

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491506 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.10.25(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2023.01.17

## (54) ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT-1

(31) 202241002859

(32) 2022.01.18

(33) IN

(86) PCT/IB2023/050394

(87) WO 2023/139479 2023.07.27

(71) Заявитель:

ОРИДЖЕН ОНКОЛОДЖИ  
ЛИМИТЕД (IN)

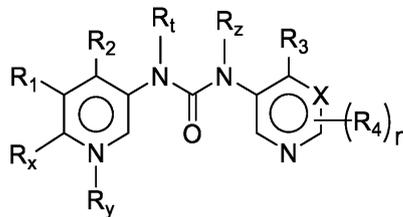
(72) Изобретатель:

Саммета Сриниваса Раджу,  
Самадждар Сусанта, Чикканна  
Динеш, Паниграхи Сунил Кумар (IN)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, которые применимы в качестве ингибиторов MALT-1 для лечения заболевания или нарушения, зависящего от MALT-1. Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений по настоящему изобретению и фармацевтических композиций, содержащих указанные соединения.



A1

202491506

202491506

A1

## ЗАМЕЩЕННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ MALT-1

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

5 Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент Индии под номером 202241002859, которая подана 18 января 2022 г. Полное содержание данной предварительной заявки настоящим включено в данный документ посредством ссылки.

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

10 Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомеру, или таутомеру, которые применимы в качестве ингибитора MALT-1 и для лечения заболеваний или нарушений, зависящих от MALT-1. Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), фармацевтических композиций, содержащих их, и к вариантам их применения в качестве терапевтических средств для лечения заболеваний, в частности рака и аутоиммунных заболеваний.

### 15 ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

MALT-1 (транслокационный белок 1 лимфомы, ассоциированный со слизистой оболочкой лимфоидной ткани) представляет собой  
внутриклеточный сигнальный белок, известный из клеток врожденного (естественные клетки-киллеры (NK), дендритные клетки (DC) и тучные клетки) и адаптивного  
20 иммунитета (Т-клетки и В-клетки). MALT-1 в сочетании с BCL10 и CARD11 функционирует как каркасный белок для активации ингибитора киназного комплекса I $\kappa$ B (IKK). Функция MALT-1 наиболее известна в контексте передачи сигнала Т-клеточного рецептора (TCR), где он опосредует передачу сигнала ядерного фактора  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), что приводит к контролю активации, выживания и дифференцировки лимфоцитов (S. Nailfinger et al., Immunol. Rev., 232 (2009), pp. 334-347, M. Thome, Nat. Rev. Immunol., 8 (2008), pp. 495-500). В дополнение к своей каркасной функции MALT-1 представляет собой единственный ген, кодирующий паракаспазу, которая принадлежит к каспазному семейству (цистеин-аспарагиновые протеазы) протеаз, которое демонстрирует высокую гомологию с каспазами млекопитающих и метакаспазами растений и грибов (A.G. Uren et al., Mol. Cell, 6 (2000), pp. 961-967). Паракаспазы MALT-1 играют важную роль в активации  
30 иммунных клеток специфическими подтипами иммунных рецепторов, которые индуцируют ядерную транслокацию комплекса транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, что приводит к активации пути передачи сигнала NF- $\kappa$ B (M. Jaworski et al., Cell Mol. Life Science 2016, 73, 459-473). Гены-мишени NF- $\kappa$ B включают цитокины и

антиапоптотические белки, которые вместе способствуют активации, пролиферации и выживанию активированных иммунных клеток при стимуляции рецептора и тем самым обеспечивают эффективную генерацию иммунного ответа.

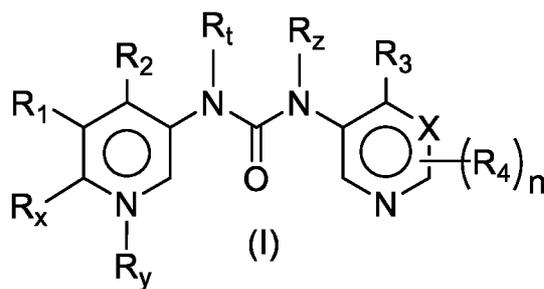
Исследования на мышах с дефицитом BCL10 и MALT 1, по-видимому, свидетельствуют об их важной роли в каскаде передачи сигнала от рецепторов антигена к транскрипционному фактору NF-κB. Более того, хромосомные транслокации, приводящие к сверхэкспрессии BCL10 и MALT-1 или созданию конститутивно активного слитого белка API2-MALT-1, по всей видимости, приводят к неконтролируемой и независимой от стимулов активации NF-κB. Ингибиторы протеолитической активности MALT-1 были описаны как активные в доклинических моделях лимфомы (M. Vincendeau et al. *Int. J. Hematol. Oncol.* 2013, 2, 409-417). Более того, некоторые публикации, по всей видимости, свидетельствуют о важной роли MALT-1 и его протеолитической функции в каскадах передачи сигнала, стимулируемых врожденными клеточными рецепторами, такими как рецепторы дектина, и в каскадах передачи сигнала, стимулируемых рецепторами, сопряженными с G-белком, во многих типах клеток.

В международных заявках WO2015181747, WO2017081641, WO2018020474, WO2018119036, WO2018141749, WO2018165385, WO2018226150, WO2020010252, WO2020111087, WO2021000855 и WO2020208222 сообщается о нескольких низкомолекулярных соединениях и их производных, способных нацеливаться на MALT-1 и тем самым ингибировать активность MALT-1. Однако существует необходимость в разработке низкомолекулярных ингибиторов MALT-1 с потенциалом к ослаблению передачи сигнала NF-κB при различных пролиферативных нарушениях и аутоиммунных заболеваниях.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер и фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, которые применимы в качестве ингибиторов MALT-1 и для лечения заболеваний или нарушений, зависящих от MALT-1 или опосредуемых им. Настоящее изобретение также предусматривает получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера.

В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где

X представляет собой N или C;

5 Rx и Ry вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>6</sub>;

R<sub>t</sub> и R<sub>z</sub> независимо представляют собой водород или алкил;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, гидроксид, амино, алкокси, алкил или галогеналкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

10 R<sub>3</sub> представляет собой арил, циклоалкил, гетероциклил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, галогеналкила и алкила;

15 R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкил или циклоалкил;

R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси или циклоалкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>;

20 R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, циано, алкокси, галогеналкокси, амино, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

R<sub>6</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, алкокси, алкил или циклоалкил; где алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксид, оксо, галогена, алкиламино, алкокси и гетероциклоалкила; и

n равняется 1, 2 или 3.

В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает получение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера.

5 В еще одном аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель).

10 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в качестве лекарственного препарата.

15 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.

20 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с MALT-1, включая его мутации и сверхэкспрессию.

25 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного ингибированием MALT-1, у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера. Заболевание или нарушение, зависимое от MALT-1, представляет собой рак.

30 В другом аспекте настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1, например, рака.

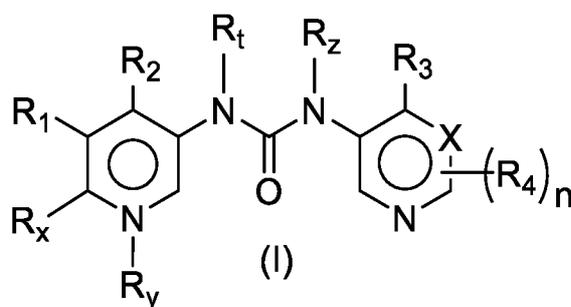
### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Настоящее изобретение предусматривает замещенные бициклические гетероциклические соединения, называемые соединениями формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов MALT-1 и для лечения заболеваний или нарушений, зависимых от MALT-1

или опосредуемых им. Настоящее изобретение дополнительно предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую указанное соединение или его стереоизомер или таутомер.

Каждый вариант осуществления предусмотрен с целью пояснения настоящего изобретения, а не с целью ограничения настоящего изобретения. Фактически специалистам в данной области техники будет очевидно, что в соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, могут быть внесены различные модификации и вариации без отступления от объема или сущности настоящего изобретения. Например, признаки, проиллюстрированные или описанные как часть одного варианта осуществления, могут применяться к другому варианту осуществления с получением еще одного дополнительного варианта осуществления. Таким образом, предполагается, что настоящее изобретение включает такие модификации и вариации, а также их эквиваленты. Другие объекты, признаки и аспекты настоящего изобретения раскрыты или очевидны из следующего подробного описания. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что настоящее обсуждение представляет собой описание только иллюстративного варианта осуществления и не должно рассматриваться как ограничение более широких аспектов настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где X представляет собой N или C; R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>6</sub>;

R<sub>t</sub> и R<sub>z</sub> независимо представляют собой водород или алкил;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, гидроксильный, амино, алкокси, алкил или галогеналкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

$R_3$  представляет собой арил, циклоалкил, гетероциклил или группу, представленную формулой  $-CHR_aR_b$ ; где арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксигруппы, галогеналкила и алкила;

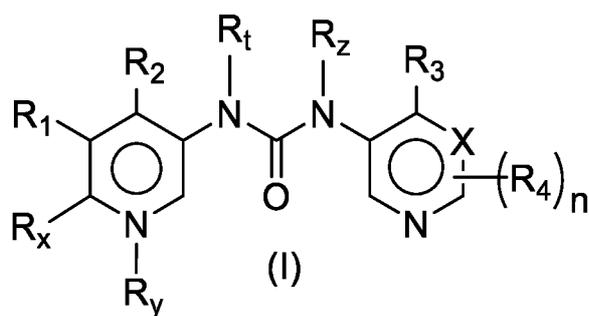
5  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкил или циклоалкил;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкокси, галогеналкил, галогеналкокси или циклоалкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_5$ ;

$R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, циано, алкокси, галогеналкокси, амина, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;

$R_6$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, циано, алкокси, алкил или циклоалкил; где алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, оксогруппы, галогена, алкиламина, алкокси и гетероциклоалкила; и  $n$  равняется 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где

$X$  представляет собой  $N$  или  $C$ ;

$R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_6$ ;

$R_t$  и  $R_z$  независимо представляют собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппу, амина,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкил или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_2$  представляет собой водород, галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, 5-10-членный гетероциклил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксид, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила;

5 R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил;

R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

10 конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, амино, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил, 5-10-членный гетероциклоалкил или 5-10-членный гетероарил;

R<sub>6</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, гидроксид, циано, 15 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)циклоалкил; где алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксид, оксо, галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламино, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и 5-10-членного гетероциклоалкила; и n равняется 1, 2 или 3.

В одном варианте осуществления X представляет собой N.

20 В одном варианте осуществления X представляет собой C.

В одном варианте осуществления R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галогеналкил. В одном варианте осуществления R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

25 В одном варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой водород или алкил. В одном варианте осуществления R<sub>2</sub> представляет собой водород.

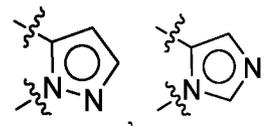
В одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой циклоалкил, гетероарил, гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где циклоалкил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, галогеналкила и алкила.

30 В одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, галогеналкила и алкила.

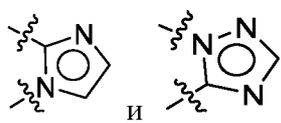
В одном варианте осуществления  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил, галогеналкил или циклоалкил. В одном варианте осуществления  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил или 3-10-членный циклоалкил.

- 5 В одном варианте осуществления  $R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_6$ .

В одном варианте осуществления  $R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены,



образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из



и

;

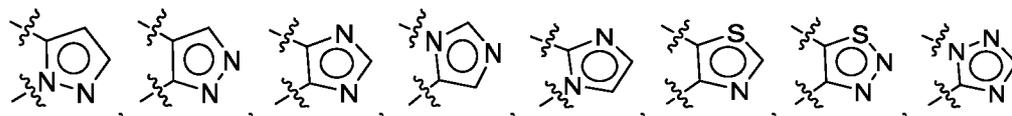
где представляет собой точки конденсации; и каждое кольцо

- 10 замещено 1 или 2 случаями  $R_6$ .

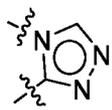
В одном варианте осуществления  $R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси или циклоалкил. В одном варианте осуществления  $R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или алкил.

- 15 В одном варианте осуществления любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_5$ .

В одном варианте осуществления любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил,



- 20 выбранный из



; где представляет собой точки конденсации; и каждое кольцо замещено 1

или 2 случаями  $R_5$ .

В одном варианте осуществления  $R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, циано или циклоалкил.

- 25 В одном варианте осуществления  $R_5$  представляет собой водород или галоген.

В одном варианте осуществления  $R_5$  представляет собой галоген.

В одном варианте осуществления  $R_6$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкил-ОН, алкил-N(алкил)<sub>2</sub>, алкоксиалкил, галогеналкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I), где

X представляет собой N или C;

$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галогеналкил;

$R_2$  представляет собой водород или алкил;

$R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_6$ ;

$R_3$  представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой  $-CHR_aR_b$ ; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены галогеналкилом;

$R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил или 3-10-членный циклоалкил;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или алкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_5$ ;

$R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, циано или циклоалкил.

$R_6$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкил-ОН, алкил-N(алкил)<sub>2</sub>, алкоксиалкил, галогеналкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил; и n равняется 1 или 2.

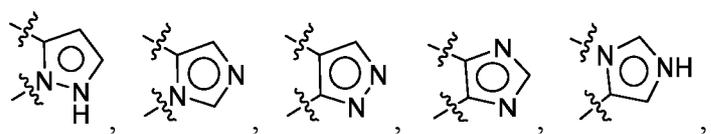
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I), где

X представляет собой N или C;

$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

$R_2$  представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

$R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-

членный гетероарил, выбранный из 



и каждое кольцо замещено 1 или 2 случаями  $R_6$ ;

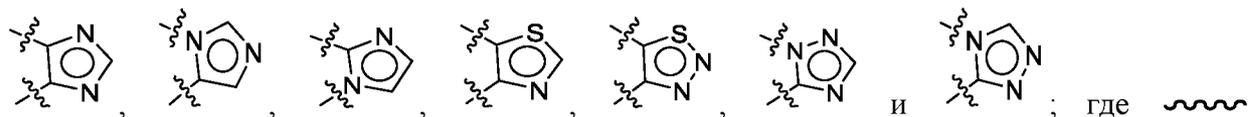
$R_3$  представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой  $-CHR_aR_b$ ; где циклоалкил и гетероциклоалкил

5 необязательно замещены галоген( $C_1-C_6$ )алкилом;

$R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, ( $C_1-C_6$ )алкил, ( $C_1-C_6$ )алкокси, ( $C_1-C_6$ )алкокси( $C_1-C_6$ )алкил или 3-10-членный циклоалкил;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или ( $C_1-C_6$ )алкил, или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены,

10 образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из ,



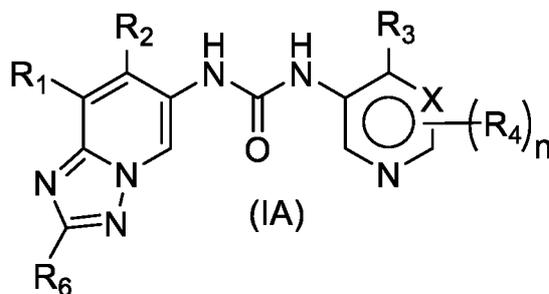
представляет собой точки конденсации; и каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 случаями  $R_5$ ;

$R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, ( $C_1-C_6$ )алкил, галоген, галоген( $C_1-C_6$ )алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил;

15

$R_6$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, ( $C_1-C_6$ )алкил, ( $C_1-C_6$ )алкил-OH, ( $C_1-C_6$ )алкил-N( $C_1-C_6$ )алкил) $_2$ , ( $C_1-C_6$ )алкокси( $C_1-C_6$ )алкил, галоген( $C_1-C_6$ )алкил,  $-C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил)$  или 3-10-членный циклоалкил; и  $n$  равняется 1 или 2.

20 В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ , X и  $n$  определены в соединении формулы (I).

25 В одном варианте осуществления формулы (IA) X представляет собой N.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

5 В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>2</sub> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>6</sub> представляет собой водород.

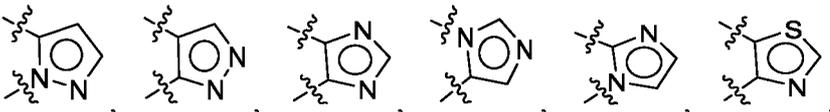
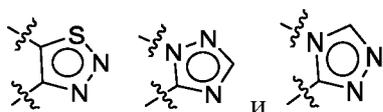
В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>6</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления формулы (IA) R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>.

25 В одном варианте осуществления формулы (IA) любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный

гетероарил, выбранный из , ; где  представляет собой точки конденсации; и каждое

кольцо необязательно замещено 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>.

В одном варианте осуществления формулы (IA)  $R_5$  представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IA), где

X представляет собой N или C;

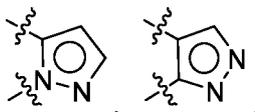
$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

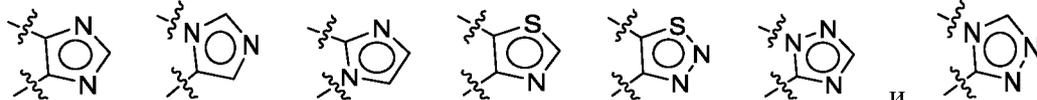
$R_2$  представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

$R_3$  представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

$R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из ,

, где 

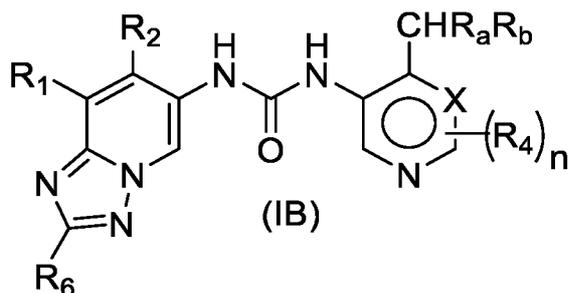
представляет собой точки конденсации; и каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 случаями  $R_5$ ;

$R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил;

$R_6$  представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил; и

n равняется 1 или 2.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IB):

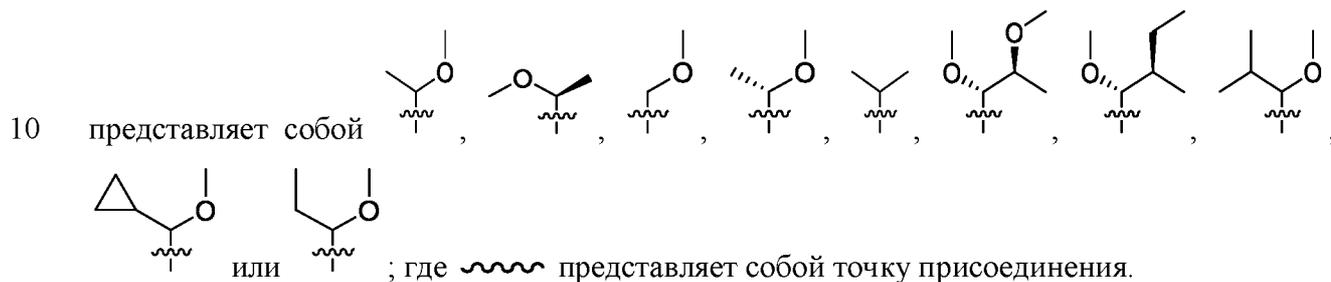


или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $X$  и  $n$  определены в соединении формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB)  $R_1$  представляет собой  
5 водород, галоген, циано,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB)  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IB) формула  $-CHR_aR_b$



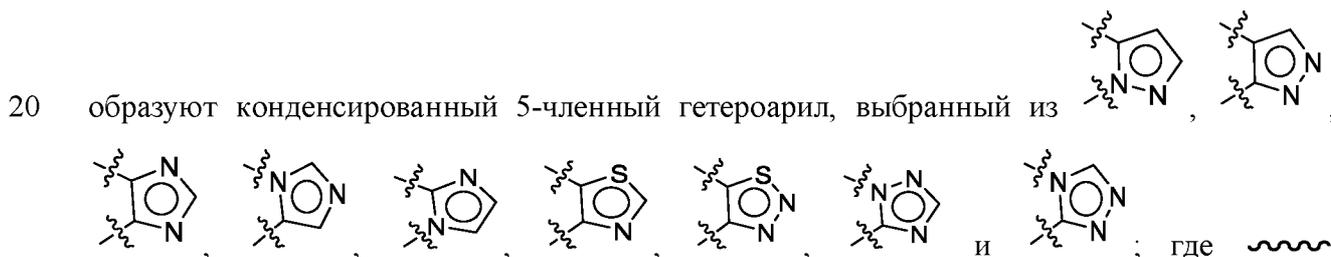
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IB), где

