифторметокси)-1- (трифторметил)бензол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,44 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,84 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,67 (д, <i>J</i>=8,3 Гц, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,88-3,67 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,19 (д, <i>J</i>=14,2 Гц, 1H), 1,98 (д, <i>J</i>=10,5 Гц, 2H), 1,37 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H); ЖХМС <i>m/z</i> 425,29 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 51</p> 	<p>S₂; 4-бром-1,2- бис(трифторметил)бен зол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,37 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08-7,93 (м, 3H), 4,95 (д, <i>J</i>=12,8 Гц, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,98-3,80 (м, 1H), 2,61-2,41 (м, 1H), 2,23 (д, <i>J</i>=14,5 Гц, 1H), 2,08-2,00 (м, 2H), 1,40 (дд, <i>J</i>=6,6, 2,8 Гц, 3H); ЖХМС <i>m/z</i> 409,30 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 52</p> 	<p>S₂; 6-бром-1-(тетрагидро- 2Н-пиран-2-ил)-1Н- индазол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,04-7,97 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,34 (дд, <i>J</i>=8,8, 1,4 Гц, 1H), 4,70 (дд, <i>J</i>=11,9, 3,0 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,72-3,53 (м, 1H), 2,43-1,76 (м, 4H), 1,29 (д, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H); ЖХМС <i>m/z</i> 313,31 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 53</p>	<p>S₂; 6-бром-2,3- дигидробензофуран</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,39 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,21 (дд, <i>J</i>=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,01 (дд, <i>J</i>=7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,94 (д, <i>J</i>=1,7 Гц, 1H), 4,95 (дд, <i>J</i>=12,5, 3,1 Гц, 1H), 4,54 (т, <i>J</i>=8,7 Гц, 2H), 4,13</p>

		<p>(с, 3H), 3,89 (дп, $J=9,4$, 6,6 Гц, 1H), 3,18 (тд, $J=8,7$, 1,1 Гц, 2H), 2,51 (дд, $J=14,5$, 12,5 Гц, 1H), 2,26-1,95 (м, 3H), 1,41 (д, $J=6,6$ Гц, 3H); ЖХМС m/z 315,34 $[M+H]^+$</p>
<p>Соединение 54</p> 	<p>S2; 6-бром-2-метил-2H-индазол</p>	<p>ЖХМС m/z 327,36 $[M+H]^+$</p>
<p>Соединение 55</p> 	<p>S2; 5-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол</p>	<p>ЖХМС m/z 328,39 $[M+H]^+$</p>
<p>Соединение 56</p> 	<p>S2; 5-бром-1-метил-1H-индазол</p>	<p>^1H ЯМР (300 МГц, метанол-d_4) δ 8,42 (д, $J=27,0$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,04-7,92 (м, 2H), 7,68 (дд, $J=8,9$, 1,7 Гц, 1H), 7,59 (дт, $J=9,0$, 0,9 Гц, 1H), 5,02 (дд, $J=12,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,01-3,89 (м, 1H), 2,66 (дд, $J=14,4$, 12,6 Гц, 1H), 2,31 (ддд, $J=14,5$, 3,2, 1,9 Гц, 1H), 2,24-2,09 (м, 2H), 1,45 (д, $J=6,6$ Гц, 3H); ЖХМС m/z 327,36 $[M+H]^+$</p>
<p>Соединение 57</p> 	<p>S2; 6-бром-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол</p>	<p>ЖХМС m/z 328,31 $[M+H]^+$</p>

<p>Соединение 58</p> 	<p>S2; 6-бром-1-метил-1H-индазол</p>	<p>¹H ЯМР (300 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, <i>J</i>=0,9 Гц, 1H), 7,83-7,73 (м, 2H), 7,37 (дд, <i>J</i>=8,6, 1,5 Гц, 1H), 5,03 (дд, <i>J</i>=12,5, 3,1 Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,06-3,89 (м, 1H), 2,71 (дд, <i>J</i>=14,5, 12,6 Гц, 1H), 2,37-2,07 (м, 3H), 1,46 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H); ЖХМС <i>m/z</i> 327,36 [M+H]⁺</p>
<p>Соединение 59</p> 	<p>S2; 5-бром-1,3-диметил-1H-индазол</p>	<p>ЖХМС <i>m/z</i> 341,36 [M+H]⁺</p>

Соединение 60

(2S,4S,6S)-4-циклогексил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ол (**60**)



Стадия 1: Синтез (2S,4S,6S)-1-аллил-4-циклогексил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ола (**C14**)

[00285] В высушенную пламенем продуемую азотом колбу, оснащенную мембраной и магнитной мешалкой, помещали раствор комплекса хлорид лантана (III) и бис(хлорида лития) (0,8 мл, 0,6 М, 0,480 ммоль). В другую высушенную пламенем продуемую азотом колбу помещали пиперидон **S2** (102,3 мг, 0,437 ммоль). Твердое вещество переносили в колбу, содержащую лантан, с помощью безводного ТГФ (3 мл) в качестве растворителя. Перемешивали смесь при температуре окружающей среды в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли хлорид циклогексилмагния (0,5 мл, 1 М, 0,500 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18. Градиент: от 0 до 100% MeCN в основном буфере (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 М)) с получением, после сублимационной сушки в

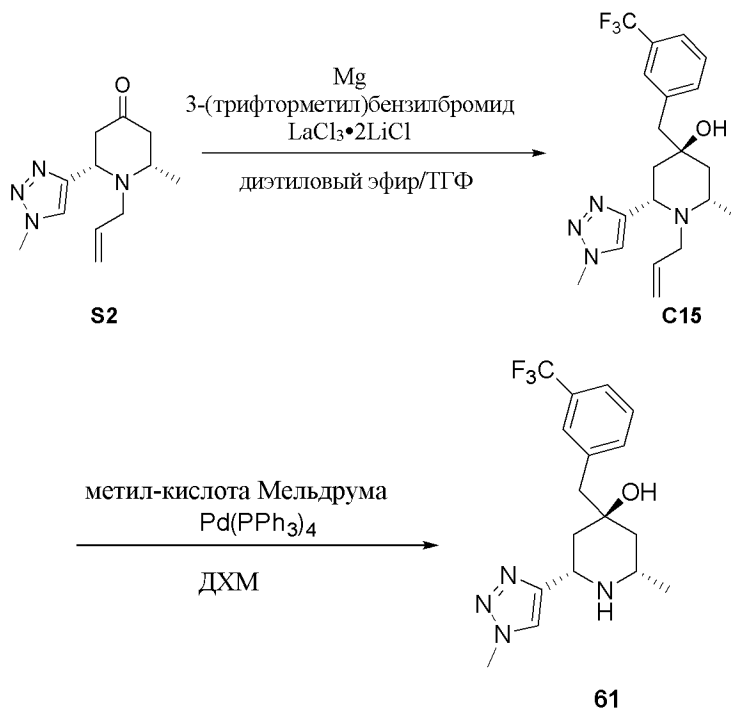
течение ночи, указанного в заголовке соединения **C14** (53,3 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 319,3 $[M+H]^+$

Стадия 2: Синтез (2S,4S,6S)-4-циклогексил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)пиперидин-4-ола (60)

[00286] Помещали пиперидин **C14** (53,3 мг, 0,159 ммоль), метил-кислоту Мельдрума (44,2 мг, 0,2711 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (22,5 мг, 0,0191 ммоль) в атмосферу азота, затем добавляли ДХМ (8 мл). Затем перемешивали полученный желтый раствор при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем смесь высушивали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18, 30 г. Градиент: от 0 до 100% MeCN в основном буфере (NH_4HCO_3/NH_4OH 0,1 M)) с получением после сублимационной сушки указанного в заголовке соединения **60** (31,9 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,84 (с, 1H), 4,11 (шд, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,11-3,01 (м, 1H), 1,95 (шс, 1H), 1,82-1,57 (м, 6H), 1,45-1,38 (м, 1H), 1,29 (т, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,21-0,90 (м, 10H). ЖХМС m/z 279,2 $[M+H]^+$

Соединение 61

(2S,4S,6S)-2-Метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-ол (61)



Стадия 1: Синтез (2S,4S,6S)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-ола (C15)

[00287] В высушенную пламенем продуктую азотом колбу, оснащенную мембраной и магнитной мешалкой, помещали магний (147 мг, 6,065 ммоль) и небольшое количество йода в диэтиловом эфире (8 мл). Перемешивали раствор в течение 15 минут. Затем по каплям добавляли 3-(трифторметил)бензилбромид (1,064 г, 0,68 мл, 4,45 ммоль). Раствор нагревали при 40°C до заметного кипения. Затем перемешивали смесь при комнатной

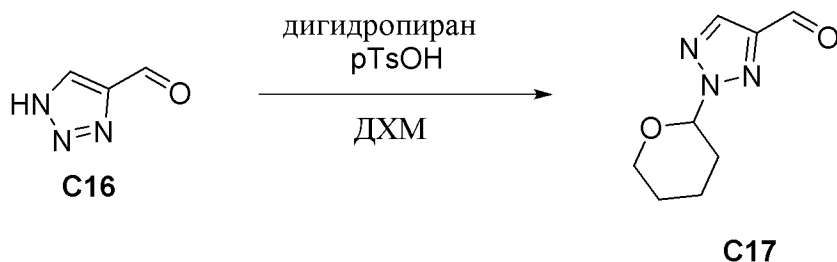
температуре в течение 1 часа. Получали зеленый раствор Гриньяра (8 мл, 0,56 М). В высушенную пламенем продутую азотом колбу, оснащенную мембраной и магнитной мешалкой, помещали пиперидон **S2** (125 мг, 0,535 ммоль) в ТГФ (3 мл). Затем добавляли раствор комплекса хлорида лантана(III) и бис(хлорида лития) (0,8 мл, 0,6 М, 0,480 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Охлаждали реакционную смесь до 0°C и по каплям добавляли ранее полученный реактив Гриньяра (2 мл, 1,12 ммоль, 2 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой и экстрагировали водный слой этилацетатом. Сушили объединенные экстракты над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18. Градиент: от 0 до 100% MeCN в основном буфере (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 М)) с получением, после сублимационной сушки в течение ночи, указанного в заголовке соединения **C15** (37,3 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,50 (м, 2H), 7,47-7,39 (м, 3H), 6,06-5,95 (м, 1H), 5,21-5,16 (м, 1H), 5,15-5,09 (м, 1H), 4,16 (дд, J=11,3, 3,5 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,35 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 1H), 3,10-2,96 (м, 3H), 2,89 (дкд, J=11,7, 6,1, 2,8 Гц, 1H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,68 (с, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H перекрывается с водой), 1,17 (д, J=6,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, CDCl₃) δ -62,53 (с, 3F). ЖХМС m/z 395,2 [M+H]⁺

Стадия 2: Синтез (2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[[3-(трифторметил)фенил]метил]пиперидин-4-ола (61)

[00288] Помещали пиперидин **C15** (37,3 мг, 0,0898 ммоль), метил-кислоту Мельдрума (54,5 мг, 0,334 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (17,3 мг, 0,0147 ммоль) в атмосферу азота, затем добавляли CH₂Cl₂ (6 мл). Затем перемешивали желтый раствор при к. т. в течение 2 часов. Затем смесь высушивали под вакуумом и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18, 30 г. Градиент: от 0 до 100% MeCN в основном буфере (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 М)) с последующей другой очисткой с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18, 15,5 г. Градиент: от 0 до 100% MeCN в воде) с последующей следующей очисткой с помощью обращенно-фазовой препаративной хроматографии (колонка: C18. Градиент от 0 до 95% ацетонитрила в кислой воде (муравьиная кислота, 0,1 М)) с получением продукта в форме соли. После этого получали продукт в форме свободного основания путем очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18, 15,5 г. Градиент: от 0 до 100% MeCN в основном буфере (NH₄HCO₃/NH₄OH 0,1 М)) с получением после сублимационной сушки указанного в заголовке соединения **61** (10 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,80 (с, 1H), 7,57-7,46 (м, 4H), 4,43 (с, 1H), 4,08 (шд, J=9,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,05-2,96 (м, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,04 (шс, 1H), 1,62 (шд, J=12,8 Гц, 1H), 1,40-1,30 (м, 2H), 1,05 (т, J=12,0 Гц, 1H), 0,94 (д, J=6,2 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO-d₆) δ -60,81 (с, 3F); ЖХМС m/z 355,2 [M+H]⁺

Получение C17

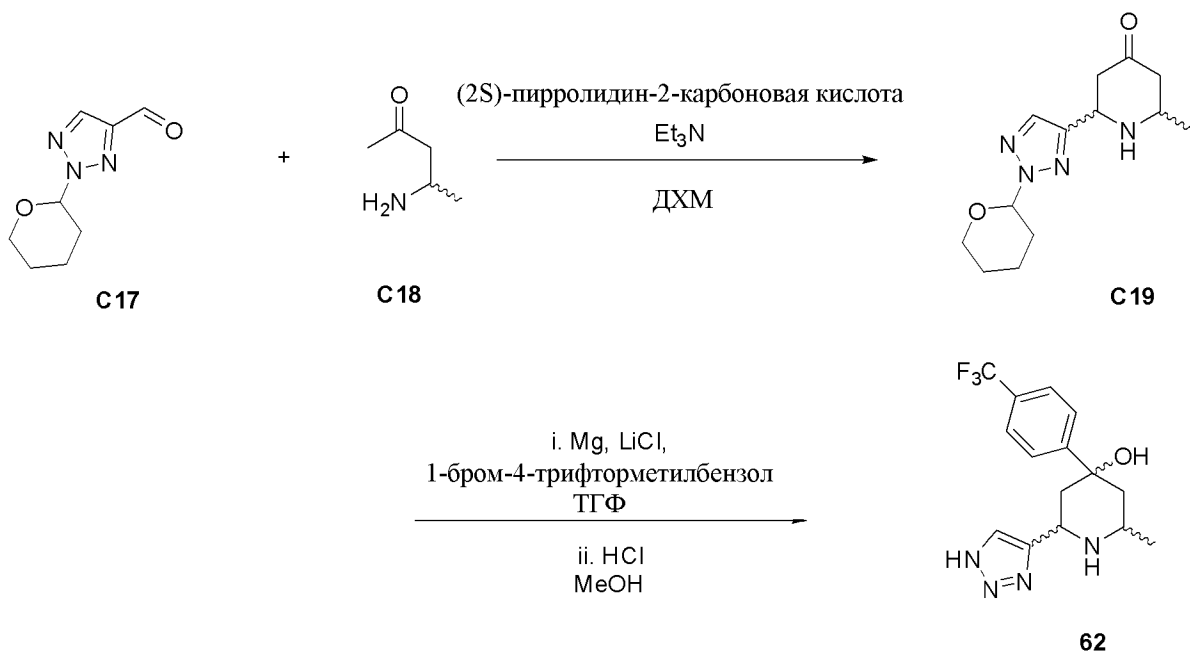
2-(тетрагидро-2H-тиран-2-ил)-2H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (C17)



[00289] 1H-1,2,3-триазол-4-карбальдегид (**C16**) получали из коммерческих источников. В смесь **C16** (1 г, 10,30 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (1000 мкл, 10,96 ммоль) в ДХМ (20 мл), охлажденную до 0 °С, добавляли p-TsOH·H₂O (100 мг, 0,526 ммоль). Смесь нагревали до к. т. и перемешивали (1:30). Через 10 мин появлялся ярко-фиолетовый цвет, и твердые вещества начинали растворяться. Смесь перемешивали в течение 3 ч. В это время смесь разбавляли насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (5 мл), встряхивали и разделяли фазы. Промывали водный слой ДХМ (2×5 мл). Объединенный органический слой концентрировали и разбавляли в минимальном количестве ДХМ для очистки на силикагеле (0-50% EtOAc:гептан). Выделяли два региоизомера, оставляли только основной. Указанное в заголовке соединение **C17** (1094 мг, 57%) выделяли в виде прозрачного маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 10,17 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 5,83 (дд, *J*=8,6, 2,7 Гц, 1H), 4,18-4,02 (м, 1H), 3,89-3,73 (м, 1H), 2,56-2,35 (м, 1H), 2,25-2,07 (м, 2H), 1,94-1,63 (м, 3H). ЖХМС *m/z* 181,73 [M+H]⁺

Соединение 62

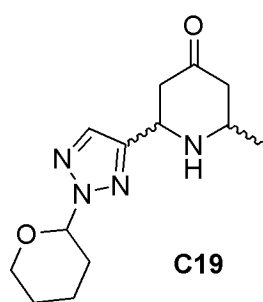
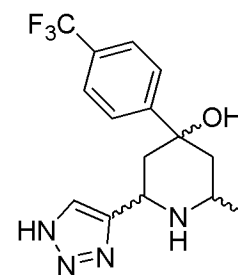
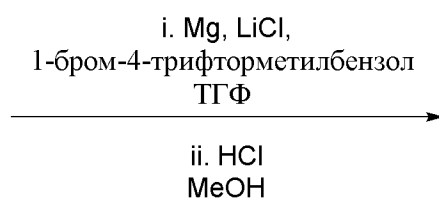
2-метил-6-(1H-триазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ол (**62**)



Стадия 1: Синтез 2-метил-6-(1-тетрагидропиран-2-ил)триазол-4-ил)пиперидин-4-она (C19)

[00290] Промежуточное соединение **C18** (гидрохлоридная соль 4-аминопентан-2-она) получали из коммерческих источников. Кетон **C18** (гидрохлоридная соль) (250 мг,

1,817 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и охлаждали смесь до 0 °С. В смесь добавляли соединение **S9** (346 мг, 1,910 ммоль), Et₃N (270 мкл, 1,937 ммоль), затем (2*S*)-пирролидин-2-карбоновую кислоту (45 мг, 0,391 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С. Через 1,5 часа нагревали реакционную смесь до к. т. и перемешивали. Через 20 часов концентрировали смесь, растворяли в ДХМ (10 мл) и насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (5 мл). Экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (2×10 мл) и сушили объединенный органический слой, растворяли в минимальном количестве ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (0-10% MeOH:ДХМ). Фракции, содержащие продукт (визуализированные с помощью KMnO₄), объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **C19** (313 мг, 65%) в виде желтого маслянистого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,64 (с, 1H), 5,69 (дд, J=9,3, 2,6 Гц, 1H), 4,25 (ддд, J=11,3, 3,9, 1,2 Гц, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,76 (ддд, J=11,6, 9,7, 3,1 Гц, 1H), 3,15 (дкд, J=12,3, 6,2, 2,9 Гц, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 1H), 2,52-2,35 (м, 2H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,17-1,98 (м, 3H), 1,82-1,64 (м, 3H), 1,29 (дд, J=6,2, 0,6 Гц, 3H).

**C19****62**

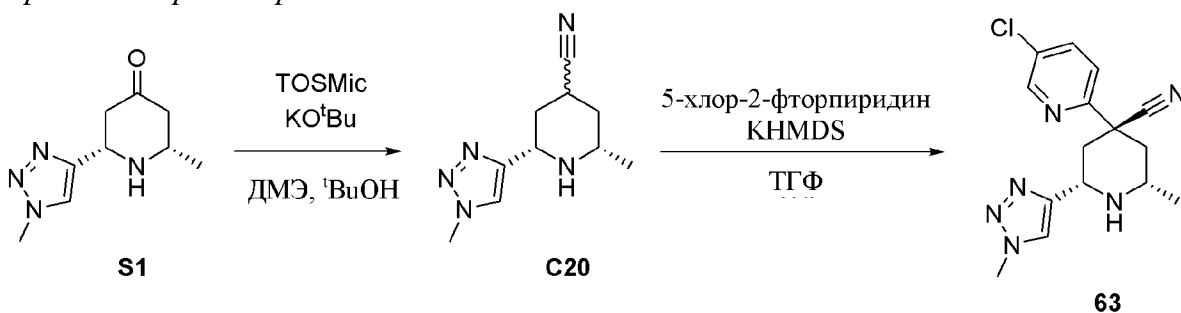
Стадия 3: *Синтез* 2-метил-6-(1*H*-триазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-ола (**62**)

[00291] К смеси 1-бром-4-(трифторметил)бензола (200 мг, 0,8889 ммоль), LiCl (37 мг, 0,8728 ммоль) и Mg (21 мг, 0,8640 ммоль) добавляли ТГФ (1 мл) и обрабатывали смесь ультразвуком до тех пор, пока не наблюдали образование реагента Гриньяра. В это время полученный темно-коричневый раствор охлаждали до -10 °С, после чего добавляли раствор пиперидона **C19** (100 мг, 0,329 ммоль) в ТГФ (1 мл). Перемешивали смесь в течение 5 минут, а затем гасили водой (4 мл) и МТБЭ (4 мл). Органический слой удаляли, концентрировали и разбавляли в минимальном количестве ДХМ для очистки на силикагеле (0-10% MeOH:ДХМ, 1% масс. аммиака в качестве модификатора). Объединяли фракции, содержащие продукт, и концентрировали. К остатку добавляли MeOH (0,2 мл) и добавляли HCl (25 мкл, 4 М, 0,1000 ммоль) в диоксане. Перемешивали реакционную смесь при к. т. Через 1 час смесь концентрировали и повторно разбавляли в МТБЭ и воде (по 1 мл каждого). Органический слой промывали 1 н. раствором HCl (1 мл) и очищали объединенный водный слой с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (способ: колонка C18 Waters Sunfire (30×150 мм, 5 микрон). Градиент: MeCN в H₂O с 0,2% муравьиной кислоты).

Соль указанного в заголовке соединения **62** с муравьиной кислотой (13,7 мг, 10%) выделяли в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,96 (с, 1H), 7,76 (д, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,04 (дд, $J=12,5, 3,1$ Гц, 1H), 3,93 (г, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=14,4, 12,5$ Гц, 1H), 2,28 (дд, $J=14,6, 3,2$ Гц, 1H), 2,14-2,01 (м, 2H), 1,42 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 327,27 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединение 63

(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(5-Хлортиридин-2-ил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрил



*Стадия 1: Синтез (2*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрила (C20)*

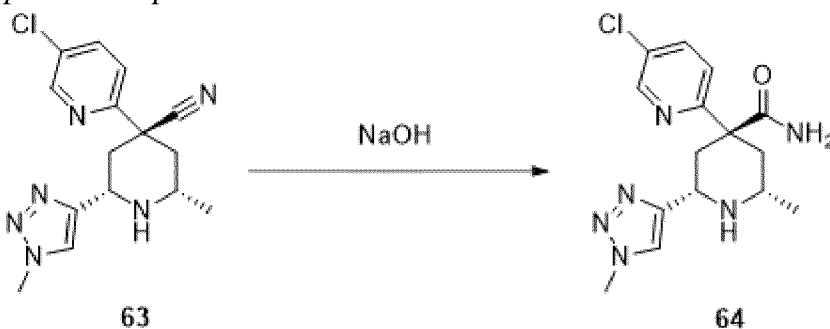
[00292] В раствор пиперидона **S1** (5 г, 24,97 ммоль) и TOSMic (5,12 г, 26,22 ммоль) в ДМЭ (150 мл)/ $t\text{BuOH}$ (5 мл), охлажденный до 0 °С, четырьмя порциями добавляли KO^tBu (6 г, 53,47 ммоль). Затем оставляли реакционную смесь нагреваться до к. т. и перемешивали, после чего начинало обильно осаждаться коричневатое-желтое твердое вещество. Через 15 мин реакционную смесь фильтровали и промывали дополнительным количеством ДМЭ (3×5 мл). Фильтрат концентрировали и разделяли между водой (100 мл) и ДХМ (100 мл). Добавляли насыщ. водн. раствор хлорида аммония (25 мл) для снижения рН до примерно 9 с получением органического слоя молочного цвета. Удаляли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством ДХМ (2×150 мл). Затем разбавляли водный слой насыщенным солевым раствором (100 мл), затем добавляли хлорид натрия (~3 г) для повторного насыщения смеси. Полученный подсоленный слой дополнительно экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Оранжевое твердое вещество разбавляли ДХМ (30 мл) и примерно 75 мл МТБЭ, что вызывало немедленное образование осадка. Суспензию обрабатывали ультразвуком в течение 5 минут, а затем фильтровали и промывали дополнительным количеством МТБЭ с получением указанного в заголовке соединения **C20** (2,82 г, 55%) в виде желтого твердого вещества, смеси нитрильных диастереомеров в соотношении 4:1. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,92 (с, 1H), 4,01 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 3,80 (дд, $J=11,3, 2,6$ Гц, 1H), 2,99 (тт, $J=12,4, 3,8$ Гц, 1H), 2,72 (ддд, $J=11,0, 6,3, 2,5$ Гц, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,23-1,98 (м, 1H), 1,98-1,74 (м, 1H), 1,66-1,37 (м, 1H), 1,34-1,11 (м, 1H), 1,04 (дд, $J=6,3, 5,1$ Гц, 3H).