$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

15  $R_2$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или  $(C_1-C_6)$ алкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены,



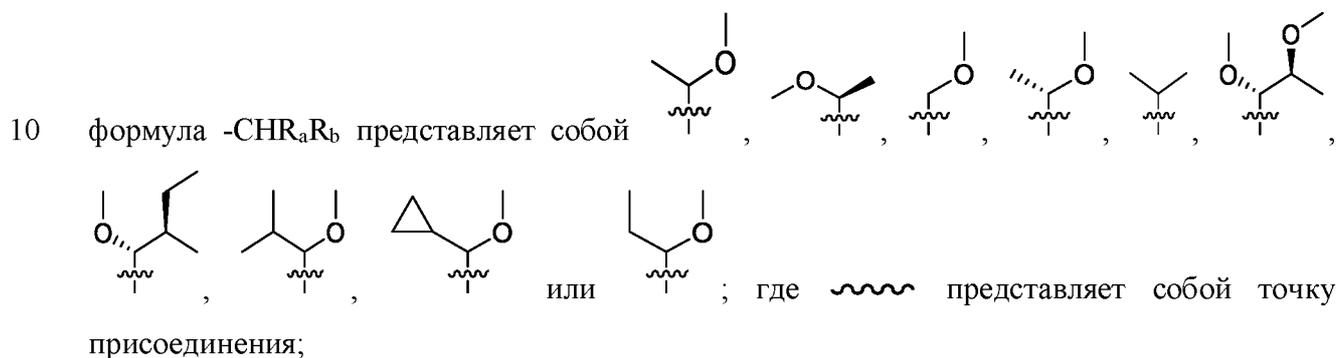
R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

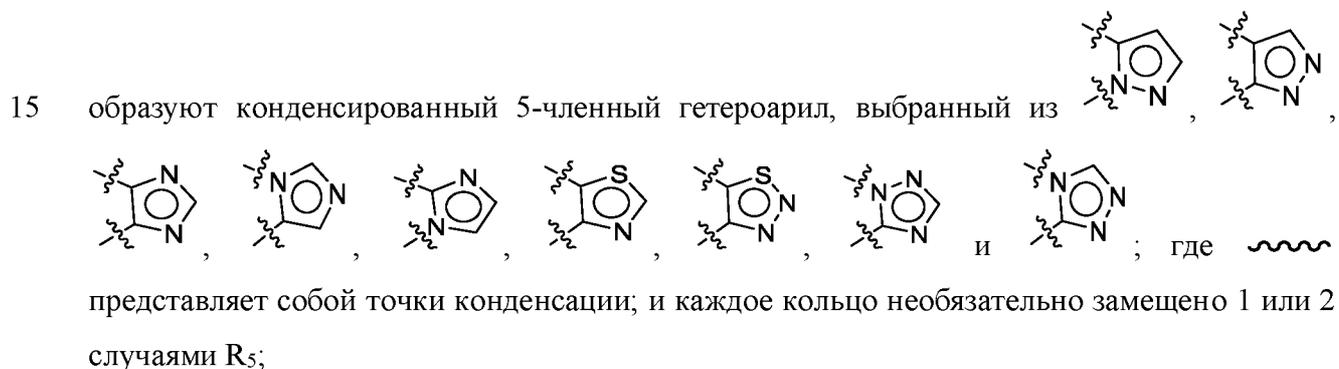
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IB), где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;



R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены,



20 R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

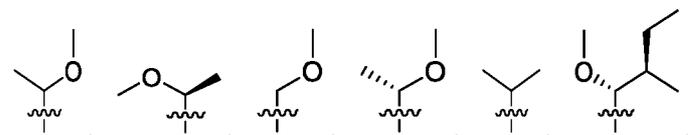
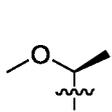
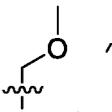
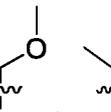
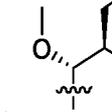
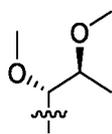
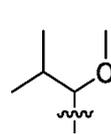
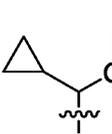
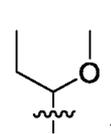
R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

25 В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IB), где

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

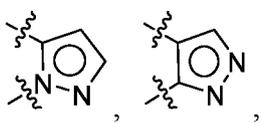
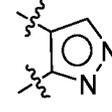
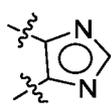
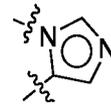
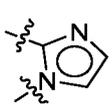
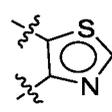
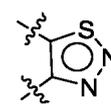
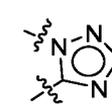
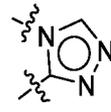
R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

$R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;

формула  $-CHR_aR_b$  представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  ; где  представляет собой точку

5 присоединения;

$R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или  $(C_1-C_6)$ алкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены,

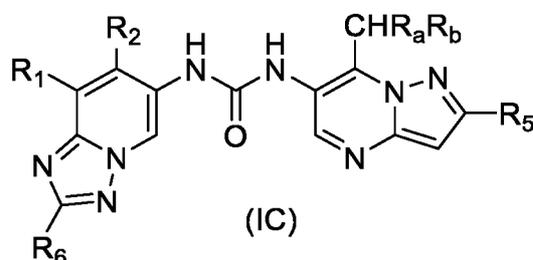
образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где  представляет собой точки конденсации; и каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2

10 случаями  $R_5$ ;

$R_3$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил, галоген, галоген $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

15  $R_6$  представляет собой водород, галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $(C_1-C_6)$ алкил- $N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(=O)-(5-6-членный$  гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IC):



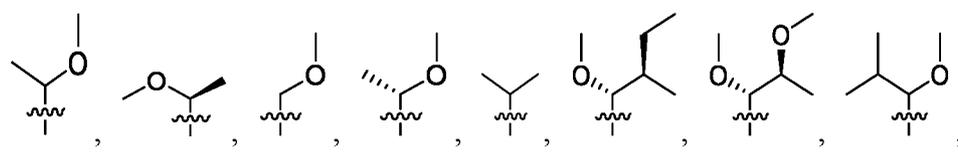
20 или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_5$  и  $R_6$  определены в соединении формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC)  $R_a$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC)  $R_b$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IC)  $R_b$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкил.

5 В одном варианте осуществления соединения формулы (IC) формула  $-CHR_aR_b$

представляет собой , ; где  представляет собой точку присоединения.

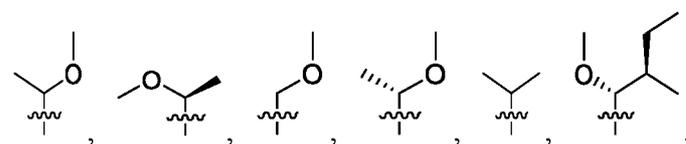
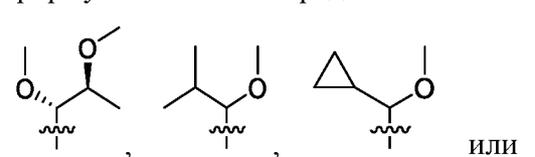
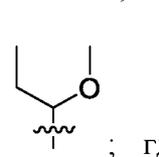
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IC), где

10  $R_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_2$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_a$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси;

$R_b$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;

15 формула  $-CHR_aR_b$  представляет собой ,  или ; где  представляет собой точку присоединения;

$R_5$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил, галоген, галоген $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

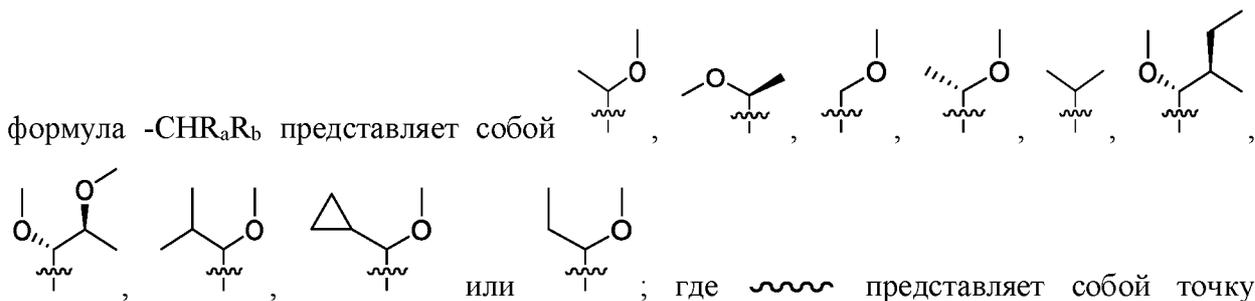
20  $R_6$  представляет собой водород, галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $(C_1-C_6)$ алкил- $N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил)$  или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IC), где

25  $R_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_2$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

формула  $-\text{CHR}_a\text{R}_b$  представляет собой

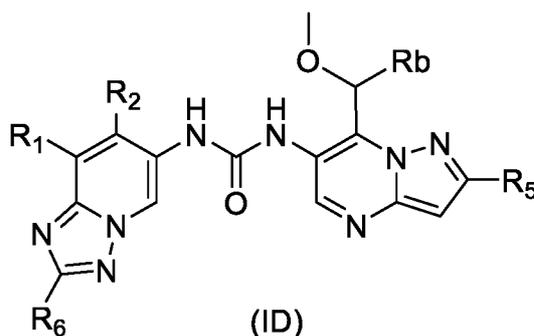


присоединения;

$\text{R}_5$  представляет собой водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

$\text{R}_6$  представляет собой водород, галоген,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил-ОН,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил- $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $-\text{C}(=\text{O})$ -(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (ID):



или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_b$ ,  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  определены в соединении формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID)  $\text{R}_b$  представляет собой водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (ID)  $\text{R}_5$  представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, циано или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (ID), где

$\text{R}_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

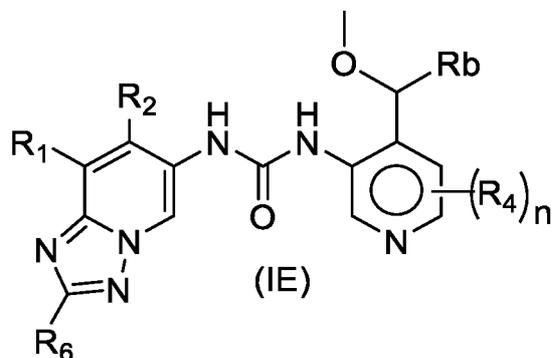
$\text{R}_2$  представляет собой водород или  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

$\text{R}_b$  представляет собой водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;

$\text{R}_5$  представляет собой  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IE):



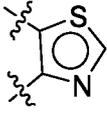
или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub> и n определены в соединении формулы (I).

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R<sub>1</sub> представляет собой водород или галоген.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R<sub>2</sub> представляет собой водород.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R<sub>b</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две

смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют , необязательно замещенный 1 или 2 случаями галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, циано или 3-10-членного циклоалкила; где  представляет собой точки конденсации.

В одном варианте осуществления соединения формулы (IE) R<sub>6</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

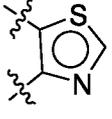
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IE), где

R<sub>1</sub> представляет собой водород или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой водород;

R<sub>b</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>4</sub> представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные

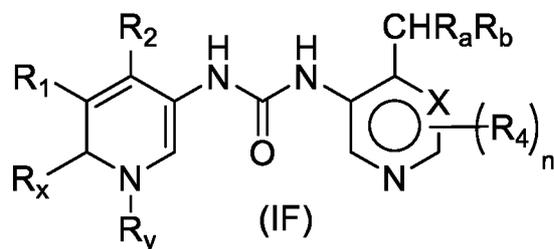
группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют ,  
необязательно или замещенный 1 или 2 случаями галогена или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; где 

5 представляет собой точки конденсации;

R<sub>6</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; и

n равняется 1 или 2.

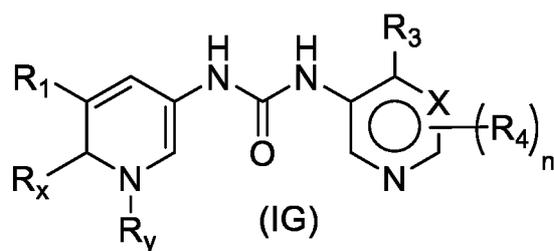
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IF):



10

или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>4</sub>, X и n определены в соединении формулы (I).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (IG):



15

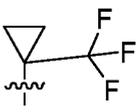
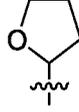
или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер; где

R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил, и R<sub>1</sub>, R<sub>x</sub>, R<sub>y</sub>, R<sub>4</sub>, X и n определены в соединении формулы (I).

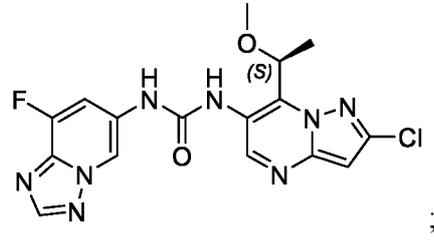
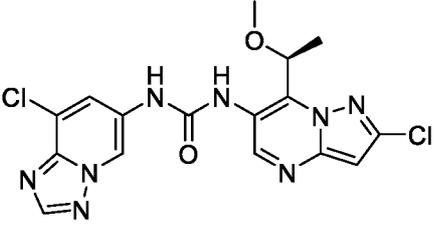
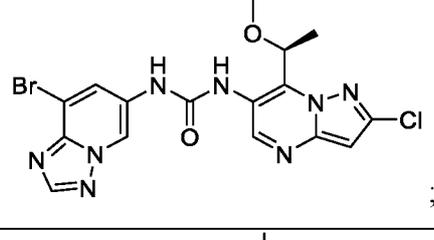
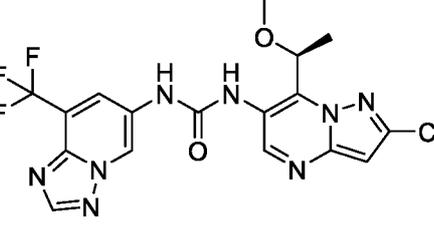
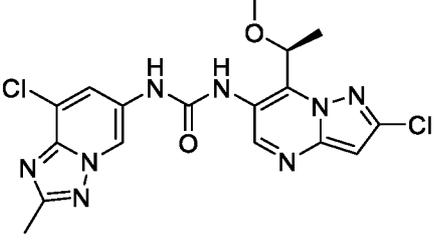
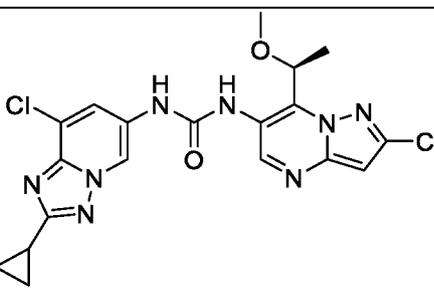
В одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой 3-8-членный циклоалкил. В

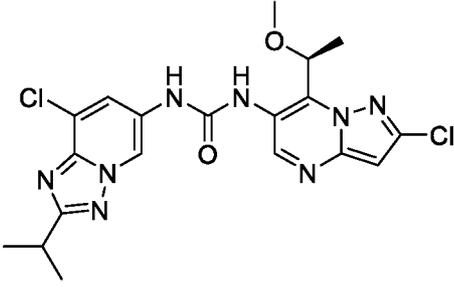
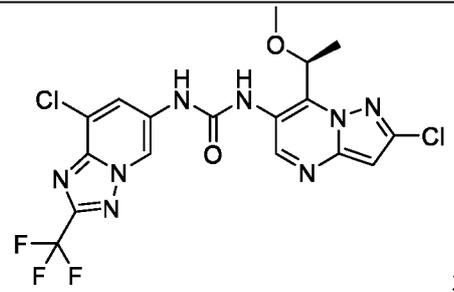
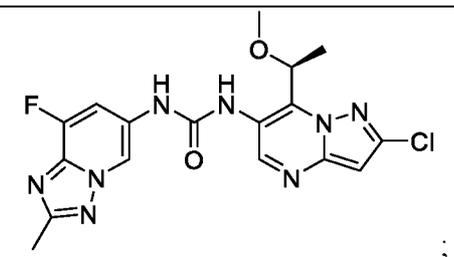
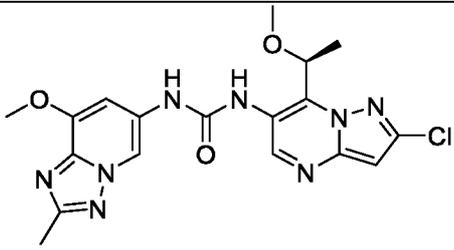
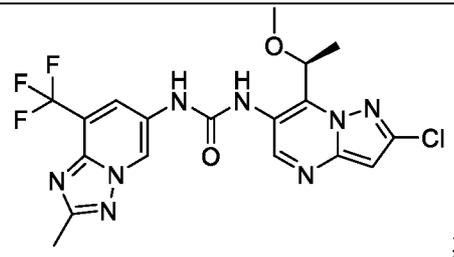
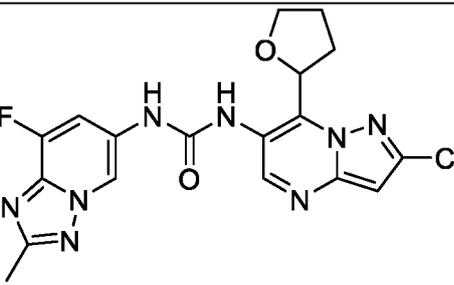
20 одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой .

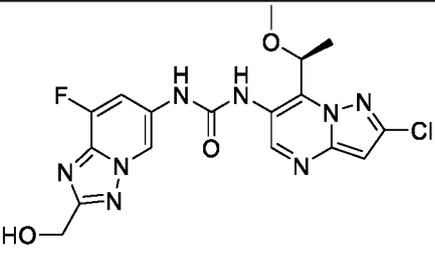
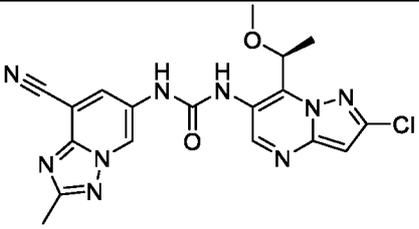
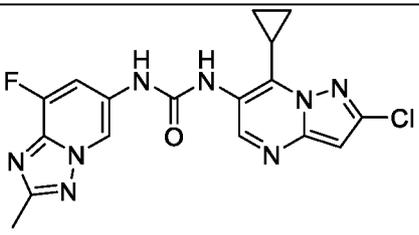
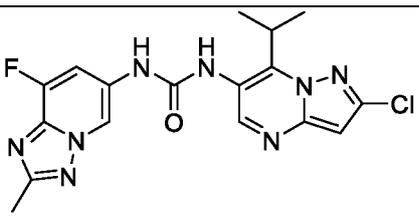
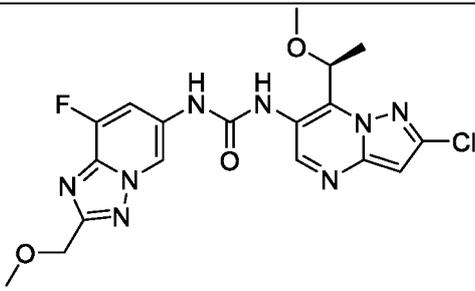
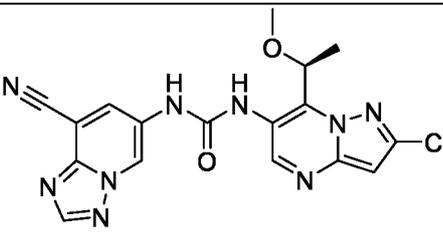
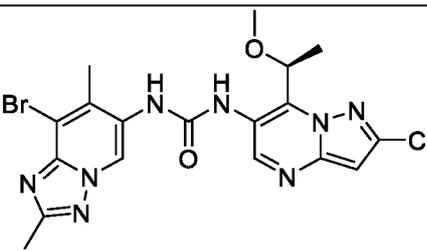
В одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил.