*Стадия 2: Синтез (2*S*,4*S*,6*S*)-4-(5-хлортиридин-2-ил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-карбонитрила (63)*

[00293] В смесь 5-хлор-2-фторпиридина (863 мг, 6,561 ммоль) и пиперидина **C20** (1 г, 4,87 ммоль) в ТГФ (15 мл), охлажденную до 0 °С, добавляли KHMDS (9,8 мл, 1 М в ТГФ, 9,80 ммоль) в течение 3 мин. После завершения добавления добавляли воду и насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (по 10 мл каждого), затем МТБЭ (30 мл). Удаляли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством МТБЭ (30 мл). Объединенный органический слой сушили сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Растворяли неочищенное маслянистое вещество в минимальном количестве ДХМ и загружали на колонку с силикагелем для очистки (0-10% MeOH:ДХМ). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **63** (1,31 г, 80%) в виде коричневого стекловидного вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,40 (дд, *J*=2,5, 0,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, *J*=8,5, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 4,41-4,29 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,24 (дкд, *J*=12,5, 6,2, 2,4 Гц, 1H), 2,30-2,19 (м, 1H), 2,12 (дд, *J*=13,2, 11,6 Гц, 1H), 1,98 (дт, *J*=13,2, 2,3 Гц, 1H), 1,70 (дд, *J*=13,2, 11,4 Гц, 2H), 1,07 (д, *J*=6,2 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 317,02 [M+H]⁺

Соединение 64

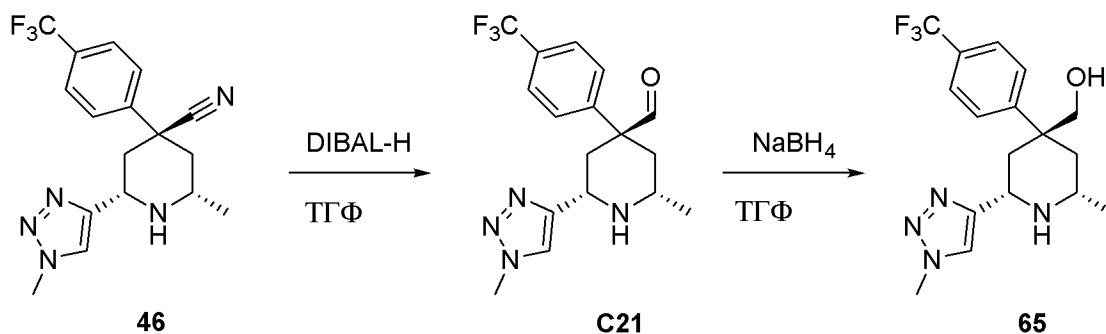
(2*S*,4*S*,6*S*)-4-(5-Хлортиридин-2-ил)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-карбоксамид



[00294] В сосуд для работы под давлением добавляли соединение **63** (50 мг, 0,158 ммоль) и водный NaOH (1 мл, 2 М, 2,00 ммоль). Двухфазную смесь нагревали до 140°C и перемешивали в течение 90 мин. В это время корректировали pH смеси с помощью ~500 мкл 2 н. HCl до pH примерно 10, после чего смесь экстрагировали с помощью ДХМ (2×1 мл). Объединенный органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **64** (23 мг, 43%) в виде грязновато-белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,48 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J*=8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,32 (д, *J*=8,6 Гц, 1H), 6,46 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,32 (дд, *J*=11,8, 2,4 Гц, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,27-3,09 (м, 1H), 2,94 (дт, *J*=13,3, 2,5 Гц, 1H), 2,69 (дт, *J*=13,4, 2,4 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,85 (дд, *J*=13,4, 11,8 Гц, 1H), 1,42 (дд, *J*=13,3, 11,3 Гц, 1H), 1,18 (д, *J*=6,2 Гц, 3H). ЖХМС *m/z* 335,07 [M+H]⁺

Соединение 65

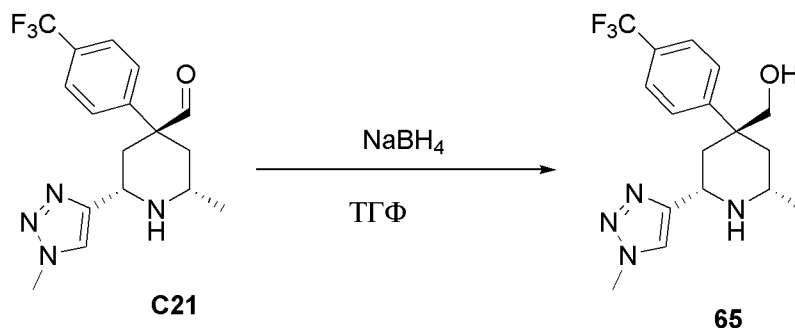
((2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метанол



Стадия 1: Синтез ((2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбальдегида (C21)

[00295] В раствор пиперидина **46** (50 мг, 0,1431 ммоль), в ТГФ (1 мл), охлажденный до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, по каплям добавляли диизобутилалюман (290 мкл 1 М раствора, 0,290 ммоль) и перемешивали смесь при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 90 мин реакционную смесь нагревали до $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Через 40 мин при указанной температуре смесь снова охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и по каплям добавляли дополнительное количество диизобутилалюмана (290 мкл 1 М раствора, 0,290 ммоль), и продолжали перемешивать смесь при указанной температуре, а затем оставляли нагреваться до к. т. в течение 18 ч. В это время смесь снова охлаждали до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ и гасили с помощью 15% лимонной кислоты (1 мл). Добавляли МТБЭ (3 мл) и фильтровали полученную суспензию. Экстрагировали водный слой МТБЭ (2×1 мл). Объединенный органический слой высушивали сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **C21** (45 мг, 86%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,50 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 2H), 7,48 (с, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 4,18 (дд, $J=11,9, 2,7$ Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,02 (дтд, $J=12,3, 6,2, 2,4$ Гц, 1H), 2,87 (дт, $J=13,2, 2,5$ Гц, 1H), 2,57 (дт, $J=13,2, 2,4$ Гц, 1H), 1,93 (ддд, $J=13,1, 12,0, 1,1$ Гц, 1H), 1,57 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,22 (д, $J=6,2$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ -62,71. ЖХМС m/z 353,12 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Стадия 2: Синтез ((2S,4S,6S)-2-метил-6-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ил)метанола (65)

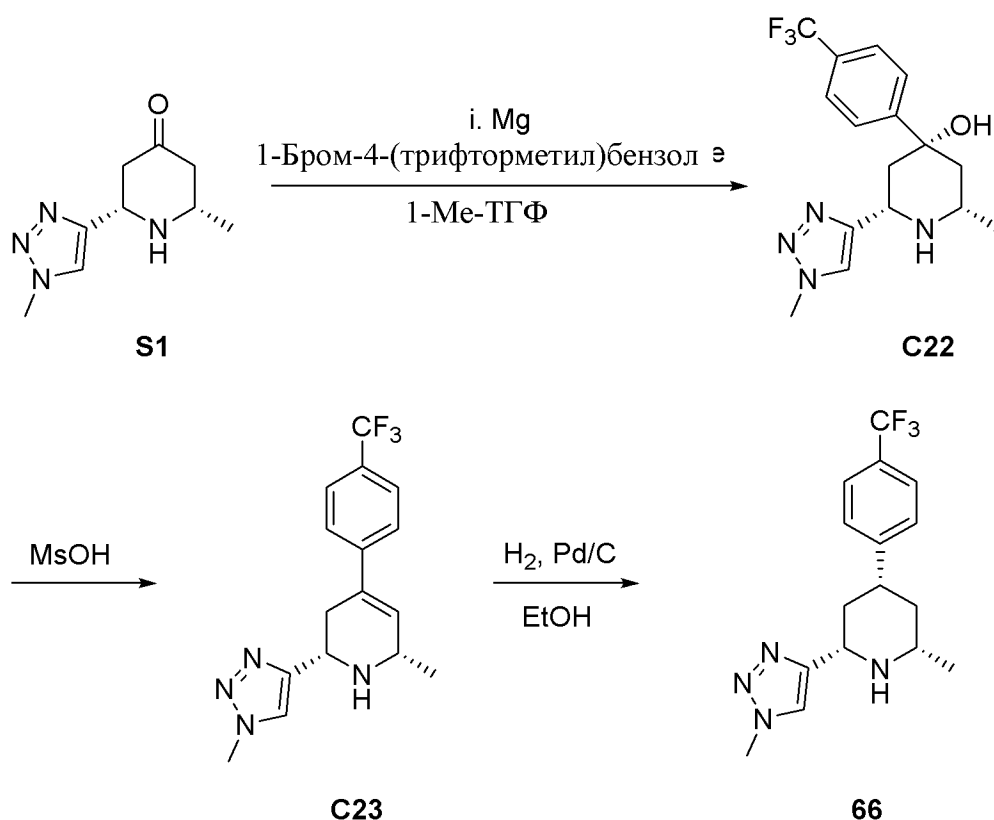


[00296] К смеси альдегида **C21** (22 мг, 0,0624 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли NaBH_4 (10 мг, 0,264 ммоль). Через 1 час реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. раствором хлорида аммония (1 мл) и МТБЭ (1 мл) и перемешивали смесь в течение ночи. В это время удаляли органический слой и экстрагировали водный слой дополнительным количеством

МТБЭ (1 мл). Объединенный органический слой концентрировали и разбавляли в MeOH для обращенно-фазовой очистки (Способ: колонка Waters XSelect CSH C18 OBD Prep; 30×150 мм, 5 микрон. Градиент: ацетонитрил в воде с 10 mM гидроксида аммония). Фракцию, содержащую продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **65** (11,5 мг, 48%), которое выделяли в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,86 (с, 1H), 7,61 (с, 4H), 4,29 (дд, J=12,2, 2,7 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 4,01-3,89 (м, 2H), 3,22 (дкд, J=12,4, 6,3, 2,7 Гц, 1H), 2,56 (дт, J=13,4, 2,5 Гц, 1H), 2,30 (дт, J=13,5, 2,5 Гц, 1H), 1,73 (дд, J=13,4, 12,3 Гц, 1H), 1,38 (дд, J=13,5, 11,7 Гц, 1H), 1,21 (д, J=6,2 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, метанол-d₄) δ -63,91. ЖХМС m/z 355,37 [M+H]⁺

Соединение 66

(2*S*,4*R*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин



*Стадия 1: Синтез (2*S*,4*R*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-ола (C22)*

[00297] В суспензию Mg (4,8 г, 197,5 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (400 мл) в атмосфере азота добавляли 1-бром-4-(трифторметил)бензол (27,9 мл, 199,3 ммоль), затем йод (180 мг, 0,709 ммоль). Затем смесь нагревали до 45°C до исчезновения твердого магния. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. В это время смесь обрабатывали ультразвуком на бане ультразвукового аппарата при 30°C в течение короткого времени, а затем смесь охлаждали до -10 °C. По частям добавляли пиперидон **S1** (15 г, 77,23 ммоль) в течение 20 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -5 °C.

После завершения добавления добавляли дополнительное количество 2-Ме-ТГФ (50 мл). Через 15 мин разбавляли смесь водой (100 мл), насыщ. водн. раствором хлорида аммония (100 мл) и разбавляли полученную двухфазную смесь EtOAc (250 мл). Разделяли образовавшиеся слои и экстрагировали водный слой дополнительным количеством EtOAc (100 мл). Объединенный органический слой высушивали сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Разбавляли неочищенную смесь ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (100% EtOAc - 2% Et₃N:8% MeOH:90% EtOAc). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали, и очищали методом СФХ (колонка CDAICEL CHIRALPAK® AD-H 20×250 мм, 40% MeOH:CO₂, скорость потока 75 мл/мин). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **C22** (1,53 г, 6%) в виде оранжевого стекловидного вещества. ЖХМС m/z 340,10 [M+H]⁺

Стадия 2: Синтез (2S,6S)-6-метил-2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,3,6-тетрагидропиридина (C23)

[00298] В смесь пиперидина **C22** (100 мг, 0,294 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли MeOH (60 мкл, 0,925 ммоль), что вызывало мгновенное образование осадка. Суспензию нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 10 мин, после чего добавляли MeOH (0,5 мл). Тонкую суспензию перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 4 ч. В это время добавляли MeOH (500 мкл, 7,71 ммоль), что приводило к образованию прозрачного раствора. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь нагревали до 70°C на открытом воздухе. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли ДХМ (8 мл) и по каплям добавляли полученную маслянистую смесь в насыщ. водн. раствор бикарбоната натрия (10 мл). Слой разделяли и пропускали органический слой через фазовый разделитель, концентрировали до минимального объема и загружали в колонку с силикагелем для очистки (0-10% MeOH:ДХМ). Фракцию, содержащую продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения **C23** (55 мг, 58%) в виде прозрачного маслянистого вещества. ЖХМС m/z 323,19 [M+H]⁺

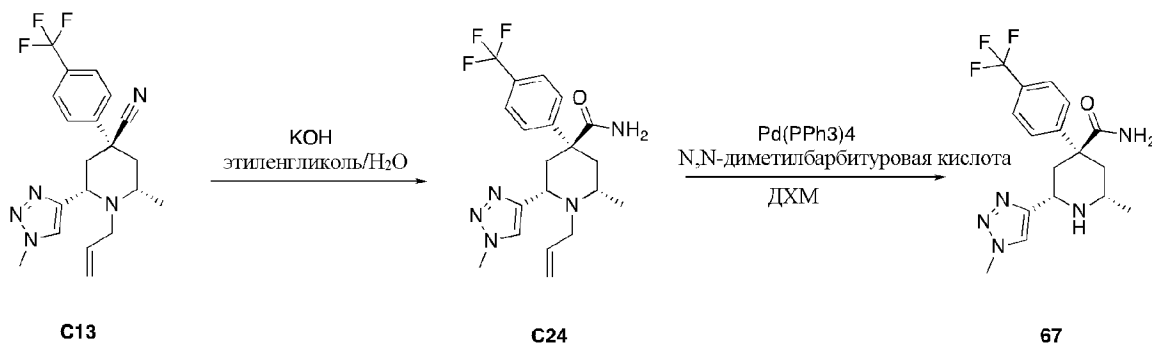
Стадия 3: Синтез (2S,4R,6S)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидина (66)

[00299] В раствор алкена **C23** (55 мг, 0,171 ммоль) из первой стадии добавляли Pd/C (30 мг, 0,0141 ммоль), затем этанол (2 мл). Смесь продували азотом под давлением 60 фунтов/кв. дюйм изб. (5x) и водородом при 50 фунтах/кв. дюйм изб. (3x) и перемешивали при 50 фунтах/кв. дюйм изб. (5:00). После перемешивания в течение ночи смесь снова продували азотом при 60 фунтов/кв. дюйм изб. (5x), фильтровали через Celite®, промывали дополнительным количеством этанола (~3 мл) и концентрировали. Растворяли неочищенную смесь в минимальном количестве ДХМ и загружали в колонку с силикагелем для очистки (0-25% MeOH:ДХМ, 1% NH₃ в качестве модификатора). Две фракции, содержащие продукт, хранили по отдельности и анализировали методом ¹H ЯМР. Было обнаружено, что первая фракция содержит указанное в заголовке соединение **66** (12,6 мг,

13%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,84 (с, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,47 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,08 (с, 4H), 3,11-3,01 (м, 1H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,91 (ддт, $J=12,9, 4,2, 2,2$ Гц, 1H), 1,71 (тд, $J=12,6, 11,5$ Гц, 1H), 1,39 (тд, $J=12,6, 11,0$ Гц, 1H), 1,21 (д, $J=6,3$ Гц, 3H). ЖХМС m/z 325,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$

Соединение 67

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид (67)



Стадия 1: Получение (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид (C24)

[00300] В раствор (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбонитрила **C13** (120 мг, 0,3041 ммоль) в этиленгликоле (3 мл)/воде (0,3 мл) добавляли KOH (400 мг, 7,1294 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 120°C и перемешивали при указанной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и напрямую загружали в колонку C18. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: C18; градиент: от 0 до 100% MeCN в воде) получали, после сублимационной сушки в течение ночи, (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид (105 мг, 84%) в виде белого порошка. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,99 (с, 1H), 7,68 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,57 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 5,89 (ддт, $J=17,1, 10,4, 6,5$ Гц, 1H), 5,13-5,01 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,93 (шд, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,19 (шдд, $J=15,8, 7,3$ Гц, 1H), 2,83 (шдд, $J=15,8, 5,7$ Гц, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,70-2,59 (м, 2H), 1,80 (т, $J=12,3$ Гц, 1H), 1,50 (шт, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,12 (д, $J=6,0$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО- d_6) δ -60,87 (с, 3F). ИЭР-МС m/z расч. 407,1933, обнаруженное 408,2 $(\text{M}+1)^+$.

Стадия 2: Синтез (2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил)пиперидин-4-карбоксамид (67)

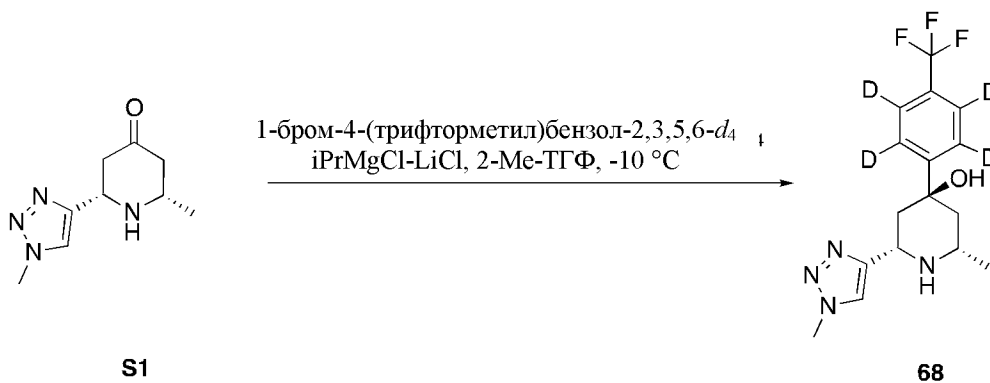
[00301] В раствор (2*S*,4*S*,6*S*)-1-аллил-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид **C24** (103 мг, 0,2515 ммоль) и *N,N*-диметилбарбитуровой кислоты (54 мг, 0,3251 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли Pd(PPh $_3$) $_4$ (30 мг, 0,0257 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1,5 часа. Растворитель удаляли под вакуумом, затем растворяли остаток в 1 М водном растворе соляной кислоты

(10 мл). Водную фазу промывали МТБЭ (3×10 мл), затем рН доводили до 8-9 путем добавления 1 М водного раствора гидроксида натрия. Затем экстрагировали водный раствор Ме-ТГФ (3×20 мл), сушили над сульфатом натрия и удаляли растворитель в вакууме. В результате очистки с помощью обращенно-фазовой хроматографии (колонка: С18; градиент: от 5 до 100% МеСN в воде), после сублимационной сушки в течение ночи, получали

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метилтриазол-4-ил)-4-[4-(трифторметил)фенил]пиперидин-4-карбоксамид **67** (50 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,70 (шд, J=8,3 Гц, 2H), 7,60 (шд, J=8,3 Гц, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,05-3,92 (м, 4H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,85 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,59 (шд, J=13,0 Гц, 1H), 2,28-2,10 (м, 1H), 1,50 (шт, J=12,2 Гц, 1H), 1,22 (шт, J=12,0 Гц, 1H), 1,07 (д, J=6,1 Гц, 3H); ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО-d₆) δ -60,84 (с, 3F). ИЭР-МС m/z расч. 367,162, обнаруженное 368,2 (M+1)⁺.

Соединение 68

(2*S*,4*S*,6*S*)-2-Метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил-2,3,5,6-*d*₄)пиперидин-4-ол (**68**)



[00302] В круглодонную колбу добавляли магниевые стружки (1,7 г, 65,24 ммоль). В колбу загружали 2-Ме-ТГФ (98,6 мл) с N₂, пропускаемым через свободное пространство реактора. В это время добавляли изопропилмагнийхлорид (0,21 г, 1,01 мл, 2 М в ТГФ) при перемешивании. Раствор нагревали до 50 °С в течение 20 мин, после чего медленно добавляли 1-бром-4-(трифторметил)бензол-2,3,5,6-*d*₄ с помощью шприцевого насоса. Затем охлаждали полученный темный раствор до -10 °С. Добавляли (2*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиперидин-4-он **S1** (4,93 г, 25,4 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа, а затем гасили с помощью NH₄Cl (100 мл) и H₂O (100 мл). Смесь экстрагировали четыре раза с помощью 2-Ме-ТГФ и сушили объединенные фракции над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. В результате очистки методом хиральной хроматографии СФХ, после высушивания получали (2*S*,4*S*,6*S*)-2-метил-6-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-4-(4-(трифторметил)фенил-2,3,5,6-*d*₄)пиперидин-4-ол **68** (3,11 г).

Соединения I5-I296

[00303] Соединения I5-I296 могут быть получены способами, аналогичными описанным для соединений 1-30, соединений 31-44 и соединений 45-68, рассмотренными

выше.

1. Пример 2. Мультиплексный анализ цитотоксичности MultiTox-Fluor для выявления и измерения свойств ингибиторов APOL1

[00304] Мультиплексное исследование цитотоксичности MultiTox-Fluor представляет собой флуоресцентное исследование в одном планшете («гомогенное») с добавлением одного реагента, в котором одновременно измеряют число живых и мертвых клеток в лунках с культурой. В исследовании измеряют жизнеспособность клеток и цитотоксичность, детектируя активности двух разных форм протеаз. Активность протеазы живых клеток ограничена интактными жизнеспособными клетками и измеряется с использованием флуорогенного проникающего в клетки пептидного субстрата глицил-фенилаланиламинофторкумарина (GF-AFC). Субстрат поступает в интактные клетки, в которых происходит его расщепление и вырабатывается сигнал флуоресценции, пропорциональный числу живых клеток. Указанный маркер активности протеазы живых клеток становится неактивным при утрате целостности мембраны и попадании в окружающую питательную среду. Второй не проникающий в клетки флуорогенный пептидный субстрат (субстрат бис-AAF-R110) используют для измерения уровня протеазы мертвых клеток, которая высвобождается из клеток, в которых утрачена целостность мембраны. Отношение числа мертвых и живых клеток используют для нормирования данных.

[00305] Вкратце, инкубировали индуцируемые тетрациклином трансгенные клеточные линии APOL1 T-REx-HEK293 совместно с 50 нг/мл ТЕТ (тетрациклин) для индуцирования APOL1 в присутствии 3-(2-(4-фторфенил)-1H-индол-3-ил)-N-((3S,4R)-4-гидрокси-2-оксопирролидин-3-ил)пропенамида в концентрации 10,03, 3,24, 1,13, 0,356, 0,129, 0,042, 0,129, 0,0045, 0,0015, 0,0005 мкМ в двух повторностях в течение 24 часов во влажной камере при 37 °С. В каждую лунку добавляли реагент MultiTox и возвращали в инкубатор еще на 30 минут. Анализировали планшет на планшет-ридере EnVision. Использовали отношение мертвых и живых клеток для нормирования и проводили импорт, анализ и подстановку данных при помощи программного обеспечения Genedata Screener (Базель, Швейцария). Нормировали данные с использованием результатов в процентах для контроля, опыта без ТЕТ (100% жизнеспособность) и после обработки 50 нг/мл ТЕТ (0% жизнеспособность) и проводили подстановку при помощи Smart Fit. Реагенты, способы и полный протокол исследования MultiTox описаны ниже.

Реагент	Номер в каталоге	Поставщик
384-луночный прозрачный культуральный планшет с плоским дном лунок с покрытием поли-D-лизина	356663	Corning (Корнинг, штат Нью-Йорк)
384-луночные полипропиленовые планшеты	3656	CoStar (Корнинг, штат Нью-Йорк)

с круглым дном лунок		
Универсальные крышки для планшетов	250002	Thermo Fisher (Уолтем)
30 мкл наконечники Ахуген для 384-луночной платформы Bravo	VT-384-31UL-R-S	Corning (Корнинг, штат Нью-Йорк)
Набор для мультиплексного исследования цитотоксичности MultiTox-Fluor	G9202	Promega (Мэдисон, штат Висконсин)
225 см ² колба с наклоненным горлышком, обработанная, крышка с отверстием	431082	Corning (Корнинг, штат Нью-Йорк)
Фосфатный буферный раствор в модификации Дульбекко (DPBS), не содержащий кальций и магний	14190-136	Thermo Fisher (Уолтем)
Среда Игла в модификации Дульбекко (DMEM), с высоким содержанием глюкозы, без глутамина, без пирувата натрия	11960-077	Thermo Fisher (Уолтем)
Эмбриональная бычья сыворотка (ЭБС), без тетрациклина, производство США	631368	Takara (Кусацу, Япония)
L-глутамин, 200 мМ	25030-081	Thermo Fisher (Уолтем)
Пенициллин-стрептомицин, 10000 единиц/мл	15140-122	Thermo Fisher (Уолтем)
Бластицидин S HCl, 10 мг/мл	A11139-03	Thermo Fisher (Уолтем)
Тетрациклина гидрохлорид	T7660 -5G	Sigma (Сент-Луис, штат Миссури)
Пуромицина дигидрохлорид, 10 мг/мл	A11138-03	Thermo Fisher (Уолтем)
Трипсин-ЭДТА	25300-054	Thermo Fisher (Уолтем)

Прибор	Модель	Поставщик	Местоположение
Bravo	16050-101	Agilent Technologies	Санта-Клара, штат Калифорния
Multidrop Combi	Н/Д	Thermo Scientific	Уолтем, штат Массачусетс
EnVision	Н/Д	PerkinElmer	Уолтем, штат Массачусетс

Протокол исследования Multi-Tox

[00306] Выращивали клеточные линии почек эмбриона человека (HEK293), содержащие TET-индуцируемую экспрессирующую систему (T-REx™; Invitrogen, Carlsbad, CA), и клоны G0 DC2.13, G1 DC3.25 и G2 DC4.44 сайта 1 аденоассоциированных вирусов pAAVS1-Puro-APOL1 G0 или pAAVS1-Puro-APOL1 G1, или pAAVS1-Puro-APOL1 G2, в колбе T-225 при ~90% конfluenceности в клеточной питательной среде (DMEM, 10% ЭБС без TET, 2 mM L-глутамин, 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина, 5 мкг/мл бластицидина S HCl, 1 мкг/мл дигидрохлорида пурамицина). Промывали клетки DPBS, а затем обрабатывали трипсином для открепления от колбы. Использовали среду для гашения трипсина, затем получали сгустки клеток при 200g и повторно суспендировали в свежей среде для клеточного исследования (DMEM, 2% ЭБС без TET, 2 mM L-глутамин, 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина). Подсчитывали число клеток и разбавляли до $1,17 \times 10^6$ клеток/мл. Помещали 20 мкл клеток (23400/лунка) в каждую лунку 384-луночного планшета с покрытием поли-D-лизина при помощи дозатора Multidrop. Затем инкубировали планшеты при комнатной температуре в течение одного часа.

[00307] Тетрациклин необходим для индуцирования экспрессии APOL1. Разбавляли 1 мг/мл маточный водный раствор TET до 250 нг/мл (5X) в среде для клеточного исследования. Добавляли 60 мкл среды для клеточного исследования (контроль без TET) в столбцы 1 и 24, и добавляли 60 мкл 5X TET в 384-ПП-круглодонный планшеты в столбцы 2-23 при помощи дозатора Multidrop.