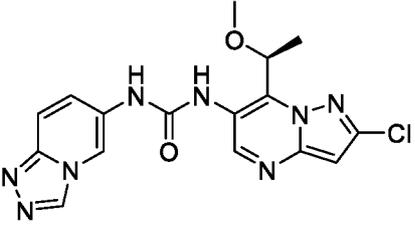
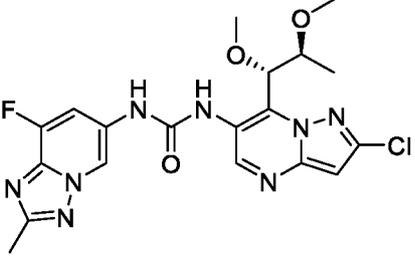
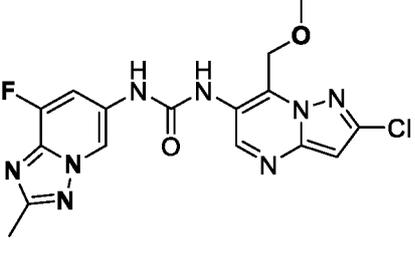
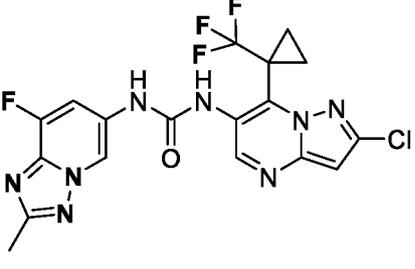
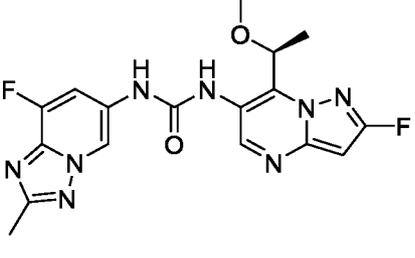
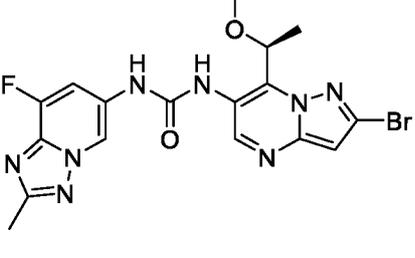
В одном варианте осуществления R<sub>3</sub> представляет собой  или .

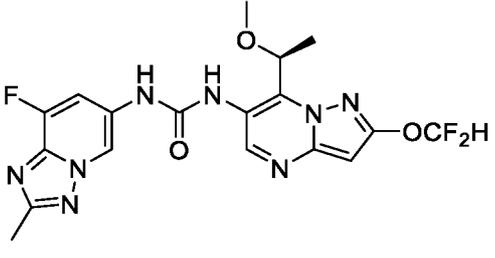
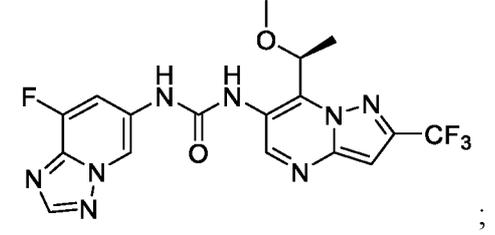
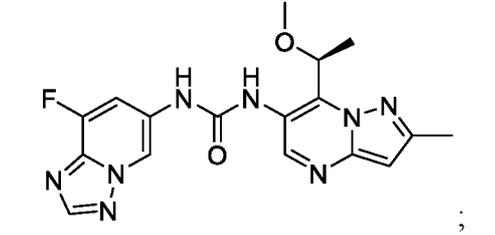
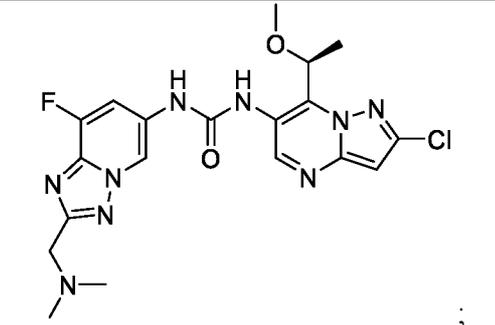
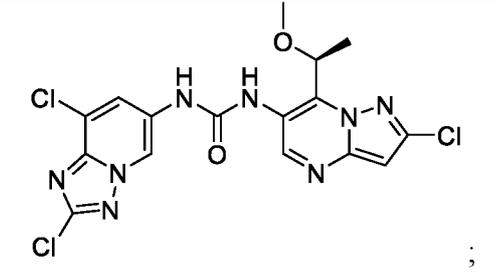
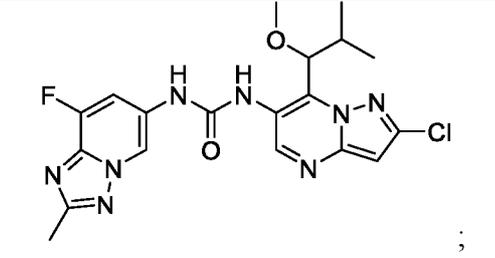
В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение, выбранное из следующего:

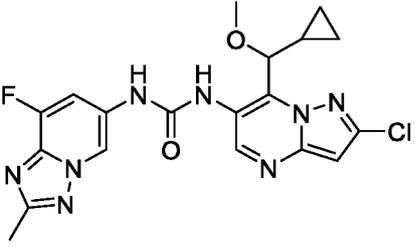
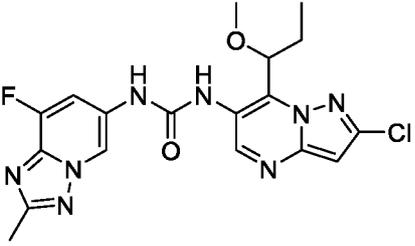
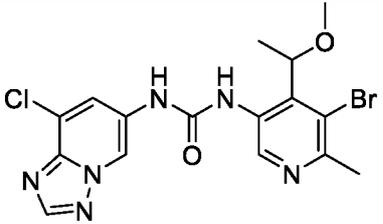
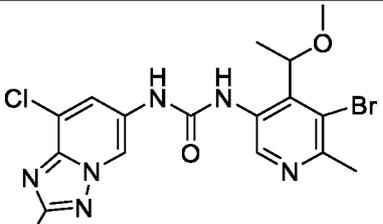
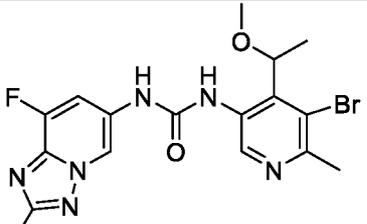
Пример	Структура
1	 ;
2	 ;
3	 ;
4	 ;
5	 ;
6	 ;

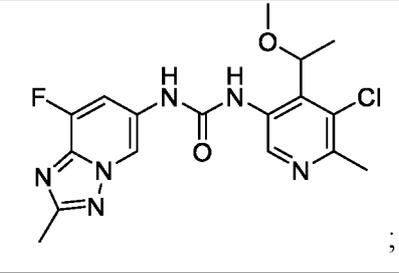
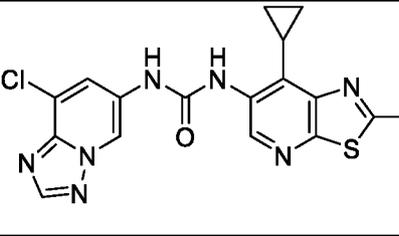
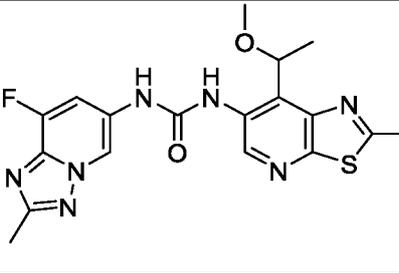
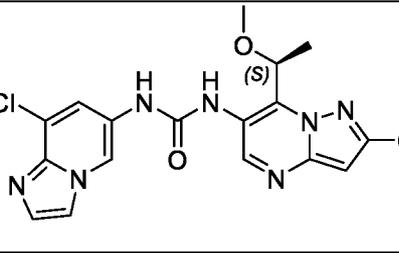
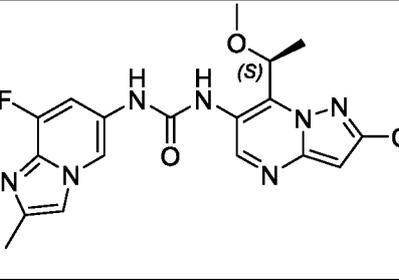
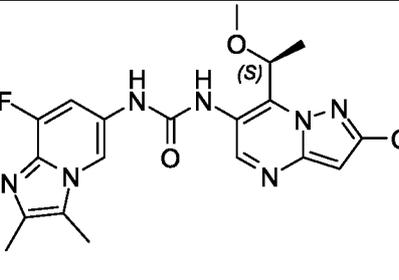
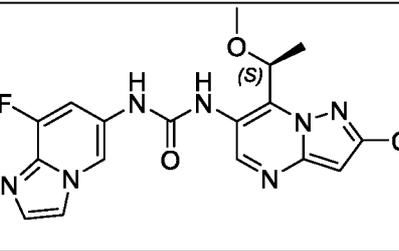
7	 <p style="text-align: right;">;</p>
8	 <p style="text-align: right;">;</p>
9	 <p style="text-align: right;">;</p>
10	 <p style="text-align: right;">;</p>
11	 <p style="text-align: right;">;</p>
12	 <p style="text-align: right;">;</p>

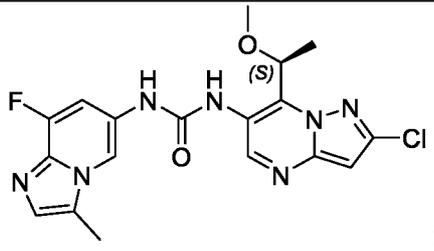
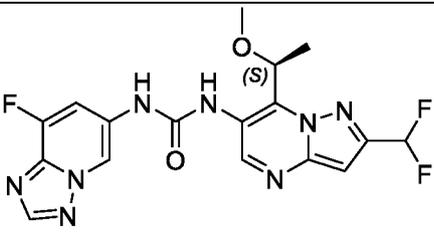
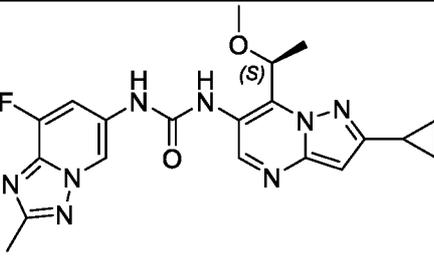
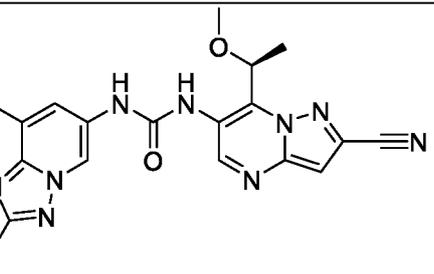
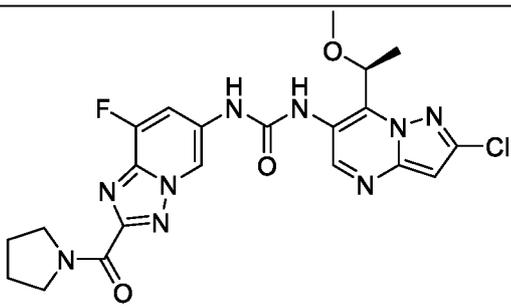
13	 ;
14	 ;
15	 ;
16	 ;
17	 ;
18	 ;
19	 ;

20	 ;
21	 ;
22	 ;
23	 ;
24	 ;
25	 ;

26	 ;
27	 ;
28	 ;
29	 ;
30	 ;
31	 ;
31a	Изомер-1 соединения 31;
31b	Изомер-2 соединения 31;

32	
32a	Изомер-1 соединения 32;
32b	Изомер-2 соединения 32;
33	
33a	Изомер-1 соединения 33;
33b	Изомер-2 соединения 33;
34	
34a	Изомер-1 соединения 34;
34b	Изомер-2 соединения 34;
35	
35a	Изомер-1 соединения 35;
35b	Изомер-2 соединения 35;
36	

37	 ;
38	 ;
39	 ;
40	 ;
41	 ;
42	 ;
43	 ;

44	
45	
46	
47	
48	

или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер.

#### Способ лечения

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер  
5 для применения в качестве лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.

- В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.
- В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования MALT-1 у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера.
- 10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного ингибированием MALT-1, у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера.
- 15 В одном варианте осуществления субъект страдает заболеванием или нарушением, зависимым от MALT-1.
- В одном варианте осуществления субъект страдает от рака.
- В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, зависимое от MALT-1, включает рак.
- 20 В одном варианте осуществления рак выбран из рака предстательной железы, рака головного мозга, рака молочной железы, колоректального рака, рака поджелудочной железы, рака яичника, рака легкого, рака шейки матки, рака печени, рака головы/шеи/горла, рака кожи, рака мочевого пузыря или гематологического рака. В одном варианте осуществления рак может включать опухоль или рак, связанный с
- 25 кроветворением. Опухоль может быть солидной. Опухоль, как правило, является злокачественной и может быть метастатической. В одном варианте осуществления опухоль представляет собой аденому, аденокарциному, бластому, карциному, десмоидную опухоль, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, эндокринную опухоль, герминогенную опухоль, лимфому, лейкоз, саркому, опухоль Вильмса, опухоль
- 30 легкого, опухоль толстой кишки, лимфоидную опухоль, опухоль молочной железы или меланому.
- В одном варианте осуществления бластома включает гепатобластому, глиобластому, нейробластому или ретинобластому. В одном варианте осуществления карцинома включает колоректальную карциному или гепатоцеллюлярную карциному, карциномы

или аденокарциному поджелудочной железы, предстательной железы, желудка, пищевода, шейки матки, головы и шеи. В одном варианте осуществления типы саркомы включают саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому или любую другую саркому мягких тканей. В одном варианте осуществления типы меланомы включают злокачественное лентиго, меланому типа злокачественного лентиго, поверхностную распространяющуюся меланому, акральную лентигинозную меланому, меланому слизистой оболочки, узловую меланому, полипоидную меланому, десмопластическую меланому, амеланотическую меланому, меланому мягких тканей, меланому с мелкими невусоподобными клетками, меланому с признаками невуса Шпиц и увеальную меланому. Типы лимфомы и лейкоза включают лейкоз/лимфому из Т-клеточных предшественников, острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, фолликулярную лимфому, диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфому, MALT-лимфому, лимфому Беркитта, фунгоидный микоз, периферическую Т-клеточную лимфому, узловую склерозирующую форму лимфомы Ходжкина, смешанноклеточный подтип лимфомы Ходжкина. Типы опухоли легкого включают опухоли при немелкоклеточном раке легкого (аденокарцинома, плоскоклеточная карцинома и крупноклеточная карцинома) и мелкоклеточную карциному легкого.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, опосредованное MALT-1, представляет собой рак, выбранный из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления настоящего изобретения рак выбран из В-клеточных злокачественных новообразований, таких как В-клеточная лимфома, например, диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) и лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), и лейкозы, например, хронический лимфатический лейкоз (CLL).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, зависимое от MALT-1, включает рак. В одном варианте осуществления настоящего изобретения рак выбран из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного или немелкоклеточного рака легкого. В одном варианте осуществления настоящего изобретения рак выбран из В-клеточных злокачественных новообразований, таких как В-клеточная лимфома, например,

диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL) и лимфома из клеток мантийной зоны (MCL), и лейкозы, например, хронический лимфатический лейкоз (CLL).

В определенном дополнительном варианте осуществления заболевание или нарушение, зависимое от MALT-1, представляет собой рак мочевого пузыря, рак толстой кишки, гепатоцеллюлярный рак, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, В-клеточную лимфому, например, диффузную В-крупноклеточную лимфому (DLBCL), лимфому из клеток мантийной зоны (MCL), и лейкозы, например, хронический лимфатический лейкоз (CLL).

В определенном дополнительном варианте осуществления заболевания или нарушения, опосредованные ингибированием MALT-1, представляют собой диффузную В-крупноклеточную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, фолликулярную лимфому и лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистыми оболочками, ревматоидный артрит, псориаз, язвенный колит, болезнь Крона, системную красную волчанку, астму и хроническую обструктивную болезнь легких.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного ингибированием MALT-1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения рака, который опосредован ингибированием MALT-1.

В одном варианте осуществления рак выбран из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной лимфомы), лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

#### Фармацевтические композиции

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, описанные в данном

документе, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество (такое как фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель). Предпочтительно фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Соединения, описанные в  
5 фармацевтически приемлемой соли или стереоизомера. Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть ассоциированы с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом (таким как носитель или разбавитель) или могут быть разбавлены носителем или заключены в носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумаги или другого контейнера.

10 В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), для применения в ингибировании MALT-1 у субъекта.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его  
15 фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в качестве лекарственного препарата.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в  
20 изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, зависящего от MALT-1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, для применения в  
25 лечении или предупреждении заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, опосредованное ингибированием MALT-1, выбрано из диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной  
30 волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, зависящее от MALT-1, описано в данном документе.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и настойки. В дополнение к активным соединениям жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизующие средства и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей композиции для перорального применения также могут содержать вспомогательные средства, такие как смачивающие средства, эмульгирующие и суспендирующие средства, подсластители, вкусовые и ароматизирующие средства.

Инъекционные препараты, например, стерильные инъекционные водные или маслянистые суспензии, могут быть составлены согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред-носителей и растворителей, которые могут быть использованы, предусмотрены вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используются стерильные нелетучие масла. Для данной цели может быть использовано любое нейтральное нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении препаратов для инъекций используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Чтобы продлить эффект лекарственного средства, часто требуется замедлить абсорбцию лекарственного средства при подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с плохой растворимостью в воде. В таком случае скорость абсорбции лекарственного средства зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченная абсорбция парентерально вводимой формы лекарственного

средства достигается путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляной среде-носителе.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений из данной заявки с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторий, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, плавятся в полости прямой кишки или влагалища и высвобождают активное соединение.

10 Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т. п.

Активные соединения также могут быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими вспомогательными веществами, как отмечено выше. Твердые лекарственные формы, представляющие собой таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия, покрытия с контролируемым высвобождением и другие покрытия, широко известные в области составления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано с по меньшей мере одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, согласно устоявшейся практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, включая без ограничения смазывающие вещества для таблетирования и другие добавки для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные средства.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения из данной заявки включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингаляционные средства или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Офтальмологические составы, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем данной заявки.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, в дополнение к активному соединению из данного описания, вспомогательные вещества, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, в дополнение к соединениям из данной заявки, вспомогательные вещества, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или распределения соединения в соответствующей среде. Усилители абсорбции также могут быть использованы для повышения скорости прохождения соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем использования мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Введение раскрытых соединений и фармацевтических композиций может быть осуществлено любым способом введения терапевтических средств. Эти способы включают системное или локальное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, внутривенный, трансдермальный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный способы введения.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые соединения или фармацевтические композиции могут быть в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные препараты, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с модифицированным высвобождением, настойки, тинктуры, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии и т. п., иногда в единичных дозах и в соответствии с традиционной фармацевтической практикой. Подобным образом их также можно вводить внутривенно (как путем болюсного введения, так и путем инфузии), внутривенно, подкожно или внутримышечно, а также во всех формах, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие одно или несколько соединений по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как без ограничения а)

разбавитель, например, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, масло подсолнечника, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как EPA или DHA, или их сложные эфиры, или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; b) смазывающее средство, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; c) связующее средство, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, например, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль или шипучие смеси; e) абсорбент, красящее вещество, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, лабразол, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие, особенно инъекционные, композиции могут, например, быть получены путем растворения, диспергирования и т. п. Например, одно или несколько раскрытых соединений растворяют или смешивают с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, солевой раствор, водная декстроза, глицерин, этанол и т. п., с образованием таким образом инъекционного изотонического раствора или суспензии. Белки, такие как альбумин, частицы хиломикроннов или сывороточные белки, могут быть использованы для солюбилизации раскрытых соединений.

Одно или несколько раскрытых соединений или композиций могут быть доставлены путем парентерального введения. Парентеральное инъекционное введение, как правило, применяют для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Инъекционные препараты могут быть получены в традиционных формах: либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы либо одновременно, либо до, либо после, в комбинации с другими противораковыми средствами, например, иммуномодулирующими средствами, антипролиферативными средствами или химиотерапевтическими средствами или с вспомогательными средствами в терапии рака, например, иммуносупрессивными или противовоспалительными средствами.

5  
10  
15  
20  
25  
30

Подразумевается, что термины "совместное введение" или "комбинированное введение" или т. п., используемые в данном документе, охватывают введение выбранных терапевтических средств одному пациенту и включают схемы лечения, при которых средства не обязательно вводятся одним и тем же путем введения или в одно и то же время.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую средство, блокирующее MALT-1, и одно или несколько противораковых средств, где средство, блокирующее MALT-1, представлено соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединением, солью, стереоизомером, таутомером или композицией, описанными в данном документе.