[00308] Заказывали готовые для исследований планшеты из Global Compound Archive при помощи шаблона 384_APOL1Cell_DR10n2_50uM_v3. Добавляли 200 нл соединений в ДМСО. Конечная максимальная концентрация составляла 10 мкМ, проводили 3-кратное разбавление для получения 10 точек в двух повторностях в рамках исследования MultiTox.

[00309] Переносили 20 мкл из планшета с 5X TET в ARP и смешивали, затем переносили 5 мкл 5X TET и соединений в планшет с клетками и смешивали при помощи Bravo. Помещали планшет с клетками во влажную камеру при 37 °C, 5% CO₂, на 24 часа.

[00310] Мультиплексное исследование цитотоксичности MultiTox-Fluor проводили в соответствии с протоколом производителя. После инкубации клеток совместно с TET и соединением в течение 24 часов в каждую лунку добавляли 25 мкл 1x реагента MultiTox

при помощи дозатора Multidrop; помещали планшеты на встряхиватель планшетов (600 об./мин) на 2 минуты, затем недолго центрифугировали и возвращали в камеру при 37°C на 30 минут. Анализировали жизнеспособность клеток (возбуждение: 400 нм, испускание: 486 нм) и цитотоксичность (возбуждение: 485 нм, испускание: 535 нм) при помощи планшет-ридера EnVision. Указывали отношение мертвых (цитотоксичность) и живых (жизнеспособность) клеток. Экспортировали данные и анализировали в Genedata. Нормировали данные с использованием результатов в процентах для контроля, опыта без ТЕТ (100% жизнеспособность) и после обработки 50 нг/мл ТЕТ (0% жизнеспособность) и проводили подстановку при помощи инструмента Smart Fit в Genedata.

Данные активности соединений 1-29

[00311] Соединения формулы **I** можно использовать в качестве ингибиторов активности APO1. Ниже в таблице 6 проиллюстрированы значения IC₅₀ соединений 1-68, определенные способами, описанными выше. Вышеприведенные методы также можно применять для определения эффективности соединений I5-I295 и соединения I296. В следующей таблице используют следующие обозначения. В случае IP₅₀ (т.е., IC₅₀ в отношении пролиферации клеток) «+++» обозначает ≤ 50 нМ; «++» обозначает от 50 нМ до 500 нМ; «+» обозначает ≥ 500 нМ. RND=100% ингибирование при 10 мкм. Н.О.=не определяли.

Данные активности соединений 1-68

№ соединения	IP ₅₀ (нМ)	№ соединения	IP ₅₀ (нМ)	№ соединения	IP ₅₀ (нМ)
1	+	24	++	47	+++
2	++	25	+++	48	++
3	++	26	+++	49	++
4	+++	27	+++	50	+++
5	++	28	+++	51	+++
6	++	29	+++	52	+++
7	+	30	++	53	+
8	+++	31	+	54	+
9	++	32	++	55	+
10	++	33	+++	56	+
11	++	34	+++	57	+
12	++	35	+	58	+++
13	+++	36	+++	59	++
14	++	37	++	60	+
15	+	38	+++	61	+

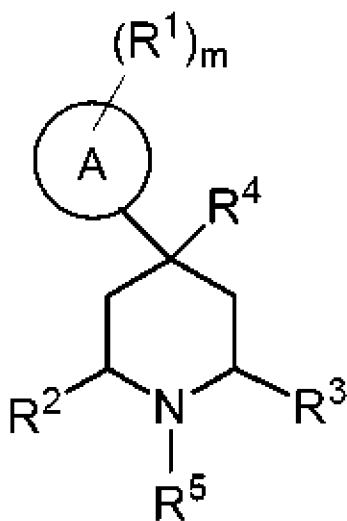
16	+++	39	+++	62	+++
17	++	40	+++	63	+
18	++	41	RND	64	+
19	+++	42	++	65	++
20	+	43	+++	66	++
21	++	44	++	67	++
22	+++	45	+	68	НО
23	+++	46	++		

2. Другие варианты реализации

В настоящем изобретении предложены исключительно неограничивающие примеры вариантов реализации описываемого объекта изобретения. Специалисту в данной области техники на основании описания и формулы изобретения будет понятно, что могут быть внесены разнообразные изменения, модификации и вариации, не выходящие за рамки сущности и объема изобретения, определенных в последующей формуле изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой:



Формула Ia

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

кольцо А выбрано из C_6 арильных и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, -ОН, =О, циано, фенила, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_6 карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, групп -C(=O)N(**R^c**)₂ и -SO₂(**R^c**), где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

C_1 - C_6 алкил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂ и C_1 - C_4 алкоксигрупп;

C_1 - C_6 алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -ОН, циано и галогеновых групп;

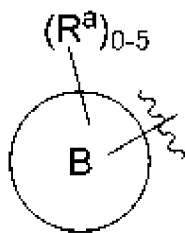
C_3 - C_6 карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 алкила) и групп -C(=O)N(C_1 - C_4 алкил)₂; и

фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C_1 - C_4 алкила), -N(C_1 - C_4 алкил)₂, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C_1 - C_4 алкила) и групп -C(=O)N(C_1 - C_4 алкил)₂; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C_1 - C_4 алкила;

R^2 выбран из циано, C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_2-C_6 алкинила и



, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3-C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкинила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3-C_6 карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1-C_4 алкила, C_6-C_{10} арила и C_3-C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3-C_6 карбоциклильных групп; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-

C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1-C_4$ алкильных) групп;

R^3 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4$ алкила), C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила) (необязательно замещенного $-OH$), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_5 алкила (необязательно замещенного $-OH$ или $-S(=O)_2(C_1-C_4$ алкилом)), C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-NHC(=O)(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)(C_1-C_4$ алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$;

R^4 выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкильных и C_1-C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

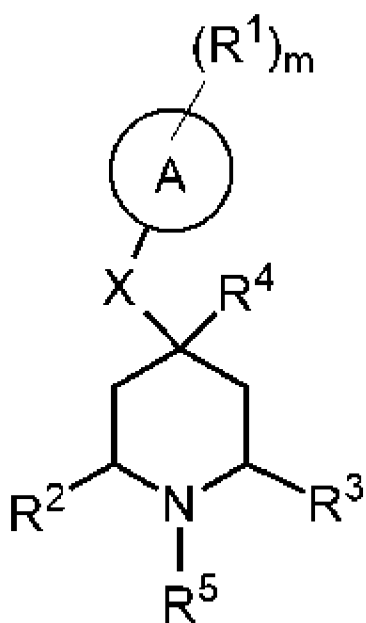
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение, представленное формулой:



Формула I

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

X представляет собой связь (т. е. **X** отсутствует) или выбран из $-(\text{CH}_2)-$ и $-(\text{CH}_2)\text{SO}_2-$; **кольцо А** выбрано из С₆ циклоалкила, С₆ арила и 5- и 6-членных гетероарильных групп;

R¹ в каждом случае независимо выбран из галогена, $-\text{OR}^c$, $=\text{O}$, циано, фенила, С₁-С₆ алкила, С₁-С₆ алкокси, С₃-С₆ карбоциклила, 4-6-членного гетероциклила, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$, $-\text{S}$ - (циклопропила) и групп $-\text{SO}_2(\text{R}^c)$, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и С₁-С₄ алкильных групп;

4-6-членный гетероциклил в **R¹** содержит один гетероатом, выбранный из азота и кислорода;

С₁-С₆ алкил в **R¹** необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$ и С₁-С₄ алкоксигрупп;

С₁-С₆ алкокси в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из $-\text{OH}$, циано и галогеновых групп;

С₃-С₆ карбоциклил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$, С₁-С₄ алкила, С₁-С₄ алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$ и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$; и

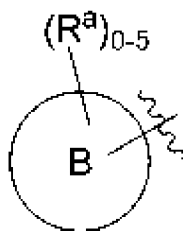
фенил в **R¹** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$, С₁-С₄ алкила, С₁-С₄ алкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкила})$ и групп $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ алкил})_2$; или

где две группы **R¹** вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членное циклоалкильное, 5-8-членное гетероциклильное, 5-6-членное арильное или 5-6-членное гетероарильное кольцо,

при этом каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный

арил, 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, -ОН и C₁-C₄ алкила;

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C₁-C₆ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₄ алкокси, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(C₁-C₄ алкила), -C(=O)N(C₁-C₄ алкил)₂, C₃-C₆ карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C₆ арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами **R^a**; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₁-C₆ алкокси, C₁-C₆ галогеналкила, C₁-C₆ галогеналкенила, C₁-C₆ галогеналкокси, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -[O(CH₂)_q]_rO(C₁-C₆ алкила), -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -C(=O)OR^k, C₃-C₁₂ карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C₆ и C₁₀ арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси и C₂-C₆ алкенил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C₆-C₁₀ арила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**), циано, -C(=O)R^k, -C(=O)OR^k, -C(=O)NR^hRⁱ, -NR^hRⁱ, -NR^hC(=O)R^k, -NR^hC(=O)OR^k, -NR^hC(=O)NRⁱR^j, -NR^hS(=O)_pR^k, -OR^k, -OC(=O)R^k, -OC(=O)OR^k, -OC(=O)NR^hRⁱ, -S(=O)_pR^k, -S(=O)_pNR^hRⁱ, -O(C₆ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами **R^m**) и C₃-C₆ карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами **R^m**);

каждый C₃-C₁₂ карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C₆ и C₁₀ арил и 5-10-членный гетероарил в **R^a** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C₁-C₄ алкила, групп -NR^hRⁱ и -OR^k; причем:

R^h, **Rⁱ** и **R^j** в каждом случае независимо выбраны из водорода, C₁-C₄ алкила, C₆-C₁₀ арила и C₃-C₆ циклоалкильных групп, при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^h**, **Rⁱ** и **R^j** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C₁-C₄ алкила, 5-10-членного гетероциклила и C₃-C₆ карбоциклильных групп; при этом:

C₁-C₄ алкил в любом из **R^k** необязательно замещен 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена, циано и групп -ОН;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и $-O(C_1-C_4)$ алкильных групп;

R^3 выбран из C_1-C_6 алкила, $-C(=O)O(C_1-C_4)$ алкила), C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила), $-N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ алкила) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$;

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^3 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ алкила) (необязательно замещенного -ОН), $-N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$, C_1-C_5 алкила (необязательно замещенного -ОН или $-S(=O)_2(C_1-C_4)$ алкилом)), C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4)$ алкила), $-NHC(=O)(C_1-C_4)$ алкила), $-C(=O)(C_1-C_4)$ алкокси) и групп $-C(=O)N(C_1-C_4)$ алкил) $_2$;

R^4 выбран из водорода, галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 галогеналкила, $-(CH_2)_nC(=O)NR^nR^o$, $-NR^nR^o$, $-NR^oC(=O)R^p$, $-NR^nS(=O)_pR^p$, $-(CH_2)_nOR^p$, $-S(=O)_pR^p$, $-S(=O)_pNR^nR^o$, $-OS(=O)_pNR^nR^o$ и групп $-(CH_2)_nC(=O)OR^p$, где:

каждый из R^n и R^o в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1-C_4 алкильных групп; и

R^p в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкильных и C_1-C_4 галогеналкильных групп;

R^5 выбран из водорода и C_1-C_6 алкила;

m представляет собой целое число, выбранное из 0, 1, 2, 3, 4 и 5;

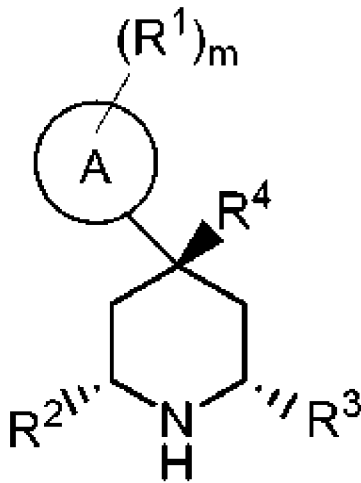
n представляет собой целое число, выбранное из 0, 1 и 2;

p в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и

каждый из q и r в каждом случае представляет собой целое число, независимо выбранное из 1, 2, 3 и 4.

3. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено следующей структурной формулой:



Формула II

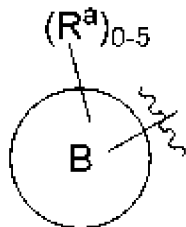
его таутомер, дейтерированное производное соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из приведенных выше соединений, где **R¹**, **R²**, **R³**, **R⁴**, **кольцо А** и **m** имеют значения, определенные в п. 1 или п. 2.

4. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что **R⁴** представляет собой -ОН; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-3.

5. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, отличающиеся тем, что **R³** выбран из C₁-C₄ алкильных групп; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-4.

6. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-5, отличающиеся тем, что **R³** представляет собой -CH₃; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-5.

7. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что **R²** выбран из C₁-C₄ алкила



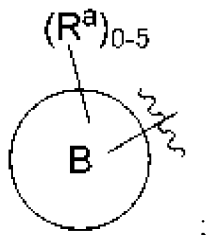
и групп ; где:

C₁-C₄ алкил в **R²** необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН, -NH₂, -NH(C₁-C₄ алкила), -N(C₁-C₄ алкил)₂, C₁-C₂ алкокси, C₃-C₆ циклоалкила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членных гетероарильных групп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-6.

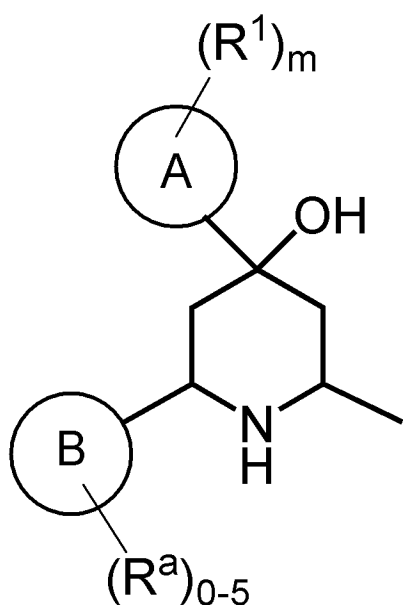
8. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль по любому из пп. 1-7, отличающиеся тем, что R^2 выбран из $-CH_3$ и групп

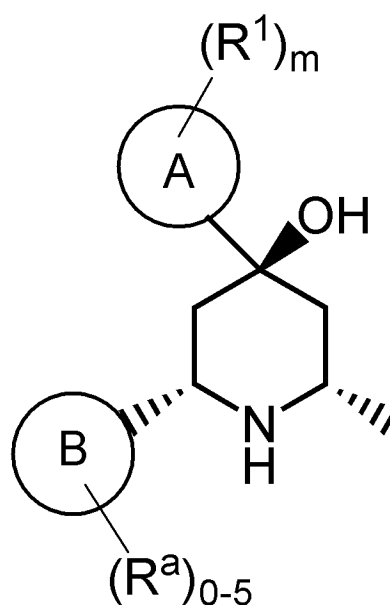


и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пунктов 1-7.

9. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, отличающиеся тем, что указанное соединение представлено одной из следующих структурных формул:



Формула Ic-4



Формула II-4

таутомер указанного соединения, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль приведенных выше соединений; где все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-8.

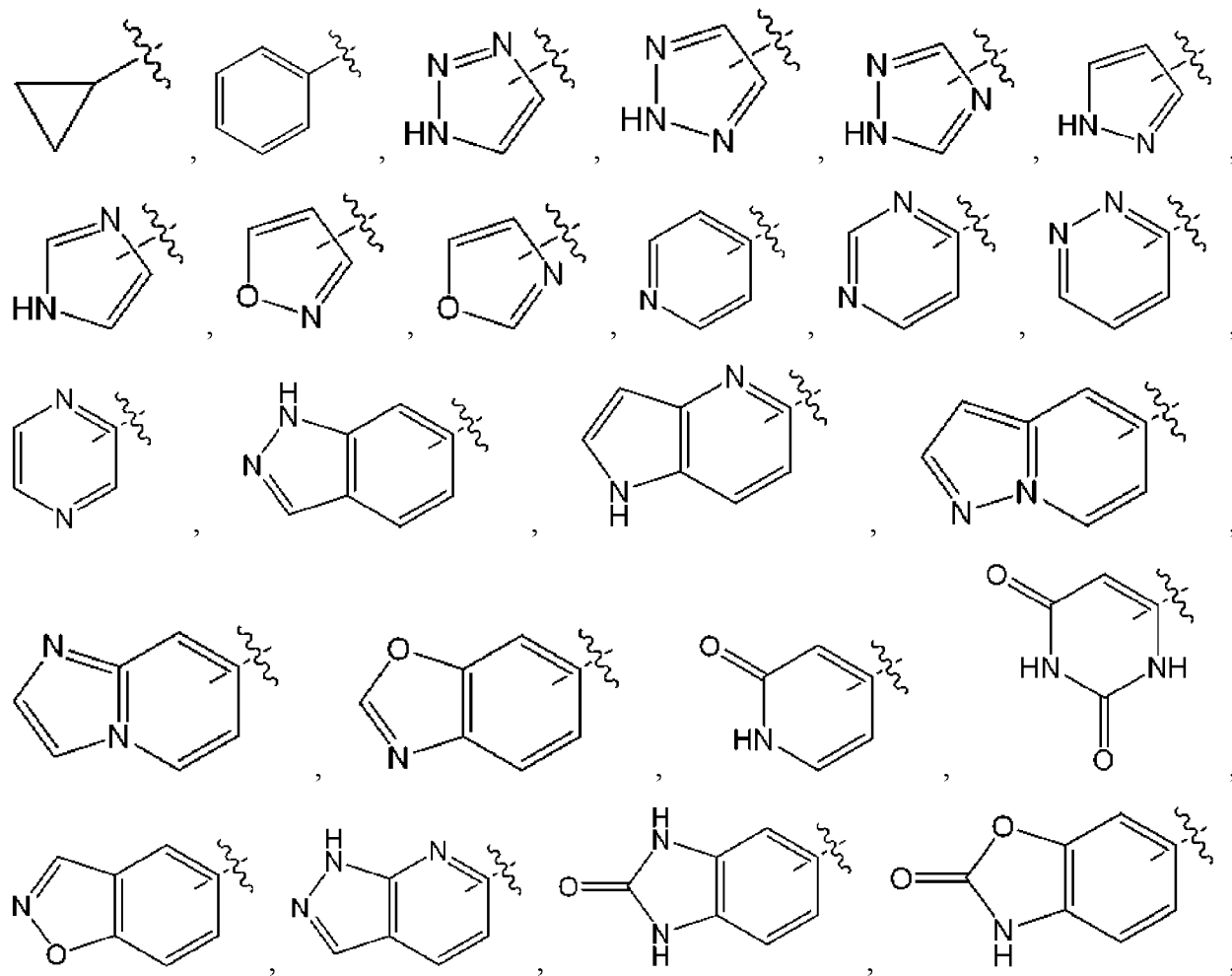
10. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-9-членных гетероарильных групп; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-9.

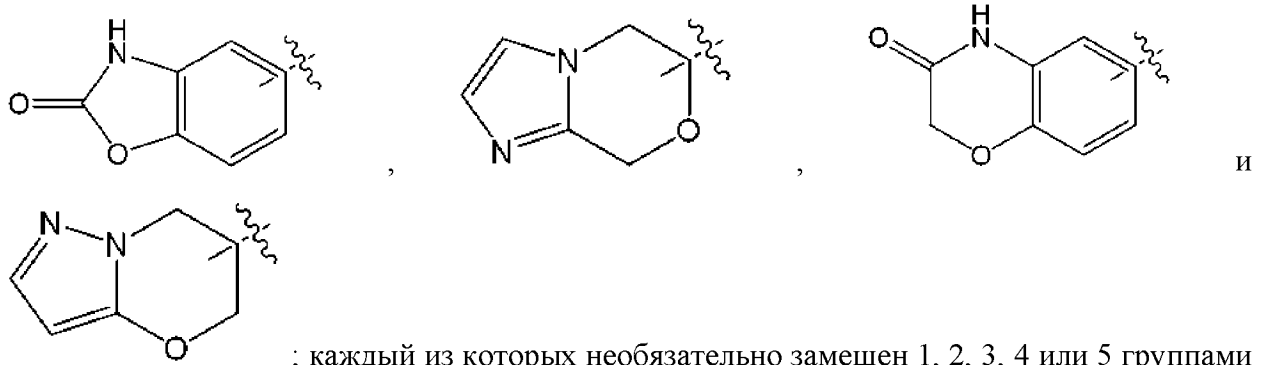
11. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-10-членного гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила и 5-9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3

гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-9.

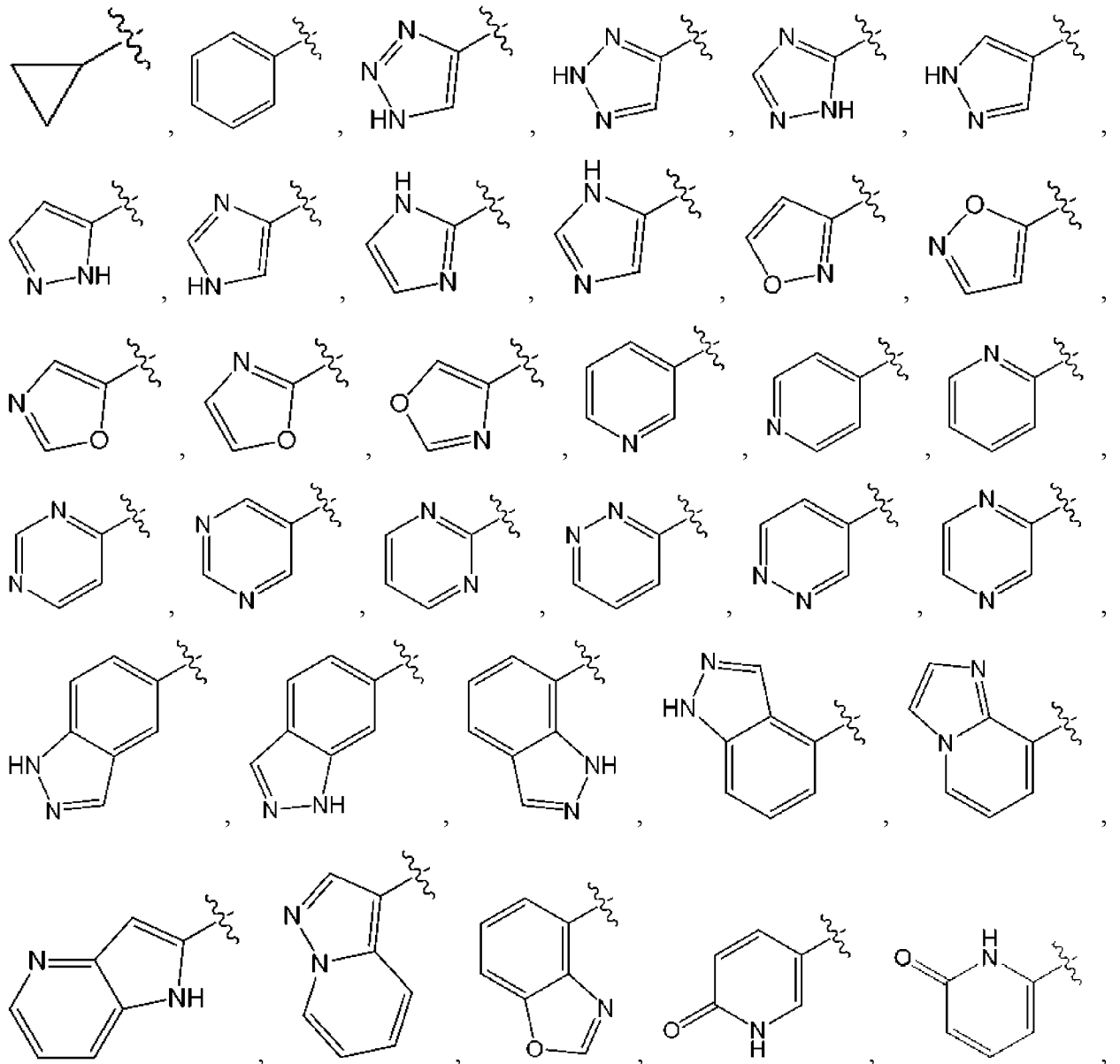
12. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из циклопропила, 5-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 9-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 10-членного гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, фенила, 5-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, 6-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O, и 9-членного гетероарила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N и O; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-9.