В одном варианте осуществления противораковые средства, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, могут включать без ограничения ингибиторы ВТК (тирозинкиназа Брутона), такие как ибрутиниб, ингибиторы SYK (такие как фостаматиниб, энтосплетиниб, цердулатиниб), ингибиторы РКС (такие как рубоксистаурин, тамоксифен), ингибиторы пути PI3K (такие как апитолисиб, гедатолисиб, бупарлисиб, копанлисиб, дувелисиб, пиктилисиб, таселисиб), ингибиторы семейства BCL (такие как облимерсен, навитоклакс, венетоклакс), ингибиторы JAK (такие как барицитиниб, тофацитиниб и упадацитиниб), ингибиторы киназы PIM, ритуксимаб или другие антитела, связывающие В-клеточные антигены, а также средства для перенаправления иммунных клеток (например, блинатумомаб или Т-клетки с CAR) и иммуномодулирующие средства, такие как даратумумаб, антитела к PD-1 и антитела к PD-L1.

В одном варианте осуществления в данном документе предусмотрены способы комбинированной терапии соединением формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединением, солью, стереоизомером, таутомером или композицией, как раскрыто в данном документе, с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, терапевтическими антителами и/или лучевой терапией, например, для обеспечения синергетического или аддитивного терапевтического эффекта для лечения

заболеваний, нарушений и состояний, таких как рак. В одном варианте осуществления химиотерапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из ингибиторов митоза, алкилирующих средств, антиметаболитов, интеркалирующих антибиотиков, ингибиторов факторов роста, ингибиторов клеточного цикла, ферментов, ингибиторов топоизомеразы, модификаторов биологического ответа, антигормонов, ингибиторов ангиогенеза и антиандрогенов.

Например, дополнительное терапевтическое средство может предусматривать алкилирующее средство, такое как хлорамбуцил, циклофосфамид, цисплатин; ингибитор митоза, такой как доцетаксел или паклитаксел; антиметаболит, такой как 5-фторурацил, цитарабин, метотрексат или пеметрексед; противоопухолевый антибиотик, такой как даунорубицин или доксорубицин; кортикостероид, такой как преднизон или метилпреднизон; ингибитор BCL-2, такой как венетоклак; или иммунотерапевтическое соединение, такое как ниволумаб, пембролизумаб, пидолизумаб, авелумаб, BMS 936559 или MPDL3280A или их комбинацию. В одном варианте осуществления иммунотерапевтическое соединение предусматривает Т-клетки с химерным антигенным рецептором (Т-клетки с CAR).

В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой доцетаксел, венетоклак или средство гормональной терапии, такое как фулвестрант. Доцетаксел представляет собой тип химиотерапевтического средства, известного как средство против образования микротрубочек. Доцетаксел применяют для лечения различных видов рака, таких как метастатический рак предстательной железы. Средство лечения, представляющее собой доцетаксел, часто вводят внутривенно, и оно часто включает премедикацию кортикостероидом, таким как преднизон. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой венетоклак, который представляет собой ингибитор BCL-2, который способен индуцировать апоптоз в раковых клетках. Венетоклак, как правило, вводят перорально.

В некотором варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими химиотерапевтическими средствами, такими как эрлотиниб, бортезомиб, дисульфирам, галлат эпигаллокатехина, салиноспирамид А, карфилзомиб, 17-AAG (гелданамицин), радицикол, лактатдегидрогеназа А (LDH-A), фулвестрант, сунитиниб, летрозол, мезилат иматиниба, оксалиплатин, 5-FU (5-фторурацил), рапамицин, лапатиниб, лонафарниб, сорафениб, гефитиниб, антиметаболитами, такими как метотрексат; таксоидами,

например, паклитакселом, ABRAXANE® (без кремофора), составами на основе паклитаксела и доцетаксела/доксетаксела, разработанными с применением наночастиц альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Ill.); хлорамбуцилом; гемцитабином; 6-тиогуанином; меркаптопурином; аналогами платины, такими как

5 цисплатин и карбоплатин; ретиноидами, такими как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемыми солями, кислотами и производными любого из вышеперечисленного.

В некотором варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто

10 в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими дополнительными фармацевтическими средствами, такими как химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммуносупрессанты, иммуноонкологические средства, ингибиторы метаболических ферментов, ингибиторы хемокиновых рецепторов и ингибиторы фосфатаз, а также средства таргетной терапии для

15 лечения заболеваний, нарушений или состояний, таких как рак.

В некотором варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто

в данном документе, могут быть использованы в комбинированной терапии с одним или несколькими ингибиторами киназ для лечения рака. Иллюстративные ингибиторы киназ

20 включают иматиниб, барицитиниб, гефитиниб, эрлотиниб, сорафениб, дазатиниб, сунитиниб, лапатиниб, нилотиниб, пирфенидон, пазопаниб, кризотиниб, вемурафениб, вандетаниб, руксолитиниб, акситиниб, бозутиниб, регорафениб, тофацитиниб, кабозантиниб, понатиниб, траметиниб, дабрафениб, афатиниб, ибрутиниб, церитиниб, иделалисиб, нинтеданиб, палбоциклиб, ленватиниб, кобиметиниб, абемациклиб,

25 акалабрутиниб, алектиниб, биниметиниб, бригаиниб, энкорафениб, эрдафитиниб, эверолимус, фостаматиниб, гилтериниб, ларотректиниб, лорлатиниб, нетарсудил, осимертиниб, пемигатиниб, пексидартиниб, рибоциклиб, темсиролимус, XL-102, XL-092, XL-147, XL-765, XL-499 и XL-880.

В некотором варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто

30 в данном документе, могут быть использованы в комбинации с ингибитором HSP90 (например, XL888), модуляторами X-рецепторов печени (LXR), модуляторами связанного с ретиноидами орфанного рецептора гамма (ROR $\gamma$ ), ингибиторами контрольных точек, такими как ингибитор СК1 или ингибитор СК1 $\alpha$ , ингибитор пути Wnt (например, SST-

215) или ингибитор минералокортикоидных рецепторов, (например, эсаксеренон), или ингибиторами поли-ADP-рибозополимеразы (PARP), такими как олапариб, рупапариб, нирапариб, талазопариб, для лечения рака.

- В некотором варианте осуществления для лечения рака соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть использованы в комбинации с одним или несколькими ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, например, ингибиторами PD-1 или ингибиторами PD-L1, например, моноклональным антителом к PD-1 или моноклональным антителом к PD-L1, например, ниволумабом (опдиво), пембролизумабом (китруда, МК-3475), атезолизумабом, авелумабом, цемиплимабом, спартализумабом, камрелизумабом, цетрелимабом, торипалимабом, синтилимабом, AB122, JTX-4014, BGB-108, BCD-100, BAT1306, LZM009, AK105, HLX10 и TSR-042, AMP-224, AMP- 514, PDR001, дурвалумабом, пидилизумабом (Imfinzi®, CT-011), CK-301, BMS 936559 и MPDL3280A. В некотором варианте осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, PDR001, MGA012, PDR001, AB122 или AMP-224. В некотором варианте осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некотором варианте осуществления антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некотором варианте осуществления антитело к PD1 представляет собой ниволумаб.
- В некотором варианте осуществления для лечения рака соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут использоваться в комбинации с одним или несколькими ингибиторами PD-L1. Антитела, которые связываются с PD-L1 человека, включают атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, тислелизумаб, BMS-935559, MEDI4736, FAZ053, KN035, CS1001, CBT-502, A167, STI-A101, CK-301, BGB-A333, MSB-2311, HLX20, KN035 и LY3300054. В некотором варианте осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A или MSB0010718C. В некотором варианте осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб.
- В некотором варианте осуществления для лечения рака соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут использоваться в комбинации с одним или несколькими ингибиторами CTLA-4, например, антителом к CTLA-4, например, ипилимумабом (ервой), тремелимумабом и AGEN1884; и ингибиторами

фосфатидилсерина, например, бавитуксимабом (PGN401); антителами к цитокинам (IL-10, TGF-b и т. п.); другими противораковыми средствами, такими как цемиплимаб. В некотором варианте осуществления ингибитор молекулы контрольной точки иммунного ответа представляет собой ингибитор PD-L1 и CTLA-4, например, биспецифическое антитело к PD-L1/CTLA-4 или биспецифическое антитело к PD-1/CTLA-4. Биспецифические антитела, которые связываются с PD-L1 и CTLA-4, включают АК104.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение предусматривает композицию, содержащую соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композицию, как раскрыто в данном документе, в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем. Соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут вводиться в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими средствами (предпочтительно одним или двумя, более предпочтительно одним): (1) для дополнения и/или повышения эффективности предупреждения и/или терапевтической эффективности предупреждающего и/или терапевтического лекарственного эффекта соединения по настоящему изобретению, (2) для модуляции фармакодинамики, улучшения абсорбции или снижения дозы предупреждающего и/или терапевтического соединения по настоящему изобретению и/или (3) для снижения степени проявления или облегчения побочных эффектов предупреждающего и/или терапевтического соединения по настоящему изобретению. Используемая в данном документе фраза "совместное введение" относится к любой форме введения двух или более разных терапевтических соединений, при которой второе соединение вводится тогда, когда ранее введенное терапевтическое соединение все еще является эффективным в организме (например, два соединения являются одновременно эффективными у пациента, что может включать синергетические эффекты двух соединений).

Например, различные терапевтические соединения могут быть введены либо в одном и том же составе, либо в отдельном составе, одновременно, последовательно или раздельно. В одном варианте осуществления различные терапевтические соединения могут быть введены с разницей в один час, 12 часов, 24 часа, 36 часов, 48 часов, 72 часа или неделю. Таким образом, индивидуум, который получает такое лечение, может получить пользу от комбинированного эффекта различных терапевтических соединений. Соответствующие соединения могут быть введены одним и тем же или разными путями и одним и тем же

или разными способами. В одном варианте осуществления другие терапевтические соединения могут быть введены в течение одного часа, 12 часов, 24 часов, 36 часов, 48 часов, 72 часов или недели до или после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединения, соли, стереоизомера, таутомера или композиции, как раскрыто в данном документе. В одном варианте осуществления другие терапевтические соединения могут быть введены в течение 0,5-24 часов до или после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединения, соли, стереоизомера, таутомера или композиции, как раскрыто в данном документе. В одном варианте осуществления другие терапевтические соединения могут быть введены в течение 0,5-72 часов до или после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединения, соли, стереоизомера, таутомера или композиции, как раскрыто в данном документе. В одном варианте осуществления другие терапевтические соединения могут быть введены в течение 2 часов до или после введения соединения формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединения, соли, стереоизомера, таутомера или композиции, как раскрыто в данном документе.

Сопутствующий лекарственный препарат, содержащий соединение по настоящему изобретению, и другое лекарственное средство могут быть введены в виде комбинированного препарата, в котором оба компонента содержатся в одном составе, или могут быть введены в виде отдельных составов. Введение отдельных составов включает одновременное введение или введение составов с некоторыми временными интервалами. В случае введения с некоторыми временными интервалами сначала может быть введено соединение по настоящему изобретению с последующим введением другого лекарственного средства, или сначала может быть введено другое лекарственное средство, а затем соединение по настоящему изобретению при условии, что два соединения являются одновременно активными у пациента по меньшей мере некоторое время в течение совместной терапии. Способ введения соответствующих лекарственных средств может быть осуществлен одним и тем же или разными путями и одним и тем же или разными способами.

Дозировка другого лекарственного средства может быть корректно выбрана на основе дозировки, которую применяли в клинических условиях, или может представлять собой уменьшенную дозировку, которая является эффективной при введении в комбинации с соединением по настоящему изобретению. Сложное соотношение соединения по настоящему изобретению и другого лекарственного средства может быть корректно выбрано в соответствии с возрастом и весом субъекта, подлежащего введению, способом

5 введения, временем введения, нарушением, подлежащим лечению, симптомом и их комбинацией. Например, другое лекарственное средство может применяться в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 100 частей по массе в расчете на 1 часть по массе соединения по настоящему изобретению. Другое лекарственное средство может представлять собой комбинацию двух или более видов произвольных лекарственных средств в соответствующем соотношении. Другое лекарственное средство, которое дополняет и/или повышает эффективность предупреждения и/или терапевтическую эффективность соединения по настоящему изобретению, включает не только те, которые уже были открыты, но и те, которые будут открыты в будущем на основе вышеуказанного механизма.

10 В одном варианте осуществления настоящее соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, его соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть введены совместно с нехимическими способами лечения рака. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть введены совместно с нехимическими способами лечения рака. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть введены совместно с лучевой терапией. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), (IE), (IF) или (IG) или соединение, соль, стереоизомер, таутомер или композиция, как раскрыто в данном документе, могут быть введены совместно с хирургическим вмешательством, с термоабляцией, с фокусированной ультразвуковой терапией, с криотерапией или с любой их комбинацией.

## 25 ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют те же значения, которые обычно понимаются специалистом в области техники, к которой относится объект настоящего изобретения. При использовании в описании и прилагаемой формуле изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют значение, указанное с целью облегчения понимания настоящего изобретения.

30 Формы единственного числа охватывают ссылки на множественное число, если в контексте явно не указано иное.

Используемые в данном документе термины "необязательный" или "необязательно" означают, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может произойти или

не произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит, а также случаи, когда оно не происходит. Другими словами, "необязательно замещенный" относится к событию или обстоятельству, при которых заместитель присутствует, а также к событию или обстоятельству, при которых заместитель отсутствует. Например, "необязательно замещенный алкил" относится к событию или обстоятельству, при которых указанный алкил может быть замещен, а также к событию или обстоятельству, при которых алкил не замещен. Термин "необязательно замещенный алкил" также может называться "незамещенной или замещенной алкильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

10 Термин "замещенный" относится к фрагментам, содержащим заместитель(заместители), замещающий(замещающие) водород при одном или нескольких атомах углерода остова. Следует понимать, что "замещение" или "замещенный с помощью" включает неявное условие того, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к получению стабильного соединения, например, которое не подвергается самопроизвольной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминация и т. п. Предполагается, что используемый в данном документе термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимый(допустимые) заместитель(заместители) включает(включают) ациклический(ациклические) и

20 циклический(циклические), разветвленный(разветвленные) и неразветвленный(неразветвленные), карбоциклический(карбоциклические) и гетероциклический(гетероциклические), ароматический(ароматические) и неароматический(неароматические) заместитель(заместители) органических соединений. Допустимый(допустимые) заместитель(заместители) может(могут) присутствовать в

25 количестве одного или нескольких и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего изобретения гетероатомы, такие как азот, могут содержать заместитель(заместители), представляющий(представляющие) собой водород, и/или любой(любые) допустимый(допустимые) заместитель(заместители) органических соединений, описанных в данном документе, которые соответствуют

30 значениям валентности гетероатомов. Если не указано иное, заместитель(заместители) может(могут) включать любой(любые) заместитель(заместители), описанный(описанные) в данном документе, например, галоген, гидроксил, карбонил (такой как карбоксил, алкоксикарбонил, формил или ацил), тиокарбонил (такой как сложный тиоэфир, тиоацетат или тиоформиат), алкоксил, оксо, фосфорил, фосфат, фосфонат, фосфинат, амино, амидо,

амидин, имин, циано, нитро, азидо, сульфгидрил, алкилтио, сульфат, сульфонат, сульфоамид, сульфоамидо, сульфонил, гетероарил, гетероциклоалкил, аралкил или ароматический или гетероароматический фрагмент. Специалистам в данной области техники будет понятно, что сам(сами) заместитель(заместители) может(могут) быть при необходимости замещен(замещены).

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к насыщенным алифатическим группам, в том числе без ограничения C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>алкильным группам с прямой цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>алкильным группам с разветвленной цепью. Предпочтительно "алкильная" группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильным группам с прямой цепью или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>алкильным группам с разветвленной цепью. В одном варианте осуществления "алкильная" группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкильным группам. В другом варианте осуществления "алкильная" группа относится к C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкильным группам. Примеры "алкила" включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 1-гептил, 2-гептил, 3-гептил, 4-гептил, 1-октил, 2-октил, 3-октил и 4-октил. "Алкильная" группа может быть необязательно замещенной. В одном варианте осуществления термин "необязательно замещенный алкил" также может называться "незамещенной или замещенной алкильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

Используемый в данном документе термин "алкиламино" относится к аминогруппе, замещенной одной или двумя алкильными группами, где алкильная группа определена выше. В одном варианте осуществления "алкиламино" относится к (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкиламиногруппам. Примеры "алкиламино" включают без ограничения -NH(CH<sub>3</sub>), -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) и -NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

Используемый в данном документе термин "галогено" или "галоген" отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает фтор, хлор, бром или йод. Используемый в данном документе термин "галогеналкил" относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена, где галоген и алкильные группы определены выше. В одном варианте осуществления галогеналкил предусматривает галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и предпочтительно галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил. Примеры "галогеналкила" включают без ограничения фторметил, дифторметил, хлорметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает насыщенное циклическое C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-

углеводородное кольцо. Циклоалкил может представлять собой одиночное кольцо или полициклическое кольцо, которое, как правило, содержит 3-8 атомов углерода кольца. Примеры циклоалкилов с одиночным кольцом включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и т. п. В качестве альтернативы циклоалкил может быть полициклическим или содержать более одного кольца. Примеры полициклических циклоалкилов включают соединенные мостиковой связью, конденсированные и спироциклические карбоциклилы и т. п. В одном варианте осуществления циклоалкил относится к (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкилу. Циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, где заместитель описан в данном документе. В одном варианте осуществления термин "необязательно замещенный циклоалкил" также может называться "незамещенной или замещенной циклоалкильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

Используемый в данном документе термин "арил" представляет собой обязательно замещенную моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую углеводородную кольцевую систему с приблизительно 6-14 атомами углерода. В одном варианте осуществления "арил" относится к C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>арильной группе. Примеры C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>арильной группы включают без ограничения фенил, нафтил, бифенил, антрил, флуоренил, инданил, бифениленил и аценафтил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими подходящими группами. Термин "необязательно замещенный арил" также может называться "незамещенной или замещенной арильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

Используемый в данном документе термин "гетероциклил" или "гетероциклический" отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) включает как "гетероциклоалкильные", так и "гетероарильные" группы, которые описаны в данном документе.

Используемый в данном документе термин "гетероциклоалкил" относится к неароматической, насыщенной или частично насыщенной, мостиковой бициклической, спироциклической, моноциклической или полициклической 3-15-членной кольцевой системе, если конкретно не указан размер кольца, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NH, причем остальные атомы кольца независимо выбраны из группы, состоящей из углерода, кислорода, азота и серы. Термин "гетероциклоалкил" также относится к мостиковой бициклической

кольцевой системе, содержащей по меньшей мере один гетероатом или гетерогруппу, выбранные из O, N, S, S(O), S(O)<sub>2</sub> и NH. Примеры "гетероциклоалкила" включают без ограничения азетидинил, оксетанил, имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, дигидропиридинил, 5 пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,4-диоксанил, диоксидотиоморфолинил, оксапиперазинил, оксапиперидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидротиофенил, дигидропиранил, индолинил, индолинилметил, изоиндолинил, оксоизоиндолинил, диоксоизоиндолинил, азабициклооктанил, диазабициклооктанил, азоцинил, хроманил, изохроманил, ксантенил и 2-окса-6- 10 азаспиро[3.3]гептанил. Присоединение гетероциклоалкильного заместителя может происходить либо посредством атома углерода, либо посредством гетероатома. Гетероциклоалкильная группа может быть необязательно замещена одной или несколькими подходящими группами из одной или нескольких вышеуказанных групп. Предпочтительно "гетероциклоалкил" относится к 5-10-членному кольцу (если конкретно 15 не указан размер кольца). Более предпочтительно "гетероциклоалкил" относится к 5-6-членному кольцу (если конкретно не указан размер кольца). Примеры гетероциклоалкильной группы включают без ограничения имидазолидинил, пирролидинил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, морфолинил и тиоморфолинил. Все 20 гетероциклоалкилы необязательно замещены одной или несколькими вышеуказанными группами. В одном варианте осуществления термин "необязательно замещенный гетероциклоалкил" также может называться "незамещенной или замещенной гетероциклоалкильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

25 Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к полностью ненасыщенной кольцевой системе, содержащей в общей сложности 5-20 атомов кольца, если конкретно не указан размер кольца. По меньшей мере один из атомов кольца представляет собой гетероатом (т. е. O, N или S), причем остальные атомы/группы кольца независимо выбраны из C, N, O и S. Гетероарил может представлять собой одно кольцо 30 (моноциклическое) или несколько колец (бициклических, трициклических или полициклических), конденсированных вместе или связанных ковалентно. Предпочтительно "гетероарил" представляет собой 5-10-членное кольцо, если конкретно не указан размер кольца. Более предпочтительно "гетероарил" представляет собой 5-6-членное кольцо, если конкретно не указан размер кольца. Кольца могут содержать 1-4

дополнительных гетероатомов, выбранных из N, O и S, где атом N необязательно является кватернизированным. Любое подходящее положение в кольце гетероарильного фрагмента может быть ковалентно связано с определенной химической структурой. Примеры "гетероарила" включают без ограничения фуранил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, циннолинил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, 1H-тетразолил, оксадиазолил, триазолил, пиридил (пиридинил), 3-фторпиридил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензофуранил, бензотиенил, бензотриазинил, фталазинил, тиантрен, дибензофуранил, дибензотиенил, бензимидазолил, индолил, изоиндолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил, пуринил, птеридинил, 9H-карбазолил,  $\alpha$ -карболинил, индолизинил, бензоизотиазолил, бензоксазолил, пирролопиридил, пуринил, бензотиадиазолил, бензооксадиазолил, бензотриазолил, бензотриадиазолил, карбазолил, дибензотиенил, акридинил и т. п. Гетероарильная группа может быть необязательно дополнительно замещенной. В одном варианте осуществления термин "необязательно замещенный гетероарил" также может называться "незамещенной или замещенной гетероарильной" группой, где заместитель(заместители) указан(указаны) в данном документе.

В одном варианте осуществления гетероарил (например, пиридин или пиридил) может быть необязательно замещен оксо с образованием соответствующего пиридин-N-оксида или пиридил-N-оксида.

Используемый в данном документе термин "амино" относится к группе  $-\text{NH}_2$ .

Используемый в данном документе термин "гидрокси" отдельно или в комбинации с другим(другими) термином(терминами) означает  $-\text{OH}$ .

Используемый в данном документе термин "оксо" относится к группе  $=\text{O}$ .

Используемый в данном документе термин "алкокси" относится к группе -O-алкил, где алкильные группы определены выше. Иллюстративная  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{10}$ алкоксигруппа включает без ограничения метокси, этокси, н-пропокси, н-бутокси или трет-бутокси. В одном варианте осуществления "алкоксигруппа" относится к  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксигруппам. В другом варианте осуществления "алкоксигруппа" относится к  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкоксигруппам. Алкоксигруппа может быть необязательно замещена одной или несколькими подходящими группами. В некоторых вариантах осуществления алкоксигруппа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, где заместители описаны в данном документе.

Используемый в данном документе термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими алкоксигруппами, где алкильные группы и алкоксигруппы определены выше. В одном варианте осуществления алкоксиалкил представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил и предпочтительно (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил. Иллюстративная алкоксиалкильная группа включает без ограничения метоксиметил, этоксиметил и этоксиэтил. В одном варианте осуществления точка присоединения "алкоксиалкильной" группы к остальной части фрагмента представляет собой алкильную группу.

Используемый в данном документе термин "галогеналкокси" относится к алкоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами галогена (т. е. галоген-C<sub>1-8</sub>алкокси). В одном варианте осуществления "галогеналкокси" относится к галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси. Примеры "галогеналкокси" включают без ограничения фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси, пентахлорэтокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметокси и 1-бромэтокси.

Термин "гетероатом", используемый в данном документе, относится к атому серы, азота или кислорода.

Используемый в данном документе термин "содержит" или "содержащий" обычно используется в значении слова "включать", то есть допускать наличие одного или нескольких признаков или компонентов.

Используемый в данном документе термин "соединение(соединения)" означает соединение(соединения), раскрытое(раскрытые) в настоящем изобретении.

Используемый в данном документе термин "включающий", а также другие формы, такие как "включают", "включает" и "включенный", не являются ограничивающими.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который является непосредственным или опосредованным результатом комбинирования указанных ингредиентов в указанных количествах. Под "фармацевтически приемлемым" подразумевается, что носитель, разбавитель или вспомогательное вещество должны быть совместимы с другими ингредиентами состава и не вредны для его реципиента.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к композиции(композициям), содержащей(содержащим) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически

приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера; и фармацевтически приемлемый носитель, как описано в данном документе.

Термин "таутомер" относится к соединениям, в которых атомы водорода перемещены в другие части молекул, и вследствие этого перестроены химические связи между атомами молекул. Соединения по настоящему изобретению в свободной форме и их соли могут 5 существовать в нескольких таутомерных формах. Понятно, что все возможные существующие таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Например, пиридин или пиридил могут быть необязательно замещены оксо с образованием соответствующего пиридона или пиридонила и могут включать его таутомерную форму, такую как соответствующий гидроксипиридин или 10 гидроксипиридил, при условии, что указанная таутомерная форма может быть получена.

Фармацевтическая(фармацевтические) композиция(композиции) обычно содержит(содержат) от приблизительно 1% до 99%, например, от приблизительно 5% до 75% или от приблизительно 10% до приблизительно 30% по весу соединения формулы (I) 15 или (II) или его фармацевтически приемлемых солей. Количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в фармацевтической(фармацевтических) композиции(композициях) может находиться в диапазоне от приблизительно 1 мг до приблизительно 1000 мг, или от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 500 мг, или от приблизительно 5 мг до приблизительно 250 мг, или в любом диапазоне, попадающем в 20 более широкий диапазон от 1 мг до 1000 мг, или выше или ниже вышеупомянутого диапазона.

Используемый в данном документе "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает без ограничения любое вспомогательное средство, носитель, вспомогательное вещество, вещество, способствующее скольжению, 25 подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/красящее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующее средство, стабилизатор, изотоническое средство, растворитель, поверхностно-активное вещество или эмульгатор, которые были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США как 30 приемлемые для использования у людей или домашних животных.

Термин "вводить", "осуществление введения" или "введение", используемый в настоящем изобретении, относится либо к прямому введению одного или нескольких раскрытых соединений, либо фармацевтически приемлемой соли одного или нескольких раскрытых соединений, либо композиции, содержащей одно или несколько раскрытых соединений,

субъекту, или аналога соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

5 Термин "носитель", используемый в настоящем изобретении, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в перемещении или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

10 Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" и "лечение" относятся к способу облегчения или устранения заболевания и/или сопутствующих ему симптомов.

Используемые в данном документе термины "предупреждать", "предупреждающий" и "предупреждение" относятся к способу предупреждения возникновения заболевания и/или сопутствующих ему симптомов или недопущению приобретения заболевания субъектом.

Используемый в данном документе термин "субъект" относится к животному, предпочтительно млекопитающему и наиболее предпочтительно человеку.

Используемый в данном документе термин "терапевтически эффективное количество" 20 относится к количеству соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или его стереоизомера, или таутомера; или композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер, эффективно для получения требуемого терапевтического ответа у конкретного субъекта, страдающего заболеваниями или нарушением, опосредованными MALT-1, в частности к их применению при заболеваниях или нарушениях, ассоциированных с раком.

В частности, термин "терапевтически эффективное количество" включает количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера, которое при введении вызывает положительную модификацию или изменение в отношении заболевания или нарушения, подлежащего лечению, или 30 достаточное для эффективного предупреждения развития или облегчения в некоторой степени одного или нескольких симптомов, ассоциированных с заболеванием или нарушением, подвергаемым лечению у субъекта. Что касается терапевтического количества соединения, также в рамках здравого медицинского суждения может рассматриваться количество соединения, применяемого для лечения субъекта, которое

является достаточно низким, чтобы избежать нежелательных или тяжелых побочных эффектов. Терапевтически эффективное количество соединения или композиции будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как состояние субъекта, подлежащего лечению, степень тяжести состояния, подлежащего лечению или предупреждению, продолжительность лечения, характер сопутствующей терапии, возраст и физическое состояние потребителя, конкретное применяемое соединение или композиция, конкретный применяемый фармацевтически приемлемый носитель.

"Фармацевтически приемлемый" означает то, что является пригодным при получении фармацевтической композиции, которая как правило является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни с биологической, ни с иной точки зрения, и включает то, что является приемлемым для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения у человека.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к продукту, полученному в результате реакции соединения по настоящему изобретению с подходящими кислотой или основанием. В некоторых случаях лекарственный препарат может быть представлен в форме фармацевтически приемлемой соли. В некоторых случаях фармацевтически приемлемая соль может представлять собой соль, описанную в Berge et al, J. Pharm. Sci, 1977. В некоторых случаях фармацевтически приемлемые соли могут включать соли, полученные из минеральной органической кислоты или неорганического основания. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть получены из основного или кислотного фрагмента традиционными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем введения в реакцию форм свободной кислоты соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или т. п.) или путем введения в реакцию форм свободного основания соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты (такой как органические или неорганические кислоты). Такие реакции, как правило, проводят в воде, или в органическом растворителе, или в их смеси. Как правило, если это практически возможно, желательно применять

неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" под авторством Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Вайнхайм, Германия, 2002).

В одном варианте осуществления, если такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения (т. е. таких путей, как инъекция или имплантация, которые идут в обход транспорта или диффузии через эпителиальный барьер), то водный раствор является апирогенным или по сути апирогенным. Вспомогательные вещества могут быть выбраны, например, для достижения замедленного высвобождения средства или для селективного нацеливания на одну или несколько клеток, тканей или органов. Фармацевтическая композиция может быть представлена в единичной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула (в том числе вскрываемая капсула и желатиновая капсула), гранула, лиофильное вещество для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция или т. п. Композиция также может быть представлена в системе трансдермальной доставки, например, в кожном пластыре. Композиция также может быть представлена в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Термин "рак" используется на протяжении всего описания для обозначения патологического процесса, который приводит к образованию и росту ракового или злокачественного новообразования, т. е. аномальной ткани, которая растет за счет клеточной пролиферации, часто быстрее, чем обычно, и продолжает расти после прекращения стимуляции, которая инициировала новый рост. Злокачественные новообразования демонстрируют частичное или полное отсутствие структурной организации и функциональной координации с нормальной тканью и большинство из них проникают в окружающие ткани, метастазируют в несколько мест и, вероятно, рецидивируют после попытки удаления и приводят к смерти пациента, если не будет проведено адекватное лечение. Используемый в данном документе термин "неоплазия" применяется для описания всех раковых болезненных состояний и включает или охватывает патологический процесс, ассоциированный со злокачественными гематогенными, асцитическими и солидными опухолями. Иллюстративные виды рака, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, включают без ограничения следующее: сердце: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома;

голова и шея: плоскоклеточные карциномы головы и шеи, рак гортани и гипофарингеальный рак, рак полости носа и околоносовой пазухи, рак носоглотки, рак слюнной железы, рак ротовой полости и ротоглотки; легкое: бронхогенная карцинома (плоскоклеточная карцинома, недифференцированная мелкоклеточная карцинома, недифференцированная крупноклеточная карцинома, аденокарцинома, немелкоклеточный рак легкого), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома; толстая кишка: колоректальный рак, аденокарцинома, желудочно-кишечные стромальные опухоли, лимфома, карциноиды, синдром Тюрко; желудочно-кишечный тракт: рак желудка, аденокарцинома желудочно-пищеводного перехода, рак пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), рак желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), рак поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), рак тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), рак толстого кишечника (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); молочная железа: метастатический рак молочной железы, протоковая карцинома *in situ*, инвазивная протоковая карцинома, тубулярная карцинома, медуллярная карцинома, слизееобразующая карцинома, лобулярная карцинома *in situ*, трижды негативный рак молочной железы; мочеполовой тракт: рак почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома], лимфома, лейкоз, почечноклеточная карцинома), рак мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, переходноклеточная карцинома, аденокарцинома, уротелиальная карцинома), рак предстательной железы (аденокарцинома, саркома, кастрационно-резистентный рак предстательной железы), рак яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, интерстициальноклеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома), светлоклеточная карцинома, светлоклеточная почечноклеточная карцинома, несветлоклеточная почечноклеточная карцинома, папиллярная карцинома; печень: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; кость: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная лимфома (ретикулярноклеточная саркома), множественная миелома, злокачественная гигантоклеточная опухоль, хордома, остеохондрома (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоидная остеома

и гигантоклеточные опухоли; щитовидная железа: медуллярный рак щитовидной железы, дифференцированный рак щитовидной железы, папиллярный рак щитовидной железы, фолликулярный рак щитовидной железы, рак из клеток Гюртле и анапластический рак щитовидной железы; нервная система: рак черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остеит), рак мозговой оболочки (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), рак головного мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимомы, герминомы [пинеаломы], мультиформная глиобластома, олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга, менингиома, глиома, саркома); гинекологические: рак матки (рак эндометрия), рак шейки матки (карцинома шейки матки, предопухоловая дисплазия шейки матки), рак яичников (карцинома яичника [серозная цистаденокарцинома, муцинозная цистаденокарцинома, неклассифицируемая карцинома], гранулезотеклаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественная тератома), рак вульвы (плоскоклеточная карцинома, интраэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), рак влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома), рак фаллопиевых труб (карцинома); гематологические: рак крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; кожа: злокачественная меланома, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, саркома Капоши, родимые пятна, представляющие собой диспластические невусы, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; и надпочечники: нейробластома. Таким образом, термин "раковая клетка", представленный в данном документе, включает клетку, пораженную любым из вышеуказанных состояний.

Термин "стереоизомеры" относится к любым энантиомерам, диастереоизомерам или геометрическим изомерам соединения формулы (I) в тех случаях, когда они являются хиральными или когда они несут одну или несколько двойных связей. Когда соединения формулы (I) и родственных формул являются хиральными, они могут существовать в рацемической или в оптически активной форме. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все стереохимические изомерные формы, включая диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также *d*-изомеры и *l*-изомеры и их смеси. Отдельные стереоизомеры соединений могут быть получены синтетически из

- коммерчески доступных исходных материалов, которые содержат хиральные центры, или путем получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографическими методиками, прямым разделением энантиомеров на хиральных хроматографических колонках или любым другим подходящим способом, известным из уровня техники. Исходные соединения с конкретной стереохимией являются либо коммерчески доступными, либо могут быть получены и разделены посредством методик, известных из уровня техники. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде геометрических изомеров.
- 5 Настоящее изобретение включает все цис-, транс-, син-, анти-, entgegen- (E) и zusammen- (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси.
- Термин "энантиомеры" относится к паре стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Термин "энантиомер" относится к одному члену данной пары стереоизомеров. Термин "рацемический" относится к смеси пары энантиомеров в соотношении 1:1. Настоящее изобретение включает энантиомеры соединений, описанных в данном документе. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут быть в рацемической или энантиомерно чистой форме или любой другой форме с точки зрения стереохимии. В некотором варианте осуществления соединения представляют собой (R, S)-энантиомер.
- 15 Термин "диастереомеры" относится к ряду стереоизомеров, которые невозможно сделать совместимыми путем вращения вокруг одинарных связей. Например, диастереомерами считаются цис- и транс-двойные связи, эндо- и экзо-замещение в бициклических кольцевых системах, а также соединения, содержащие несколько стереогенных центров с различными относительными конфигурациями. Термин "диастереомер" относится к любому члену данного ряда соединений. В некоторых представленных примерах посредством синтетического пути может быть получен один диастереомер или смесь диастереомеров. Настоящее изобретение включает диастереомеры соединений, описанных в данном документе.
- 25 Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в качестве отдельного лекарственного средства или в качестве фармацевтической композиции, в которой соединение смешано с различными фармакологически приемлемыми вспомогательными веществами.
- 30

Соединения по настоящему изобретению, как правило, вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть получены с применением процедур, хорошо известных в области фармацевтики, и они содержат по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению. Фармацевтическая композиция в соответствии с настоящей патентной заявкой содержит одно или несколько соединений, описанных в данном документе, и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Обычно фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества одобрены регулирующими органами или, как правило, считаются безопасными для применения у человека или животных. Фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают без ограничения носители, разбавители, вещества, способствующие скольжению, и смазывающие средства, консерванты, буферные средства, хелатирующие средства, полимеры, гелеобразующие средства, загустители и растворители.

Фармацевтическая композиция может быть введена пероральным, парентеральным или ингаляционным путями. Примеры парентерального введения включают введение путем инъекции, чрескожное, чресслизистое, трансназальное и транспульмональное введение.

Примеры подходящих носителей включают без ограничения воду, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, арахисовое масло, оливковое масло, желатин, лактозу, сульфат кальция, сахарозу, декстрин, карбонат магния, сахар, амилозу, стеарат магния, тальк, агар, пектин, аравийскую камедь, стеариновую кислоту, низшие алкиловые эфиры целлюлозы, кремниевую кислоту, жирные кислоты, амины жирных кислот, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтилен.

Фармацевтическая композиция также может содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных средств, смачивающих средств, суспендирующих средств, консервантов, буферов, подсластителей, вкусоароматических средств, красящих веществ или любую комбинацию вышеперечисленного.

Фармацевтические композиции могут быть представлены в традиционных формах, например, в форме таблеток, капсул, растворов, суспензий, инъекционных растворов или продуктов для местного применения. Дополнительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть составлена таким образом, чтобы обеспечивать требуемый профиль высвобождения.

Введение соединений по настоящему изобретению в чистой форме или в подходящей фармацевтической композиции может быть осуществлено с применением любого из приемлемых путей введения фармацевтических композиций. Путь введения может

представлять собой любой путь, который эффективно транспортирует активное соединение в соответствии с настоящей патентной заявкой к подходящему или требуемому месту действия. Подходящие пути введения включают без ограничения пероральный, назальный, трансбуккальный, кожный, внутрикожный, трансдермальный, парентеральный, ректальный, подкожный, внутривенный, интрауретральный, внутримышечный или местный.

Твердые составы для перорального применения включают без ограничения таблетки, капсулы (мягкие или твердые желатиновые), драже (содержащие активный ингредиент в форме порошка или пеллеты), пастилки и таблетки для рассасывания.

10 Жидкие составы включают без ограничения сиропы, эмульсии и стерильные инъекционные жидкости, такие как суспензии или растворы.

Лекарственные формы соединений для местного применения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, порошки, растворы, глазные или ушные капли, пропитанные повязки и могут содержать подходящие традиционные добавки, такие как консерванты, растворители для облегчения проникновения лекарственного средства.

15 Фармацевтические композиции в соответствии с настоящей патентной заявкой могут быть получены посредством традиционных методик, известных в литературе.

Подходящие дозы соединений для применения в лечении заболевания или нарушения, описанного в данном документе, смогут определить специалисты в соответствующей области техники. Терапевтические дозы обычно определяют путем исследования с целью определения оптимальной дозы у людей на основании предварительных данных, полученных из исследований на животных. Дозы должны быть достаточными для достижения требуемой терапевтической пользы и не должны вызывать нежелательных побочных эффектов. Специалисты в данной области техники также могут эффективно применять и регулировать способ введения, лекарственные формы и подходящие фармацевтические вспомогательные вещества. Все изменения и модификации предусмотрены в пределах объема настоящей патентной заявки.

25 В соответствии с одним вариантом осуществления соединения по настоящему изобретению также могут содержать не встречающиеся в природе соотношения атомных изотопов для одного или более атомов, составляющих такие соединения. Например, настоящее изобретение также охватывает изотопно-меченные варианты настоящего изобретения, которые являются идентичными вариантам, указанным в данном документе, за исключением случаев, когда один или несколько атомов соединения заменены атомом, атомная масса или массовое число которого являются отличными от преобладающего

30

значения атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе для данного атома. Все изотопы любого конкретного указанного атома или элемента предусмотрены в пределах объема соединений по настоящему изобретению и их вариантов применения. Иллюстративные изотопы, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как  $^2\text{H}$  ("D"),  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены посредством следующих процедур, аналогичных раскрытым ниже в данном документе в схемах и/или в примерах, путем замены изотопно-меченного реагента изотопно-немеченным реагентом.