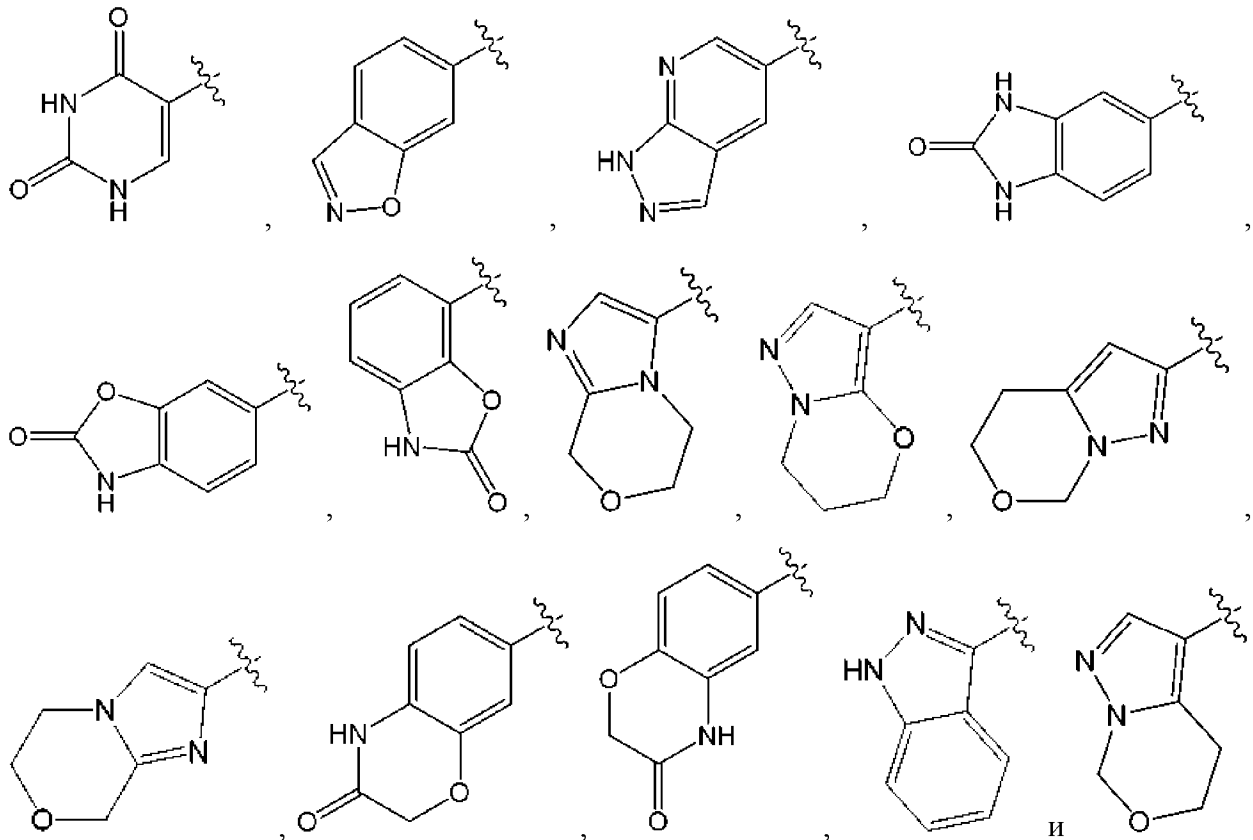
13. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из





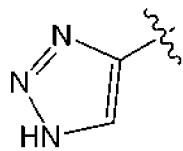
14. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** выбрано из





; каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-9.

15. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, отличающиеся тем, что **кольцо В** представляет

с собой  ; который необязательно замещен 1 группой R^a ; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-9.

16. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из водорода, галогена, циано, -ОН, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкоксигрупп;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо

выбранными из галогена, циано, -ОН и C_1 - C_2 алкоксигрупп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

17. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами; и

C_3 - C_6 циклоалкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

18. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-C(=O)N(R^c)_2$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп, где:

R^c в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_2 алкильных групп;

C_1 - C_4 алкил в R^1 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и -ОН; и

C_1 - C_4 алкокси в R^1 необязательно замещен 1-3 независимо выбранными галогеновыми группами;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

19. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$ и циклопропила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

20. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае независимо выбран из групп $-SO_2(R^c)$, где R^c независимо выбран из C_1 - C_4 алкильных групп;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

21. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что R^1 в каждом случае

независимо выбран из групп $-\text{SO}_2(\mathbf{R}^c)$, где \mathbf{R}^c независимо выбран из C_1 алкильных групп;

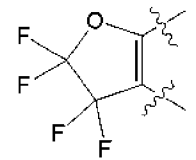
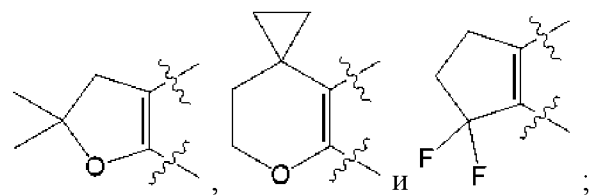
и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

22. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что две группы \mathbf{R}^1 вместе с атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил или 5-6-членное гетероарильное кольцо, где каждый 5-6-членный циклоалкил, 5-8-членный гетероциклил, 5-6-членный арил и 5-6-членный гетероарил необязательно замещен 1-4 группами, выбранными из галогена, $-\text{OH}$, и C_1 - C_4 алкила;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

23. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-15, отличающиеся тем, что две группы \mathbf{R}^1 вместе с

атомами **кольца А**, соединяющими их, образуют группу, выбранную из



и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-15.

24. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что m равен 1; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-23.

25. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-23, отличающиеся тем, что m равен 2; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-23.

26. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что \mathbf{R}^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 галогеналкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{[O(CH}_2\text{)}_q\text{]}_r\text{O(C}_1\text{-C}_6\text{ алкила)}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\mathbf{R}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, C_3 - C_6 циклоалкила, 5-10-членного гетероциклила, фенила и 5-8-членных гетероарильных групп; где:

C_1 - C_6 алкил в \mathbf{R}^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\mathbf{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\mathbf{R}^k$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{OR}^k$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{NR}^i\mathbf{R}^j$, -

$\text{NR}^h\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{NR}^h\text{R}^i$ и C_3 - C_6 циклоалкильных групп;

каждый C_3 - C_6 циклоалкил, 5-10-членный гетероцикл, фенил и 5-8-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_2 алкила и групп $-\text{OR}^k$; при этом:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1 - C_2 алкила, циклопропила и циклобутильных групп, причем:

C_1 - C_2 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-\text{OH}$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и C_1 - C_4 алкильных групп, причем:

C_1 - C_4 алкил в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-\text{OH}$; и

каждый q и r представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 и 3;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-25.

27. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_4 алкокси, C_1 - C_4 галогеналкила, C_1 - C_4 галогеналкокси, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{[O}(\text{CH}_2)_q\text{]}_r\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 алкила), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^h\text{R}^i$, циклопропила, циклобутила, 5-6-членного гетероциклила, фенила и 5-6-членного гетероарила, где:

C_1 - C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^k$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{OR}^k$, циклопропильных и циклобутильных групп, при этом:

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероцикл, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-\text{CH}_3$, $-\text{OH}$ и $-\text{OCH}_3$; при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-\text{CH}_3$, циклопропильных и циклобутильных групп, причем:

$-\text{CH}_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-\text{OH}$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-\text{CH}_3$, причем:

$-\text{CH}_3$ в R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и $-\text{OH}$;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-25.

28. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, Cl, Br, циано, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_2 алкокси, C_1 - C_2 галогеналкила, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{R}^i$, $-\text{NR}^h\text{C}(=\text{O})\text{R}^k$, $-\text{OR}^k$, $-\text{[O}(\text{CH}_2)_q\text{]}_r\text{O}(\text{C}_1$ - C_2 алкила), $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^k$, -

$S(=O)_2NR^hR^i$, циклопропила, циклобутила, 5-членного гетероциклила, фенила и 6-членных гетероарильных групп, где:

C_1-C_6 алкил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из циано, $-C(=O)NR^hR^i$, $-OR^k$, $-S(=O)_2R^k$ и циклопропила;

каждый циклопропил, циклобутил, 5-6-членный гетероциклил, фенил и 5-6-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, $-CH_3$, $-OH$ и $-OCH_3$, при этом:

R^h и R^i в каждом случае независимо выбраны из водорода, $-CH_3$ и циклопропила; причем:

$-CH_3$ в любом из R^h и R^i необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из F, Cl и $-OH$;

R^k в каждом случае независимо выбран из водорода и $-CH_3$; и

каждый q и r представляет собой целое число, независимо выбранное из 1 и 2;

и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-25.

29. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из F, циано, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-(CH_2)_2OH$, $-(CH_2)_2OCH_3$, $-CH_2CH(OH)C_2H_5$, $-CH_2C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-[O(CH_2)_2]_2OCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$, $-(CH_2)_2SO_2CH_3$, $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2$ (циклопропила), $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH$ (циклопропила), $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NHC(CH_3)_2CH_2OH$, $-NHC(=O)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, циклопропила, 2-метоксифенила, N-метилпиперазинила, тетрагидро-2H-пиридила, метилпиразолила, пиридирила и тетрагидротиофенил-1,1-диоксида; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-25.

30. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что R^a в каждом случае независимо выбран из $-CH_3$ и $-(CH_2)_2SO_2CH_3$; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-25.

31. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-30, отличающиеся тем, что **кольцо А** выбрано из фенила, тиофенила и пиридирила; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-30.

32. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-30, отличающиеся тем, что **кольцо А** представляет собой фенил; и все другие переменные, конкретно не определенные в данном пункте, являются такими, как определено для любого из пп. 1-30.

33. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, отличающиеся тем, что **X** представляет собой связь.

34. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически

приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 1, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

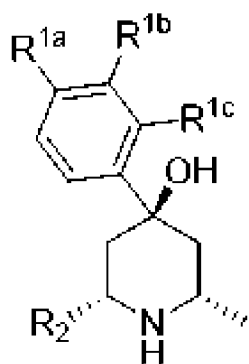
35. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 2, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

36. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 3, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений, при условии, что указанное соединение не представляет собой соединение I296.

37. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль, выбранные из соединений из таблицы 4, их таутомеров, дейтерированных производных указанных соединений и таутомеров и фармацевтически приемлемых солей любых из вышеуказанных соединений.

38. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-33, отличающиеся тем, что указанное соединение не представляет собой соединение I296 или соединение 43a.

39. Соединение, представленное формулой:



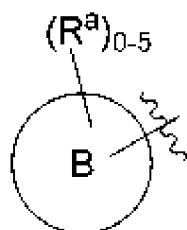
Формула II-6a

его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

R^{1a} и **R^{1b}** независимо выбраны из галогена, H, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкильных групп;

R^{1c} выбран из галогена, H, CH₃, -OH и CH₂OH; и

R² выбран из циано, C₁-C₆ алкила, -C(=O)O(C₁-C₄ алкила), C₂-C₆ алкинила и



, при этом:

C_1-C_6 алкил в R^2 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4$ алкила), $-N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_1-C_4 алкокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(C_1-C_4$ алкила), $-C(=O)N(C_1-C_4$ алкил) $_2$, C_3-C_6 карбоциклила, 5-10-членного гетероциклила, C_6 арила и 5-10-членных гетероарильных групп;

кольцо В выбрано из C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, при этом **кольцо В** необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 группами R^a ; причем:

R^a в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, C_1-C_6 алкила, C_2-C_6 алкенила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 галогеналкила, C_1-C_6 галогеналкенила, C_1-C_6 галогеналкокси, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-[O(CH_2)_q]_rO(C_1-C_6$ алкила), $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-C(=O)OR^k$, C_3-C_{12} карбоциклила, 3-12-членного гетероциклила, C_6 и C_{10} арила и 5-10-членных гетероарильных групп, где:

каждый C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси и C_2-C_6 алкенил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из C_6-C_{10} арила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероциклила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), 5-10-членного гетероарила (необязательно замещенного 1-3 группами R^m), циано, $-C(=O)R^k$, $-C(=O)OR^k$, $-C(=O)NR^hR^i$, $-NR^hR^i$, $-NR^hC(=O)R^k$, $-NR^hC(=O)OR^k$, $-NR^hC(=O)NR^iR^j$, $-NR^hS(=O)_pR^k$, $-OR^k$, $-OC(=O)R^k$, $-OC(=O)OR^k$, $-OC(=O)NR^hR^i$, $-S(=O)_pR^k$, $-S(=O)_pNR^hR^i$, $-O(C_6$ арила) (необязательно замещенного 1-3 группами R^m) и C_3-C_6 карбоциклильных групп (необязательно замещенных 1-3 группами R^m);

каждый C_3-C_{12} карбоциклил, 3-12-членный гетероциклил, C_6 и C_{10} арил и 5-10-членный гетероарил в R^a необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, C_1-C_4 алкила, групп $-NR^hR^i$ и $-OR^k$; причем:

R^h , R^i и R^j в каждом случае независимо выбраны из водорода, C_1-C_4 алкила, C_6-C_{10} арила и C_3-C_6 циклоалкильных групп, при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^h , R^i и R^j необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

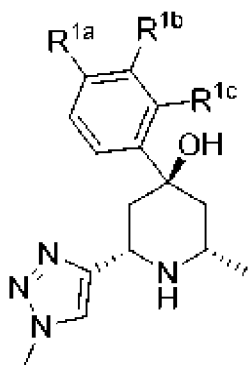
R^k в каждом случае независимо выбран из водорода, C_1-C_4 алкила, 5-10-членного гетероциклила и C_3-C_6 карбоциклильных групп; при этом:

C_1-C_4 алкил в любом из R^k необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано и групп $-OH$;

R^m в каждом случае независимо выбран из галогена, циано, оксо, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, групп $-S(=O)_pR^k$ и $-OR^k$; при этом:

C_1-C_6 алкил в R^m необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, циано, $-OH$ и $-O(C_1-C_4$ алкильных) групп.

40. Соединение, представленное формулой:



его таутомер, дейтерированное производное указанного соединения или таутомера или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеуказанных соединений, где:

R^{1a} и **R^{1b}** независимо выбраны из галогена, H, C₁-C₄ алкильных и C₁-C₄ галогеналкильных групп; и

R^{1c} выбран из галогена, H, CH₃, -OH и CH₂OH.

41. Кремнийсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40.

42. Борсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40.

43. Фосфорсодержащее производное по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40.

44. Форма А соединения 16.

45. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-40 и фармацевтически приемлемый носитель.

46. Фармацевтическая композиция, содержащая кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное или фосфорсодержащее производное по пп. 41-43 и фармацевтически приемлемый носитель.