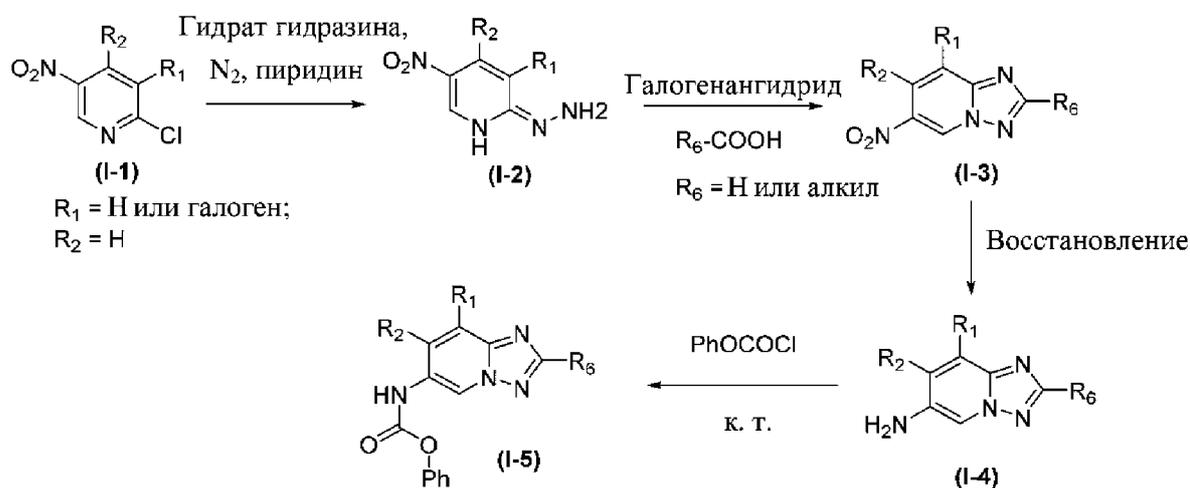
### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

**Следующие сокращения относятся соответственно к определениям, приведенным ниже:**

DMSO – диметилсульфоксид; DPPA – дифенилфосфорилазид; DIPEA – N,N-диизопропилэтиламин;  $\text{NaHCO}_3$  – бикарбонат натрия; EtOH – этанол; MeOH – метанол; THF – тетрагидрофуран;  $\text{SOCl}_2$  – тионилхлорид; LAH – алюмогидрид лития; NaH – гидрид натрия;  $\text{MnO}_2$  – диоксид марганца; IPA – изопропиловый спирт;  $\text{NaBH}_4$  – борогидрид натрия;  $\text{KO}^t\text{Bu}$  – трет-бутоксид калия; TFA – трифторуксусная кислота; TBSOTf – трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат; TBAI – йодид тетрабутиламмония;  $\text{K}_2\text{CO}_3$  – карбонат калия; EDCI – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; DMAP – 4-диметиламинопиридин;  $\text{PBr}_3$  – трибромид фосфора;  $\text{NH}_4\text{OAc}$  – ацетат аммония; TMSOTf – триметилсилилтрифторметансульфонат;  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  – дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II);  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  – карбонат цезия;  $\text{OsO}_4$  – тетраоксид осмия;  $\text{NaIO}_4$  – перйодат натрия;  $\text{CBr}_4$  – тетрабромид углерода;  $\text{PPh}_3$  – трифенилфосфин;  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  – трис(добензилиденацетон)дипалладий(0); dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен;  $\text{Zn}(\text{CN})_2$  – цианид цинка; CuI – йодид меди; DMEDA – N,N'-диметилэтилендиамин; HATU – гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида;  $\text{NH}_4\text{Cl}$  – хлорид аммония;  $\text{Al}_2\text{O}_3$  – оксид алюминия; Zn – цинк; NBS – N-бромсукцинимид; AIBN – азобисизобутиронитрил;  $\text{CCl}_4$  – тетрахлорид углерода; DME – диметоксиэтан;  $\text{P}(\text{Cy})_3$  – трициклогексилфосфин;  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  – ацетат палладия(II);  $\text{K}_3\text{PO}_4$  – трикалийфосфат; CDI – 1,1'-карбонилдиимидазол; KI – йодид калия; NaOEt – этоксид натрия;  $(\text{Boc})_2\text{O}$  – ди-трет-бутилдикарбонат; MeI – метилйодид; Sphos – дициклогексил(2',6'-диметокси[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфан; диоксан.HCl – соляная кислота в диоксане;  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  – сульфат натрия;  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  – карбонат

натрия;  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  – тиосульфат натрия;  $\text{H}_2\text{O}$  – вода; br – широкий; Å – ангстрем; °C – градус Цельсия; конц. – концентрированный;  $\text{CHCl}_3$  – хлороформ;  $\text{CDCl}_3$ //хлороформ-d – дейтерированный хлороформ;  $\text{DMSO-d}_6$  – дейтерированный диметилсульфоксид;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  – DCM – дихлорметан; DMF – *N,N*-диметилформамид;  $\text{Et}_2\text{O}$  – диэтиловый эфир; г – грамм; ч – часы;  $^1\text{H}$  – протон; HCl – хлористоводородная кислота; Гц – Герц; *J* – константа связывания; LC-MS – жидкостная хроматография с масс-спектрометрией; HPLC – высокоэффективная жидкостная хроматография; хиральная HPLC – хиральная высокоэффективная жидкостная хроматография; М – молярный; МГц – мегагерц (частота); MS – масс-спектрометрия; ммоль – миллимоль; мл – миллилитр; мин – минуты; моль – моли;  $\text{M}^+$  – молекулярный ион; масса/заряд – соотношение массы и заряда; N – нормальность; NMR – ядерный магнитный резонанс;  $\text{Et}_3\text{N/TEA}$  – триэтиламин; ppm – частей на миллион; к. т./К. Т. – комнатная температура; s – синглет; d – дублет; t – триплет; q – квартет; m – мультиплет; dd – дублет дублетов; td – триплет дублетов; qd – квартет дублетов; ddd – дублет дублетов дублетов; dt – дублет триплетов; ddt – дублет дублетов триплетов; p – пентет; TLC – тонкослойная хроматография; THF – тетрагидрофуран; % – процент; мк – микро; мкл – микролитр и  $\delta$  – дельта; безводн. – безводный.  $\pm$  – рацемическая смесь; SFC – сверхкритическая жидкостная хроматография.

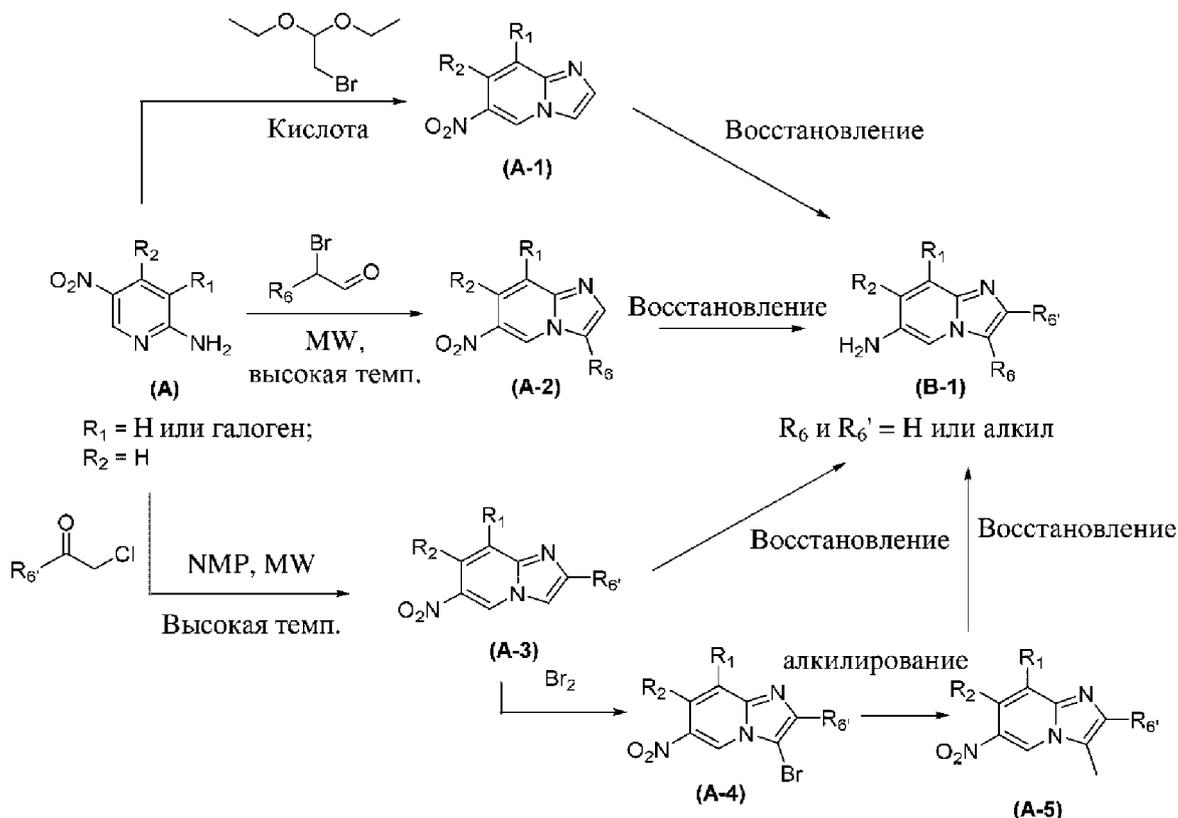
### Общая схема – I



Общая схема синтеза соединения, представленного формулой (I-5), изображена на приведенной выше схеме. Соединение формулы (I-2) может быть получено из соединения формулы (I-1) путем его введения в реакцию с гидразином в подходящем растворителе в атмосфере азота при комнатной температуре. Соединение формулы (I-2) может быть введено в реакцию с кислотой ( $\text{R}_6\text{-COOH}$ ) или ее сложным эфиром при высокой температуре с получением соединения формулы (I-3), из которого при восстановлении в

присутствии железа может быть получено соединение формулы (I-4). Кроме того, соединения формулы (I-4) могут быть введены в реакцию с фенилхлорформиатом в подходящих растворителях с получением соединения формулы (I-5).

### Общая схема – II

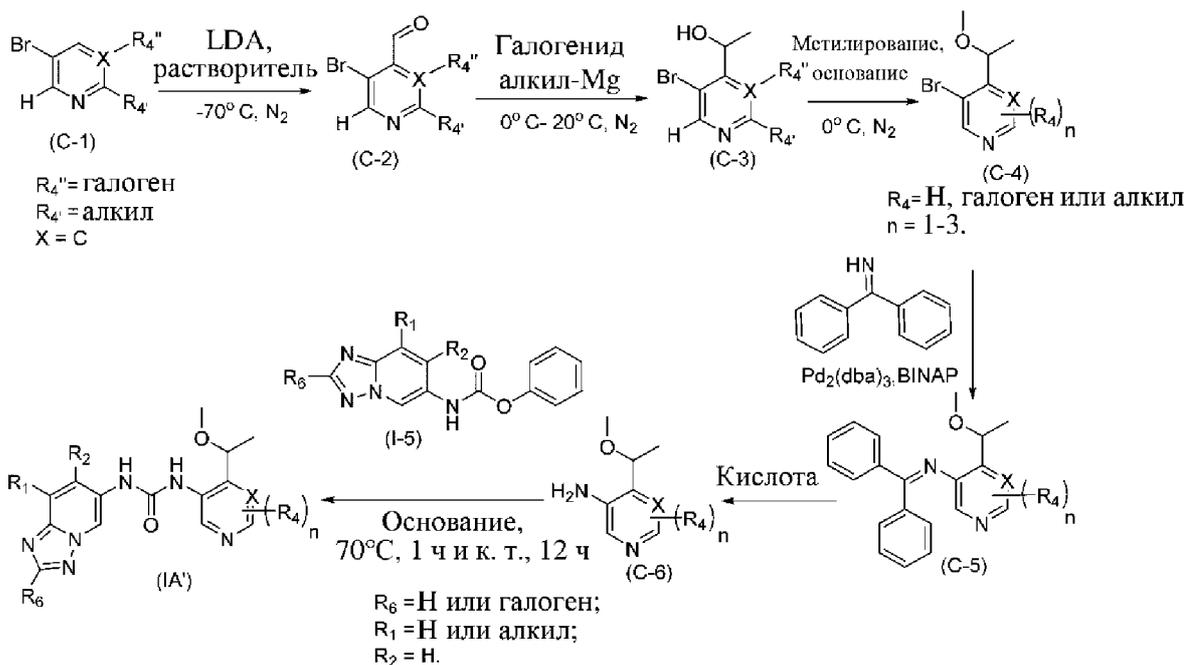


5

Общая схема синтеза соединения, представленного формулой (B-1), изображена на приведенной выше схеме. Соединение формул (A-1), (A-2) и (A-3) может быть получено из соединения формулы (A) путем его введения в реакцию с соответствующими галогенпроизводными в подходящих условиях реакции. Соединение формул (A-1), (A-2) и (A-3) может отдельно быть подвергнуто восстановлению в присутствии металла с получением соединений, представленных формулой (B-1). Более того, при бромировании и дополнительном алкилировании соединения формулы (A-3) могут быть получены соединения, представленные формулой (B-1).

10

### Общая схема – III

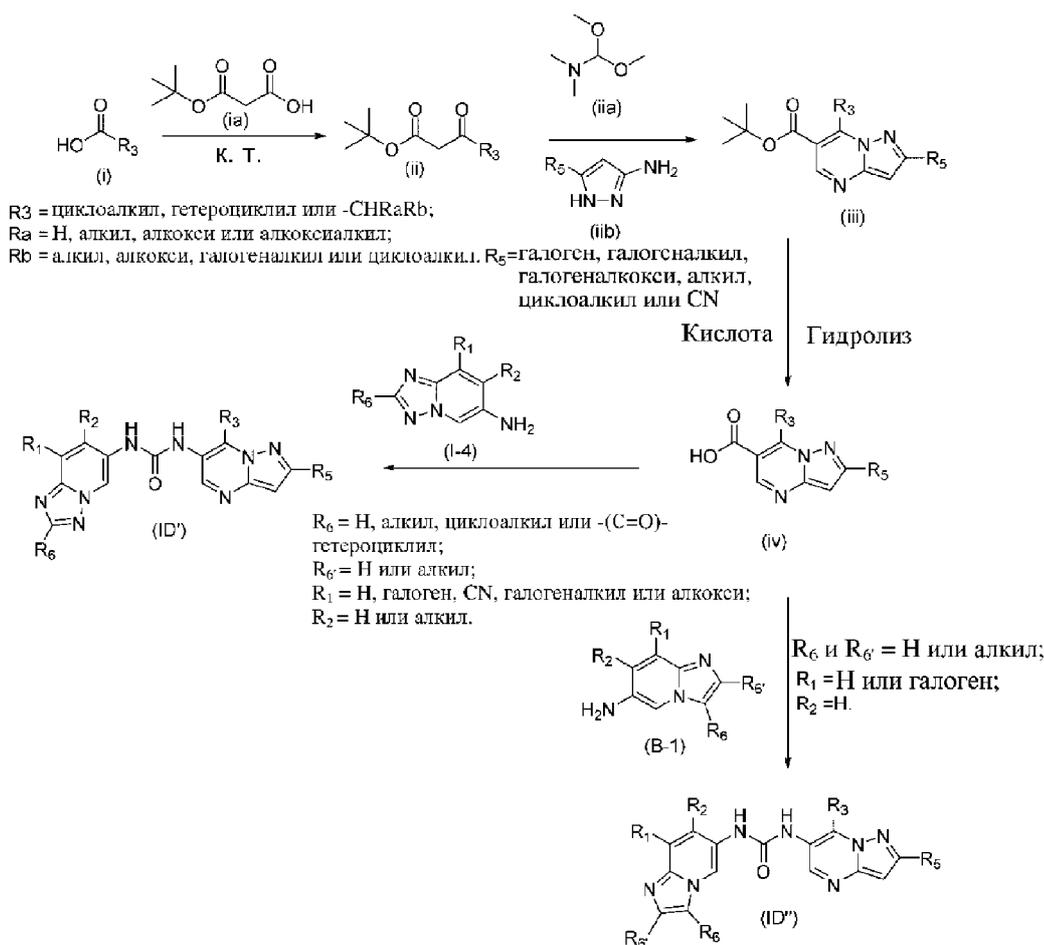


Общая схема синтеза соединения, представленного формулой (IA'), изображена на приведенной выше схеме. Соединение формулы (C-2) может быть получено из соединения формулы (C-1) путем его введения в реакцию с сильным основанием в

5 подходящем растворителе в атмосфере азота. Соединение формулы (C-2) может быть введено в реакцию с галогенидом алкилмагния в атмосфере азота с получением соединения формулы (C-3), из которого при метилировании в присутствии основания в атмосфере азота может быть получено соединение формулы (C-4). Соединения формулы (C-4) могут быть введены в реакцию с бензгидрилимином с получением соединения

10 формулы (C-5). Кроме того, из соединения формулы (C-5) при обработке подходящей кислотой может быть получено соединение формулы (C-6). Кроме того, при введении в реакцию соединения формулы (C-6) с соединением формулы (I-5) в присутствии основания может быть получено соединение формулы (IA') в качестве продукта.

#### Общая схема – IV



Общая схема синтеза соединений формулы (ID') изображена на приведенной выше схеме. Соединение формулы (ii) может быть получено из соединения формулы (i) путем его введения в реакцию с формулой (ia) в подходящем растворителе при комнатной

5 температуре. Соединение формулы (ii) может быть введено в реакцию с соответствующими производными формулы (iib) и (iia) при температуре в диапазоне от 80°C до 140°C с получением соединения формулы (iii), которое может быть дополнительно гидролизовано в присутствии кислоты с получением соединения формулы (iv). Из соединения формулы (iv) в условиях реакции перегруппировки Курциуса с

10 формулой (I-4) или формулой (B-1) может быть получено соединение формулы (ID') или формулы (ID'') соответственно.

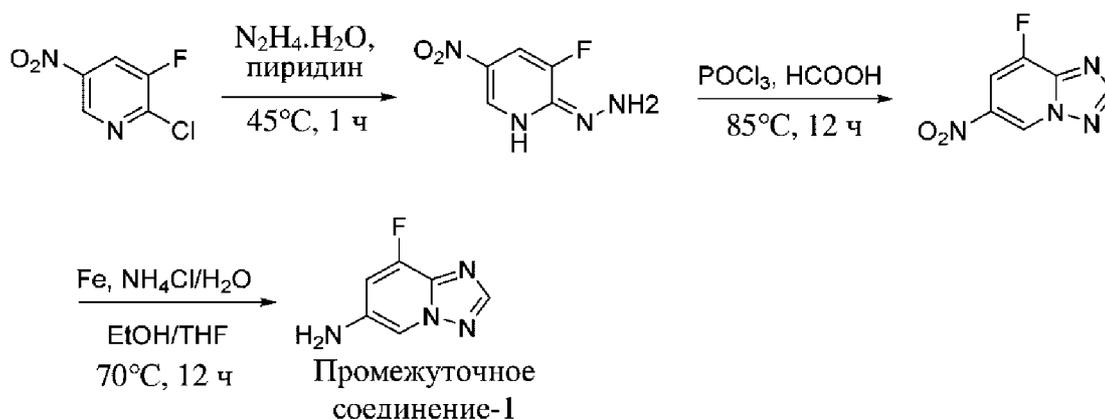
### Общая схема – V



$R_1 = \text{H или алкил};$   
 $R_2 = \text{H.}$   
 $R_3 = \text{H, алкил, галоген, галогеналкил,}$   
циклоалкил или  $\text{CHR}_a\text{R}_b$   
 $R_4 = \text{H, алкил или галоген.}$   
 $R_6 = \text{H или алкил}$   
 $R_a\text{R}_b = \text{H, алкокси, галогеналкил или}$   
галоген.

Общая схема синтеза соединения, представленного формулой (B-2), изображена на приведенной выше схеме. Соединение формулы (B-2) может быть получено путем введения в реакцию соединения формулы (I-5) и соединения формулы (B-1) в присутствии 5 реагента для реакции сочетания с получением соединения формулы (B-2).

#### Промежуточное соединение-1: 8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин



#### Стадия-а. Синтез (E)-3-фтор-2-гидразинилиден-5-нитро-1,2-дигидропиридина

К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-фтор-5-нитропиридина (10,0 г, 56,648 ммоль) в пиридине (50,0 мл) добавляли гидрат гидразина (80%) (4,249 г, 84,980 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали, подвергали совместной перегонке с метанолом и концентрировали. Полученный остаток промывали н-пентаном и высушивали при пониженном давлении с получением 16,5 г (E)-3-фтор-2-гидразинилиден-5-нитро-1,2-дигидропиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (d,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,72 (dd,  $J = 12$  Гц,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 6,27 (bs, 2H).; Масса/заряд = 173,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-б. Синтез 8-фтор-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина

К перемешиваемому раствору (Е)-3-фтор-2-гидразинилиден-5-нитро-1,2-дигидропиридина (8,0 г, 46,478 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (10 мл) добавляли муравьиную кислоту (3,209 г, 69,718 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный остаток растворяли в этилацетате.

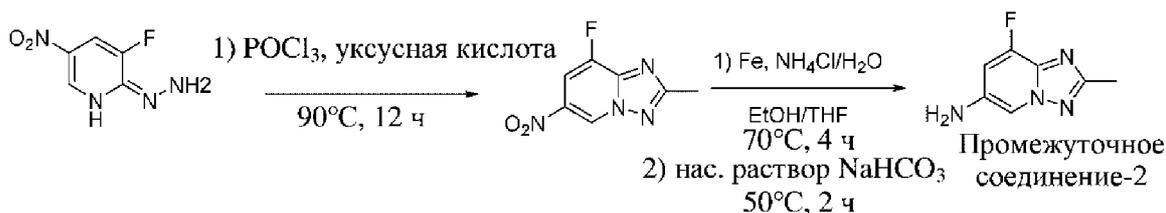
- 5 Органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 5 г 8-фтор-3-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,18 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,5 (d,  $J = 8$  Гц, 1H).; Масса/заряд = 183,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### 10 Стадия-с. Синтез 8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амина

К перемешиваемому раствору 8-фтор-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (4,7 г, 25,809 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (50,0 мл, соотношение 1:1), добавляли хлорид аммония (6,968 г, 129,040 ммоль) в воде (25,0 мл) и железо (7,207 г, 129,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при  $70^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite®.

- 15 Органический слой отделяли от водного слоя и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,0 г 8-фтор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,25 (s, 1H), 7,93 (d,  $J = 1,2$  Гц, 1H), 7,22 (m, 1H), 5,41 (bs, 2H).; LCMS: 153,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Промежуточное соединение-2: 8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин



#### Стадия-а. Синтез 8-фтор-2-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина

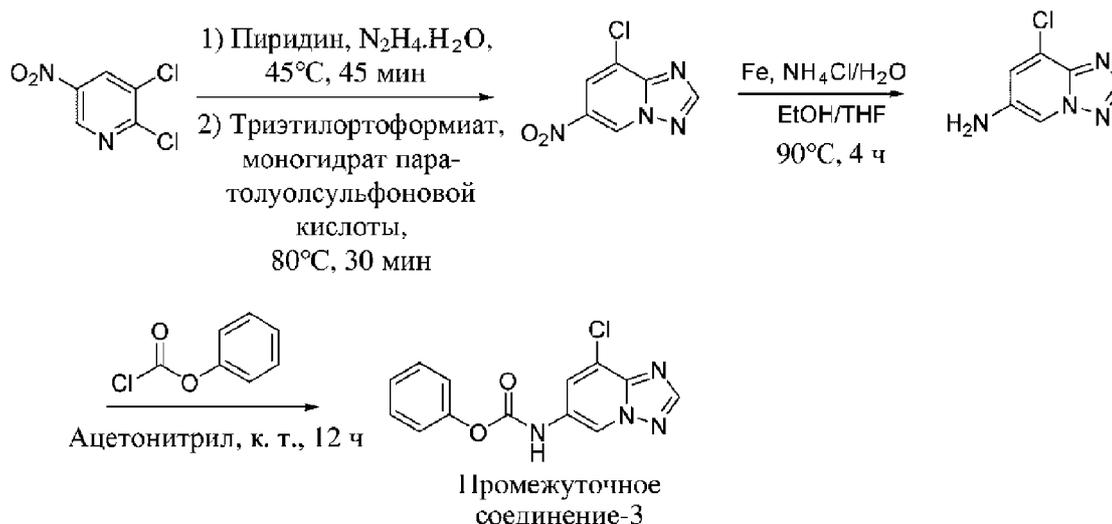
- 25 К перемешиваемому раствору (Е)-3-фтор-2-гидразинилиден-5-нитро-1,2-дигидропиридина (10,0 г, 58,098 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (80 мл) добавляли уксусную кислоту (5,233 г, 87,147 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Затем смесь концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением смеси 8-фтор-2-метил-6-нитро-
- 30

[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и 8-фтор-3-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина. Полученный остаток разбавляли нас. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивали в течение 2 ч при  $50^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4,5 г (39,49%) 8-фтор-2-метил-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,01 (d,  $J = 1,6$  Гц, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 2,54 (s, 3H).; Масса/заряд = 197,0  $[\text{M}+\text{H}]$ .

#### Стадия-б. Синтез 8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амина

К перемешиваемому раствору 8-фтор-3-метил-6-нитро-[1,2,4] триазоло[4,3-а]пиридина (4,5 г, 22,943 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли THF (40,0 мл), хлорид аммония (9,204 г, 172,070 ммоль) в воде (40,0 мл) и железо (9,610 г, 172,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при  $70^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли от водного слоя и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3 г 8-фтор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,79 (s, 1H), 7,00 (d,  $J = 12$  Гц, 1H), 5,27 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H).; LCMS: 167,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$

Промежуточное соединение-3: фенил(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)карбамат



#### Стадия-а. Синтез 8-хлор-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина

К перемешиваемому раствору 2,3-дихлор-5-нитропиридина (3,0 г, 15,545 ммоль) в пиридине (8 мл) добавляли гидрат гидразина (80%) (2,334 г, 46,620 ммоль) при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 45 мин. Смесь

концентрировали, подвергали совместной перегонке с метанолом и концентрировали. Полученный остаток промывали н-пентаном и высушивали при пониженном давлении. К данному остатку добавляли этилортоформиат (8,249 г, 77,730 ммоль) и моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (2,957 г, 15,540). Реакционную смесь перемешивали при 5 80°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 3,0 г 8-хлор-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,0 Гц, 1H).; Масса/заряд = 199,10 [M+H]<sup>+</sup>

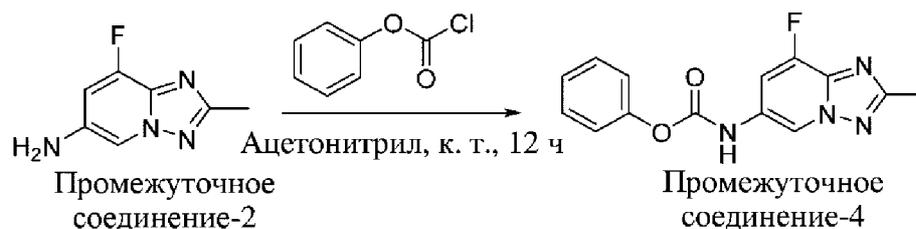
#### 10 Стадия-в. Синтез 8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амин

К перемешиваемому раствору 8-хлор-6-нитро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (1,5 г, 7,554 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (30,0 мл, соотношение 1:1), добавляли хлорид аммония (2,020 г, 37,760 ммоль) в воде (15,0 мл) и железо (2,115 г, 129,040 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при 15 90°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,7 г 8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин. LCMS: 169,0 [M+H]<sup>+</sup>

#### 20 Стадия-с. Синтез фенил(8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)карбамата

К перемешиваемому раствору 8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (0,5 г, 2,96 ммоль) в 10 мл ацетонитрила добавляли фенилхлорформиат (0,55 г, 3,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата 25 промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-40% EtOAc в гексане) с получением 0,5 г (58,39%) фенил(8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)карбамата. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,71 s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,54 30 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,48-7,44 (t, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H).; LCMS: 289,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение-4: фенил(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)карбамат**

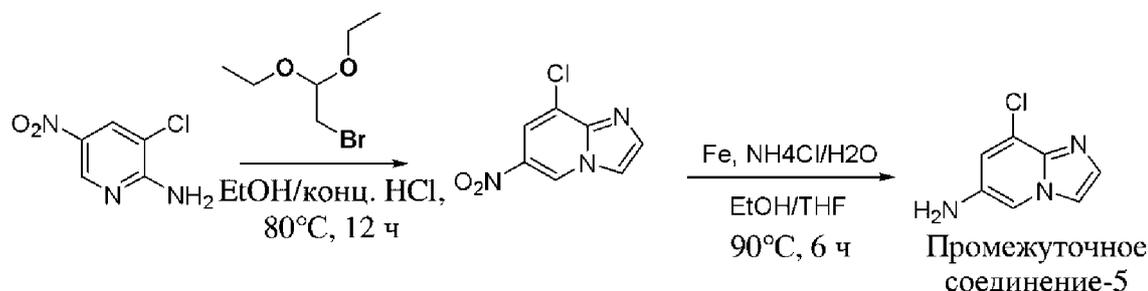


К перемешиваемому раствору 8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-амина (0,15 г, 0,903 ммоль) в 4 мл ацетонитрила добавляли фенолхлорформиат (0,212 г, 1,355 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной

5 температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной

10 хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 30-40% EtOAc в гексане) с получением 0,16 г (61,90%) фенол(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)карбамата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,65 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 11,6$  Гц, 1H), 7,47-7,43 (t, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 2,47 (s, 3H).; LCMS: 287,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Промежуточное соединение-5: 8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-амин



#### 15 Стадия-а. Синтез 8-хлор-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина

К перемешиваемому раствору 3-хлор-5-нитропиридин-2-амина (1,5 г, 8,643 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли концентрированную HCl (10,0 мл) и 2-бром-1,1-диэтоксиэтан (8,516 г, 43,215 ммоль), затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 0°C, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали холодным

20 EtOH и высушивали при пониженном давлении с получением 0,86 г (56%) 8-хлор-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина. Масса/заряд = 198,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$

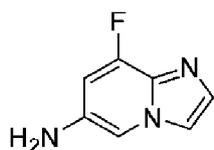
#### Стадия-б. Синтез 8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-амина

К перемешиваемому раствору 8-хлор-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (0,8 г, 4,049 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (30,0 мл, соотношение 1:1),

25 добавляли хлорид аммония (2,168 г, 40,409 ммоль) в воде (15,0 мл) и железо (2,261 г,

40,409 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 90°C. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой Celite®. Органический слой отделяли от водного слоя и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  
5 безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,2 г (29,47%) 8-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-амина. LCMS: 168,10 [M+H]<sup>+</sup>

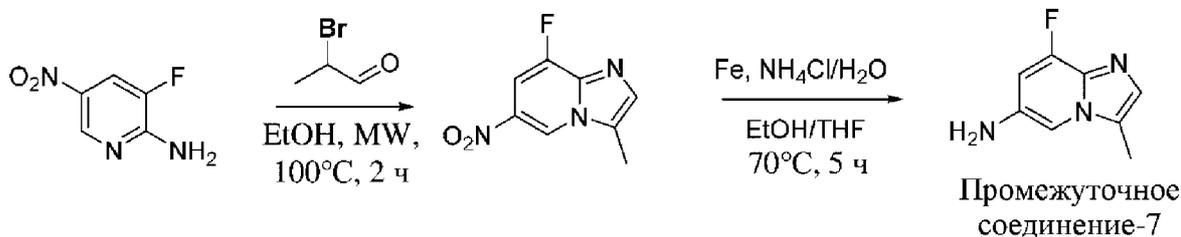
**Промежуточное соединение-6: 8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин**



Промежуточное  
соединение-6

Соединение, представляющее собой промежуточное соединение 6, получали посредством  
10 процедуры, сходной с таковой в случае промежуточного соединения 5, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количеств реагентов, растворителей и условий реакции. Выход: 0,5 г. Масса/заряд = 152,10 [M+H]<sup>+</sup>

**Промежуточное соединение-7: 8-фтор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин**



**15 Стадия-а. Синтез 8-фтор-3-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина**

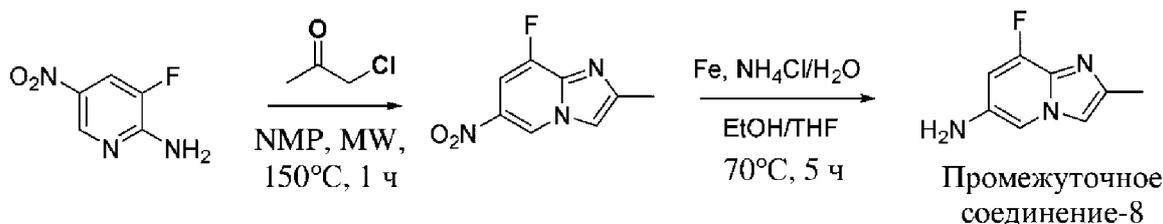
Во флакон для микроволновой обработки (MW) добавляли 3-фтор-5-нитропиридин-2-амин (0,5 г, 3,161 ммоль), 2-бромпропаналь (2,252 г, 16,442 ммоль) и EtOH (10 мл) и подвергали микроволновой обработке при 100°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством  
20 колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-40% EtOAc в гексане) с получением 0,13 г (21,07%) 8-фтор-3-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина. LCMS: 196,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-б. Синтез 8-фтор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина**

К перемешиваемому раствору 8-фтор-3-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (0,1 г, 0,512 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (18,0 мл, соотношение 1:1), добавляли хлорид аммония (0,164 г, 3,070 ммоль) в воде (8,0 мл) и  
25 железо (0,172 г, 3,070 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при

70°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,065 г 8-фтор-3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина. LCMS: 166,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение-8: 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин**



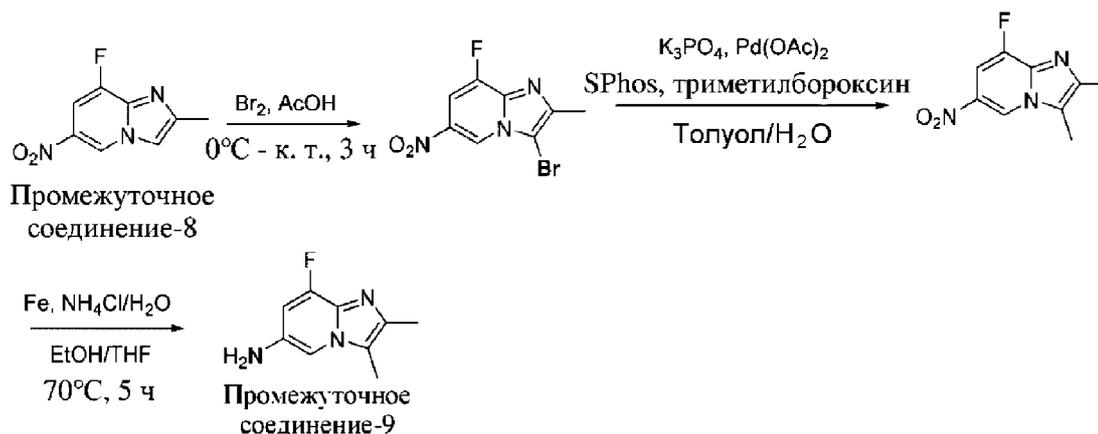
**Стадия-а. Синтез 8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина**

В герметично закрытую пробирку добавляли 3-фтор-5-нитропиридин-2-амин (1,0 г, 6,365 ммоль), 1-хлорпропан-2-он (0,648 г, 7,001 ммоль) и NMP (10 мл) и подвергали микроволновой обработке при 150°C в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-50% EtOAc в гексане) с получением 0,35 г (28,18%) 8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина. LCMS: 196,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-б. Синтез 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина**

К перемешиваемому раствору 8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (0,35 г, 1,792 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (20,0 мл, соотношение 1:1), добавляли хлорид аммония (0,575 г, 10,750 ммоль) в воде (10,0 мл) и железо (0,601 г, 10,750 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 70°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,25 г 8-фтор-2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина. LCMS: 166,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Промежуточное соединение-9: 8-фтор-2,3-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амин**



### Стадия-а. Синтез 3-бром-8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина

К перемешиваемому раствору 8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (промежуточное соединение-8) (0,5 г, 2,561 ммоль) в AcOH (15 мл) добавляли бром (0,225 г, 2,810 ммоль) при 0°C, затем обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 3 часов при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO<sub>2</sub>, 30-50% EtOAc в гексане) с получением 0,12 г (17,09%) 3-бром-8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина. LCMS: 276,0 [M+H]<sup>+</sup>.

### Стадия-б. Синтез 8-фтор-2,3-диметил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина

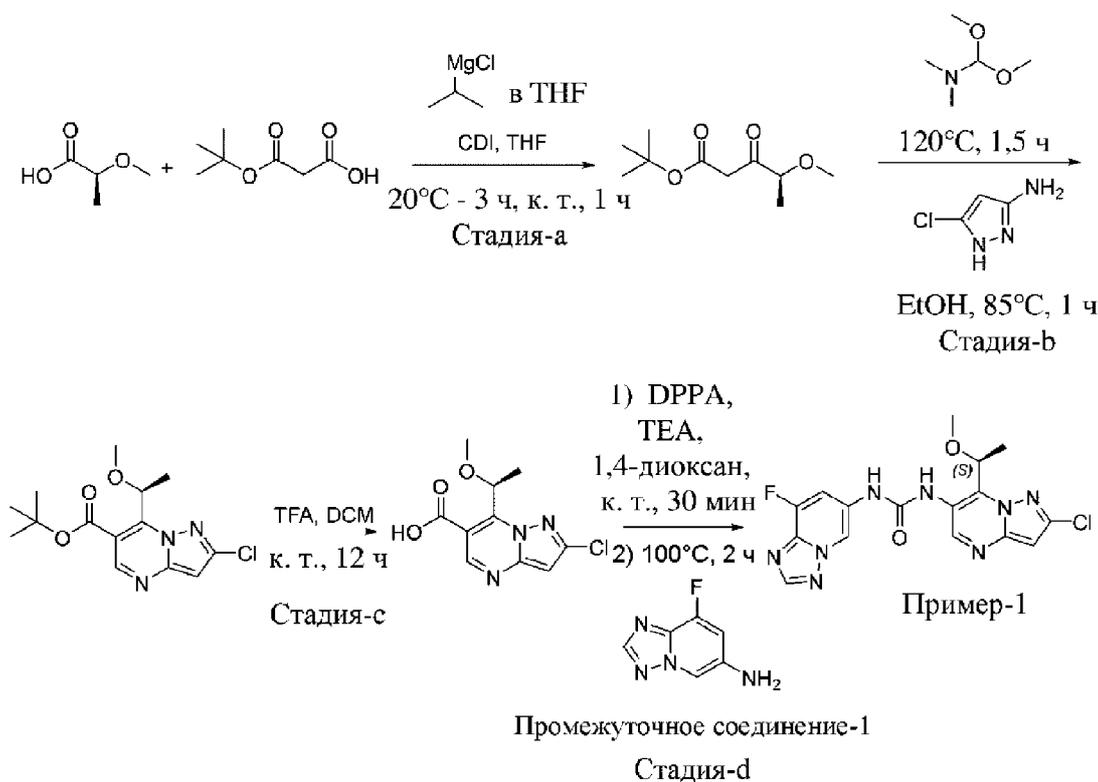
К перемешиваемому раствору 3-бром-8-фтор-2-метил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (0,110 г, 0,401 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли H<sub>2</sub>O (1 мл), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,169, 0,790 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,007, 0,030 ммоль), SPhos (0,033, 0,080 ммоль) и триметилбороксин (0,077, 0,610 ммоль), затем реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин, обеспечивали перемешивание в течение 8 часов при 80°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,15 г 8-фтор-2,3-диметил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина. LCMS: 210,0 [M+H]<sup>+</sup>

### Стадия-с. Синтез 8-фтор-2,3-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина

К перемешиваемому раствору 8-фтор-2,3-диметил-6-нитроимидазо[1,2-а]пиридина (0,15 г, 0,717 ммоль) в смеси растворителей, представляющих собой этанол и THF (12,0 мл, соотношение 1:1), добавляли хлорид аммония (0,230 г, 4,300 ммоль) в воде (6,0 мл) и

железо (0,240 г, 4,300 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при 70°C. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали. Полученный остаток разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 0,16 г 8-фтор-2,3-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-6-амина. LCMS: 180,10 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 1. (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)мочевина**



10 **Стадия-а. Синтез (S)-трет-бутил-4-метокси-3-оксопентаноата**

К перемешиваемому раствору (S)-2-метоксипропановой кислоты (5,0 г, 48,026 ммоль) в THF (100 мл) при 0°C добавляли CDI (8,566 г, 52,820 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота при комнатной температуре. В отдельной колбе к перемешиваемому раствору 3-(трет-бутокси)-3-оксопропановой кислоты (11,538 г, 72,039 ммоль) в 60 мл THF при 0°C по каплям добавляли 2 М хлорид изопропилмагния в THF (14,345 г, 139,270 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов в атмосфере азота при 20°C. Затем данный раствор по каплям добавляли к раствору ацилимидазола при 0°C и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при к. т. Реакционную смесь гасили 10% водным раствором лимонной кислоты (12,5 мл), экстрагировали с помощью AcOEt, промывали водным насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>,

15

20

высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением 6,83 г (S)-трет-бутил-4-метокси-3-оксопентаноата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3,86-3,84 (q, 1H), 3,508-3,491 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,19 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H).