47. Фармацевтическая композиция, содержащая форму А соединения 16 и фармацевтически приемлемый носитель.

48. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40 или фармацевтической композиции по п. 45.

49. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения 16, или формы А соединения 16, или фармацевтической композиции, содержащей соединение 16 или форму А соединения 16 и фармацевтически

приемлемый носитель.

50. Способ лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного, борсодержащего производного или фосфорсодержащего производного по пп. 41-43 или фармацевтической композиции по п. 46.

51. Способ ингибирования активности APOЛ1, включающий приведение указанного APOЛ1 в контакт по меньшей мере с одним соединением, таутомером, дейтерированным производным или фармацевтически приемлемой солью по любому из пп. 1-40 или фармацевтической композицией по пункту 45.

52. Способ лечения заболевания, опосредованного APOЛ1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, по меньшей мере одного соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40 или фармацевтической композиции по п. 45.

53. Способ лечения заболевания, опосредованного APOЛ1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения 16 или формы А соединения 16, или фармацевтической композиции, содержащей соединение 16 или форму А соединения 16 и фармацевтически приемлемый носитель.

54. Способ лечения заболевания, опосредованного APOЛ1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, кремнийсодержащего производного, борсодержащего производного или фосфорсодержащего производного по пп. 41-43 или фармацевтической композиции по п. 46.

55. Способ по любому из пп. 52-54, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOЛ1, представляет собой рак.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOЛ1, представляет собой рак поджелудочной железы.

57. Применение соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40 или фармацевтической композиции по п. 45 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

58. Применение кремнийсодержащего производного, борсодержащего производного или фосфорсодержащего производного по пп. 41-43 или фармацевтической композиции по п. 46 для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

59. Применение соединения 16 или формы А соединения 16, или фармацевтической композиции, содержащей соединение 16 или форму А соединения 16 и фармацевтически приемлемый носитель, для получения лекарственного средства для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

60. Применение соединения, таутомера, дейтерированного производного или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-40 или фармацевтической

композиции по п. 45 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

61. Применение кремнийсодержащего производного, борсодержащего производного или фосфорсодержащего производного по пп. 41-43 или фармацевтической композиции по п. 46 для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

62. Применение соединения 16 или формы А соединения 16, или фармацевтической композиции, содержащей соединение 16 или форму А соединения 16 и фармацевтически приемлемый носитель, для получения лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

63. Применение по любому из пп. 60-62, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак.

64. Применение по п. 63, отличающееся тем, что указанное заболевание, опосредованное APOL1, представляет собой рак поджелудочной железы.

65. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40 или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

66. Кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное или фосфорсодержащее производное по пп. 41-43 или фармацевтическая композиция по п. 46 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

67. Соединение 16 или форма А соединения 16, или фармацевтическая композиция по п. 47 для применения для лечения фокального сегментарного гломерулосклероза и/или не связанного с диабетом заболевания почек.

68. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40 или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

69. Кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное или фосфорсодержащее производное по пп. 41-43 или фармацевтическая композиция по п. 46 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

70. Соединение 16 или форма А соединения 16, или фармацевтическая композиция по п. 47 для применения для лечения заболевания, опосредованного APOL1.

71. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения для лечения рака, опосредованного APOL1.

72. Кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное или фосфорсодержащее производное по пп. 41-43 или фармацевтическая композиция по п. 46 для применения для лечения рака, опосредованного APOL1.

73. Соединение 16 или форма А соединения 16, или фармацевтическая композиция

по п. 47 для применения для лечения рака, опосредованного APOL1.

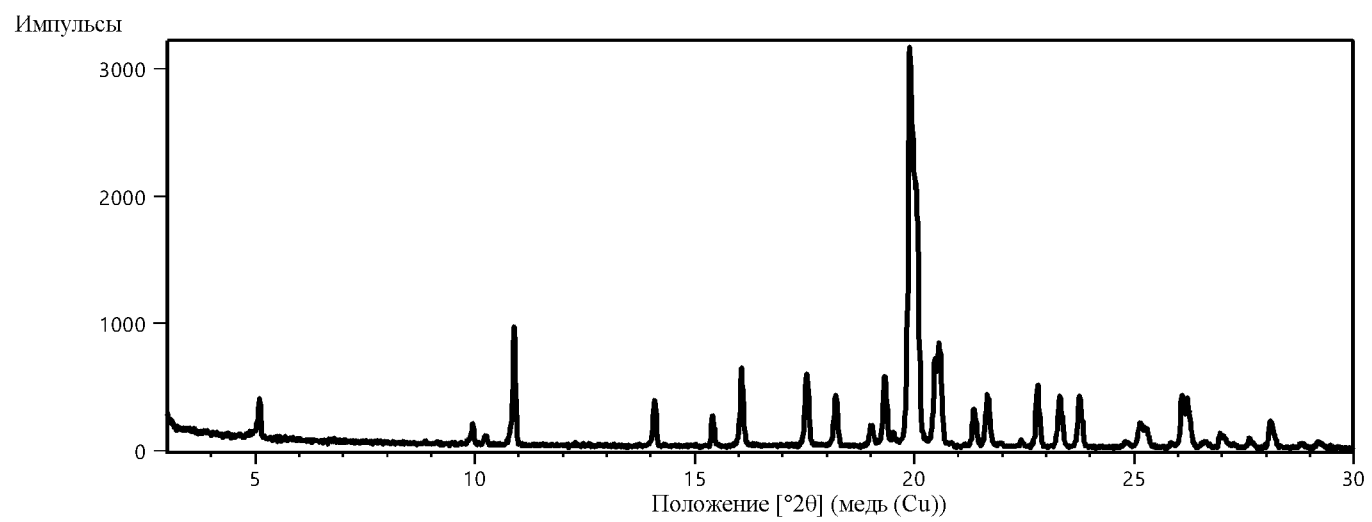
74. Соединение, таутомер, дейтерированное производное или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-40, или фармацевтическая композиция по п. 45 для применения для лечения рака поджелудочной железы, опосредованного APOL1.

75. Кремнийсодержащее производное, борсодержащее производное или фосфорсодержащее производное по пп. 41-43 или фармацевтическая композиция по п. 46 для применения для лечения рака поджелудочной железы, опосредованного APOL1.

76. Соединение 16 или форма А соединения 16, или фармацевтическая композиция по п. 47 для применения для лечения рака поджелудочной железы, опосредованного APOL1.

По доверенности

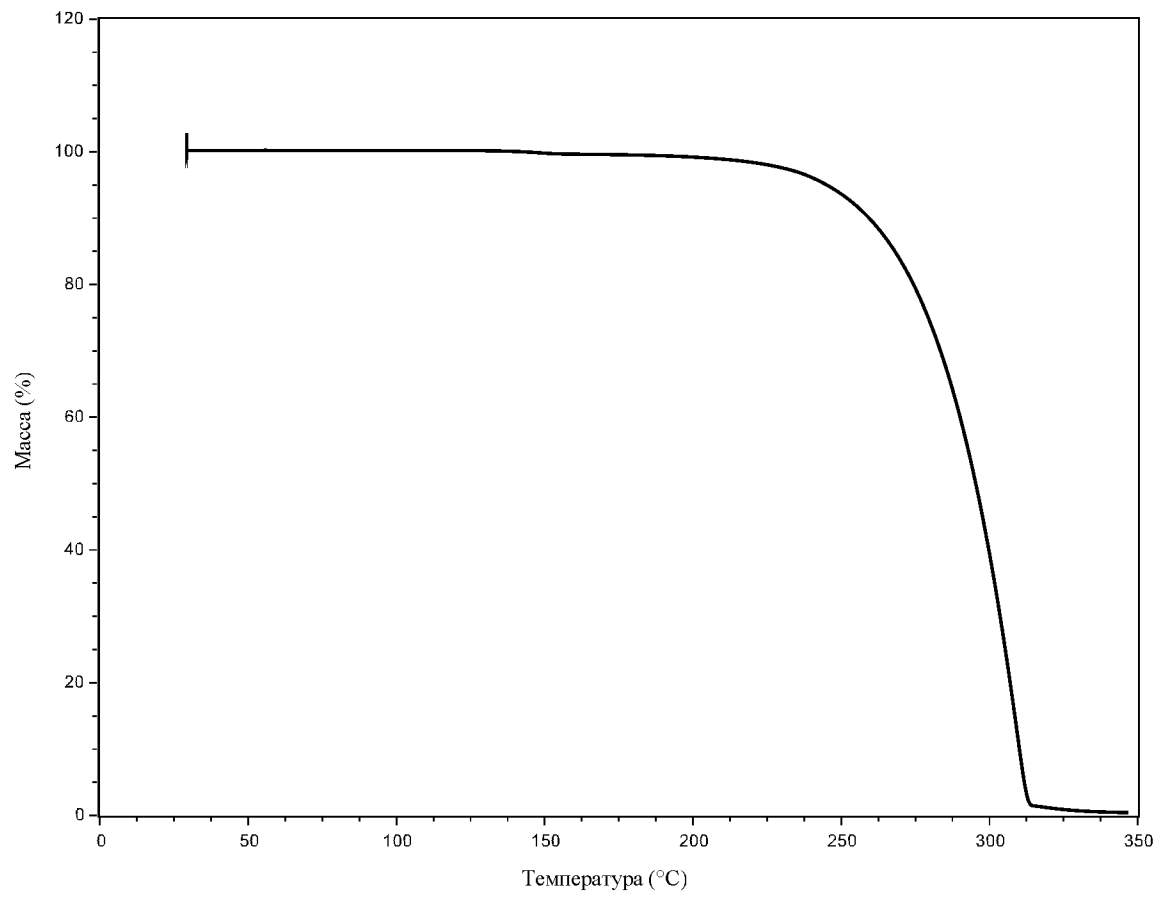
ФИГ. 1



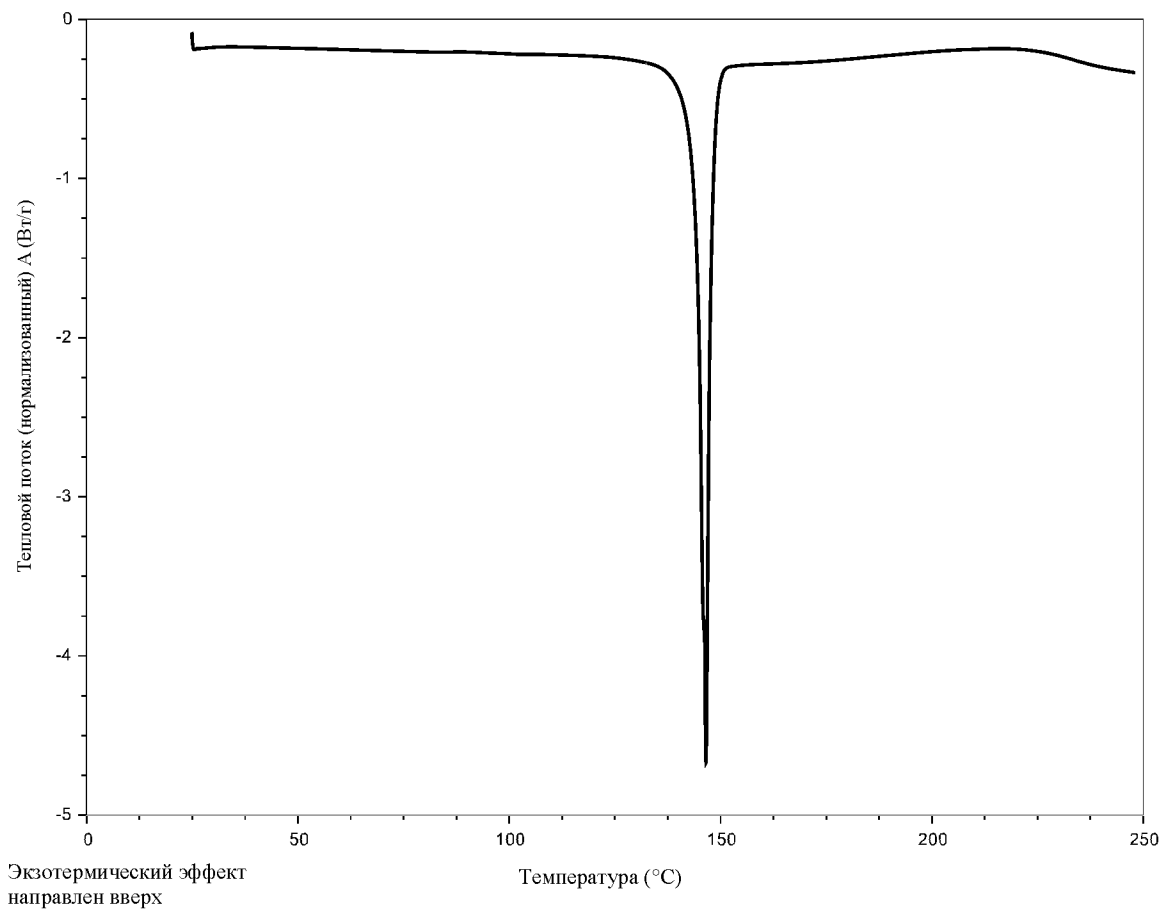
1/4

581256

ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