**Стадия-в. Синтез (S)-трет-бутил-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата**

Смесь (S)-трет-бутил-4-метокси-3-оксопентаноата (6,830 г, 33,77 ммоль) и 1,1-диметокси-N,N-диметилметанамина (4,024 мл, 33,77 ммоль) перемешивали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Затем добавляли раствор 5-хлор-1H-пиразол-3-амина (3,969 г, 33,77 ммоль) в EtOH (41 мл) и реакционную смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрировали и неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 20% EtOAc в гексане) с получением 6,3 г (59,84%) (S)-трет-бутил-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,64 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,26-5,25 (q, 1H), 3,21 (s, 3 H), 1,61 (d,  $J = 6,4$  Гц, 3H), 1,54 (s, 9H).; LCMS: 312,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

**Стадия-с. Синтез (S)-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты**

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилата (6,30 г, 20,207 ммоль) в DCM (30 мл) при к. т. добавляли TFA (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к. т. и концентрировали. К остатку добавляли диэтиловый эфир, растирали и суспензию выпаривали до сухого состояния с получением 4,5 г (неочищенной) (S)-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,44-5,37 (q, 1H), 3,20 (s, 3 H), 1,64 (d,  $J = 6,6$  Гц, 3H).; LCMS: 256,10  $[\text{M}+\text{H}]^+$

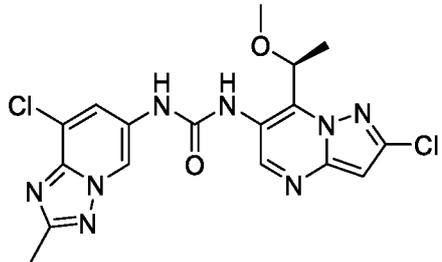
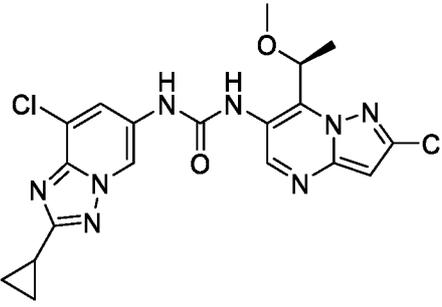
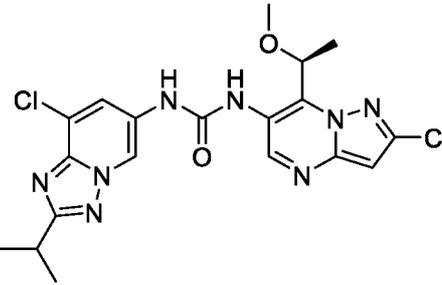
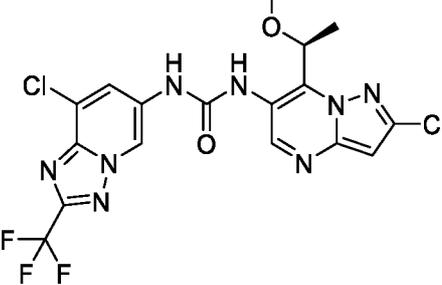
**Стадия-d. Синтез (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)мочевины**

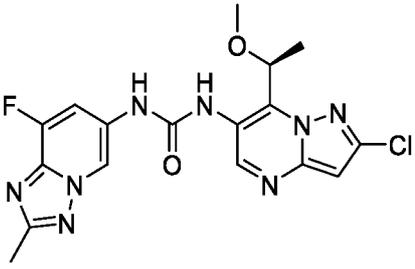
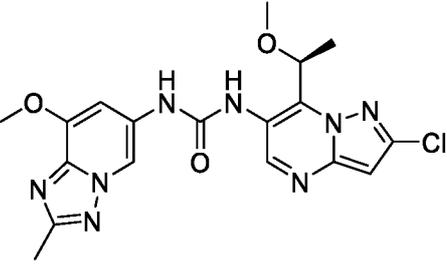
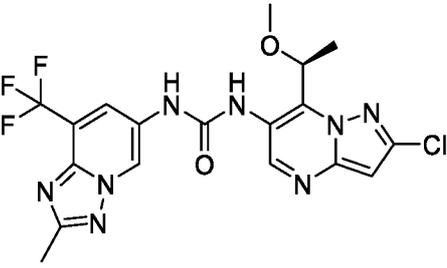
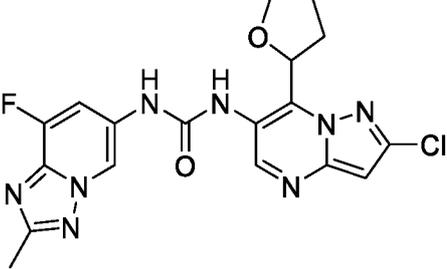
К перемешиваемому раствору (S)-2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновой кислоты (0,310 г, 0,840 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли DPPA (0,277 г, 1,008 ммоль) и TEA (0,425 г, 4,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли 8-фтор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-амин (0,418 г, 2,520 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выпаривали и остаток растворяли в EtOAc, органический слой промывали нас. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой, соевым раствором, высушивали над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и

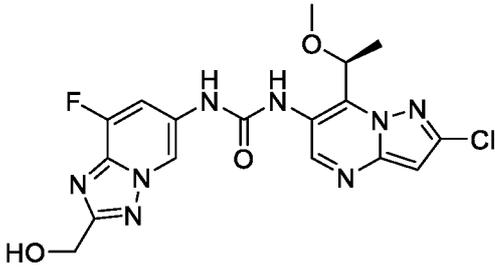
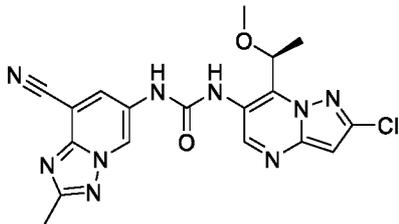
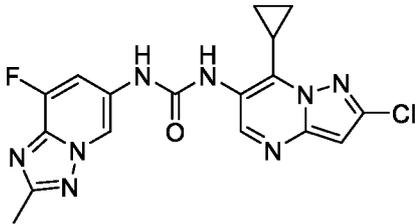
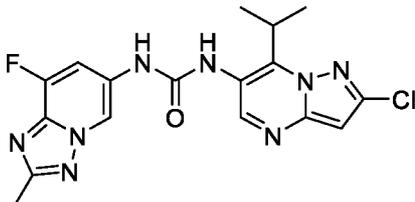
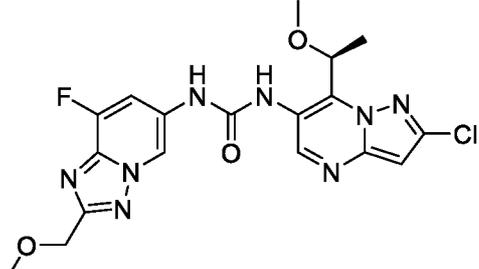
очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , 10% EtOAc в гексане) с получением 0,05 г (9,84%) (S)-1-(2-хлор-7-(1-метоксиэтил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (d,  $J = 1,8$  Гц, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 11,8$  Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,36 (q,  $J = 6,6$  Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 1,54 (d,  $J = 6,6$  Гц, 3H).; LCMS: 405,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$

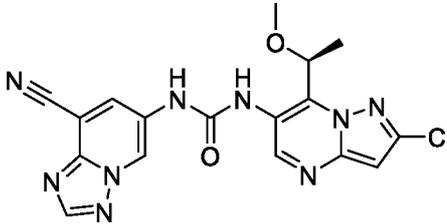
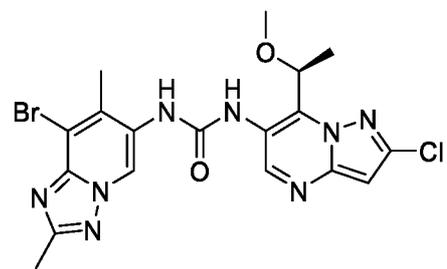
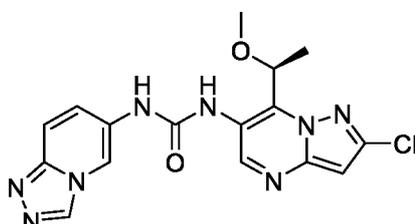
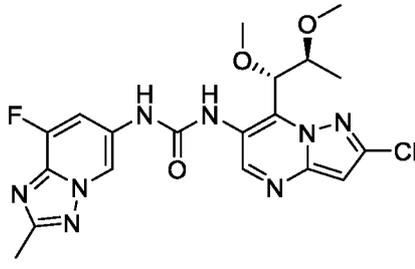
Соединения, приведенные в следующей таблице, получали посредством процедуры, сходной с описанной в примере-I, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количеств реагентов, растворителей и условий реакции. Физико-химические характеристики соединений обобщены в таблице ниже.

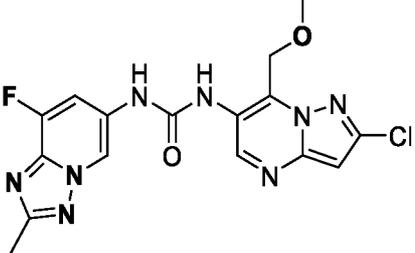
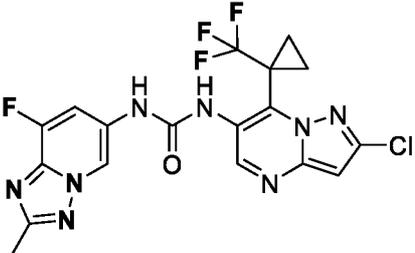
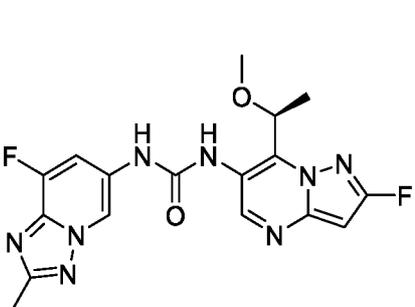
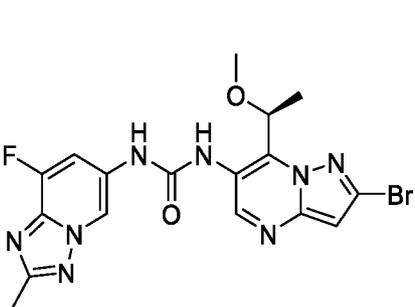
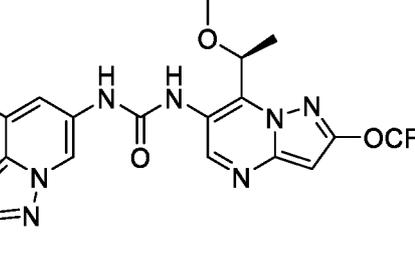
Пример	Структура	Аналитические данные
2		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,88 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,51 (s, 2H), 7,82 (d, $J = 1,8$ Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,42-5,40 (q, 1H), 3,17 (d, $J = 5,3$ Гц, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).; LCMS: 423,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
3		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,85 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,50 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,33-5,50 (q, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 466,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
4		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 10,04 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,58 (d, $J = 20,6$ Гц, 2H), 8,08 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,38-5,45 (q, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 455,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

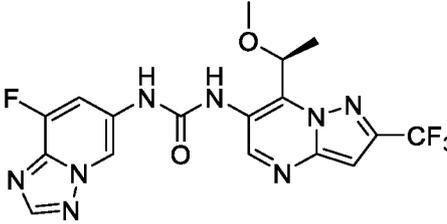
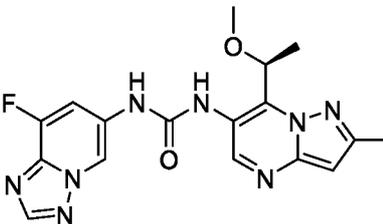
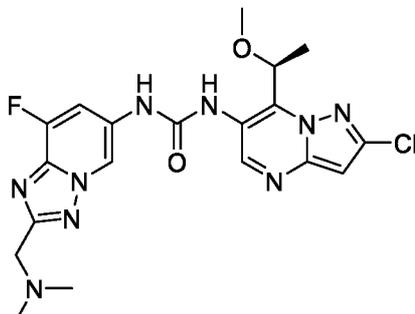
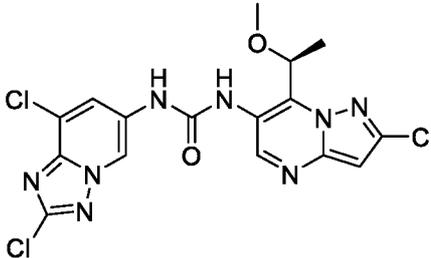
5		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,81 (s, 1H), 9,07 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,41 (q, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H).; LCMS: 435,20 [M+H] $^+$ .
6		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,80 (s, 1H), 9,04-8,95 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,75 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,44-5,27 (q, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,08-1,03 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H).; LCMS: 461,2 [M+H] $^+$ .
7		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,79 (s, 1H), 9,06 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,40 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,151 m, 1H), 1,57 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 7,0 Гц, 6H).; LCMS: 463,20 [M+H] $^+$ .
8		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,36 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,56 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,46 (s, 3H), 1,63 (d, J = 6,4 Гц, 3H).; LCMS: 489,0 [M+H] $^+$ .

9		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,05 (d, $J = 19,2$ Гц, 1H), 7,72-7,60 (m, 1H), 7,45 (dd, $J = 11,3, 1,6$ Гц, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,55 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,62 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).; LCMS: 419,1 [M+H] $^+$ .
10		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,15-4,26 (q, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H).; LCMS: 431,20 [M+H] $^+$ .
11		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9,92-10,03 (s, 1H), 9,21-9,41 (s, 1H), 8,85-9,03 (s, 1H), 8,41-8,61 (s, 1H), 7,89-8,10 (s, 1H), 6,80-7,03 (s, 1H), 5,32-5,50 (q, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,1$ Гц, 3H), 1,23 (s, 3H).; LCMS: 469,20 [M+H] $^+$ .
12		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 9,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,02-3,96 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,08 (d, $J = 36,0$ Гц, 2H), 1,25 (s, 2H).; LCMS: 431,20 [M+H] $^+$ .

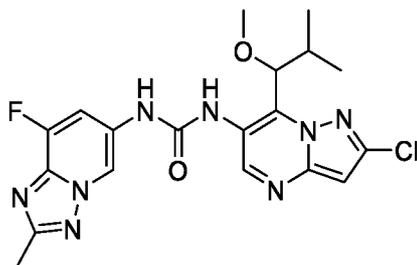
13		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,92 (s, 1H), 9,04 (d, $J = 40,8$ Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,62-7,59 (m, 2H), 6,98 (s, 1H), 5,58-5,55 (t, 1H), 5,48-5,43 (q, 1H), 4,68 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 3,31 (s, 3H) 1,62 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 435,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
14		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,39 (s, 1H), 8,85-9,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,41 (q, 1H), 3,28 (s, 3H), 1,59 (d, $J =$ 7,0 Гц, 3H), 1,23 (s, 3H).; LCMS: 426,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
15		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ CD3OD) $\delta$ 9,01 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,39 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 1,63 (d, $J =$ 3,5 Гц, 2H), 1,29-1,25 (m, 2H).; LCMS: 401,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
16		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,01 (s, 1H), 8,62 (d, $J = 34,2$ Гц, 2H), 7,64 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 3,74-3,91 (1H), 2,50 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H).; LCMS: 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
17		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,94 (s, 1H), 9,11 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 11,7, 1,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,45 (q, $J =$ 6,7 Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 38,0$ Гц, 2H), 3,45-3,40 (s, 6H), 1,62

		(d, J = 6,7 Гц, 3H).; LCMS: 449,0 [M+H] <sup>+</sup> .
18		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,56 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,57 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,47 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 3H).; LCMS: 412,1 [M+H] <sup>+</sup> .
19		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,06 (d, J = 16,8 Гц, 2H), 8,88 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,40-5,38 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,46 (s, 6H), 1,59 (d, J = 6,7 Гц, 3H).; LCMS: 493,0 [M+H] <sup>+</sup> .
20		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,38 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,55 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 3,45 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,7 Гц, 3H).; LCMS: 387,1 [M+H] <sup>+</sup> .
21		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,27 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,34 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 3,78-3,76 (q, 1H), 3,38 (s, 3 H), 3,14 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H).; LCMS: 462,90 [M+H] <sup>+</sup> .

22		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,37 (s, 3 H), 2,47 (s, 3H).; LCMS: 405,0 [M+H] <sup>+</sup> .
23		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,69 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,55 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 1,76 (s, 2H), 1,48 (s, 2H).; LCMS: 469,1 [M+H] <sup>+</sup> .
24		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,78 (s, 1H), 8,94 (d, J = 42,1 Гц, 2H), 8,43 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,55 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 5,32 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,57 (d, J = 7,0 Гц, 3H).; LCMS: 403,1 [M+H] <sup>+</sup> .
25		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,84 (s, 1H), 8,97 (d, J = 26,7 Гц, 2H), 8,46 (s, 1H), 7,53 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,43 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H).; LCMS: 464,0 [M+H] <sup>+</sup> .
26		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,78 (s, 1H), 8,99 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54-7,51 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,37-5,35 (q, 1H), 3,31 (s, 3 H), 2,47 (s, 3H),

		1,57 (d, J = 6,4 Гц, 3H); LCMS: 450,95 [M+H] <sup>+</sup> .
27		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,13 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,49 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,6 Гц, 3H); LCMS: 438,98 [M+H] <sup>+</sup> .
28		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 9,82 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,58 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,4-5,38 (q, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H); LCMS: 385,0 [M+H] <sup>+</sup> .
29		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,12 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,56-5,51 (q, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H); LCMS: 462,1 [M+H] <sup>+</sup> .
30		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,20 (d, J = 2,0, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,33-5,31 (q, 1H), 3,44 (s, 3H), 1,61 (d, J = 7,0 Гц, 3H); LCMS: 454,8 [M+H] <sup>+</sup> .

**Пример-31: 1-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевина**

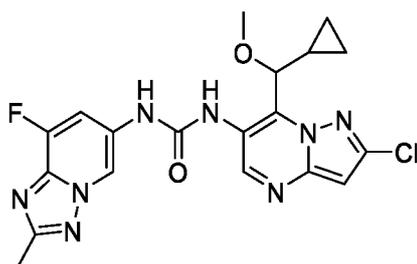


Пример-31 получали посредством процедуры, сходной с процедурой, описанной для примера-1.

Неочищенное соединение очищали посредством препаративной тонкослойной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; 70% EtOAc в гексане) с получением 0,035 г (44,50%) 1-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,97 (s, 1H), 9,01 (d,  $J = 19,6$  Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 10,2$  Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,11 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H).; LCMS: 447,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Рацемическое соединение (0,3 г) разделяли посредством SFC. [Колонка: CHIRALPAK IH (250 мм X 21,2 мм) 5 микрон], условия: растворитель, А: н-гексан, В: 0,1% DEA в EtOH, изократическое элюирование: 50(А):50(В), расход: 20 мл/мин с получением пика-1 (изомер-1; пример-31а) – 0,09 г 1-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,97 (s, 1H), 9,02 (d,  $J = 20,0$  Гц, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,11 (d,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,25-1,30 (m, 1H), 1,11 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H).; LCMS: 447,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , и пика-2 (изомер-2; и пример-31b) – 0,09 г 1-(2-хлор-7-(1-метокси-2-метилпропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,02 (s, 1H), 9,04-8,99 (m, 2H), 7,55 (dd,  $J = 11,7, 1,6$  Гц, 2H), 6,97 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,11 (d,  $J = 7,0$  Гц, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,22-1,32 (1H), 1,11 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H), 0,84 (d,  $J = 6,7$  Гц, 3H); LCMS: 446,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример-32:** 1-(2-хлор-7-(циклопропил(метокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевина

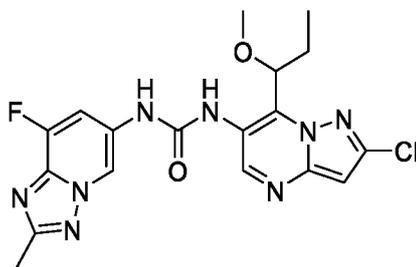


Пример-32 получали посредством процедуры, сходной с процедурой, описанной для примера-1.

Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 70% EtOAc в гексане) с получением 0,180 г (32,58%) 1-(2-хлор-7-(циклопропил(метокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,95 (s, 1H), 9,04-9,00 (m, 2H), 8,48 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 11,7, 1,6 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,55-1,52 (m, 1H), 0,71-0,64 (m, 2H), 0,52-0,42 (m, 2H); LCMS: 445,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Рацемическое соединение (0,15 г) разделяли посредством SFC. [Колонка: Cellulose-1 (250 мм X 20,2 мм) 5 микрон], условия: растворитель, А: н-гексан, В: EtOH, расход: 18 мл/мин с получением пика-1 (изомер-1; пример-32a) – 0,02 г 1-(2-хлор-7-(циклопропил(метокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 9,02 (d, J = 19,6 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,57 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,38-0,55 (m, 2H); LCMS: 445,1 [M+H]<sup>+</sup>, и пика-2 (изомер-2; и пример-32b) 0,02 г 1-(2-хлор-7-(циклопропил(метокси)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,96 (s, 1H), 9,02 (d, J = 19,6 Гц, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,57 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,47-1,60 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,38-0,55 (m, 2H); LCMS: 445,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример-33: 1-(2-хлор-7-(1-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевина**



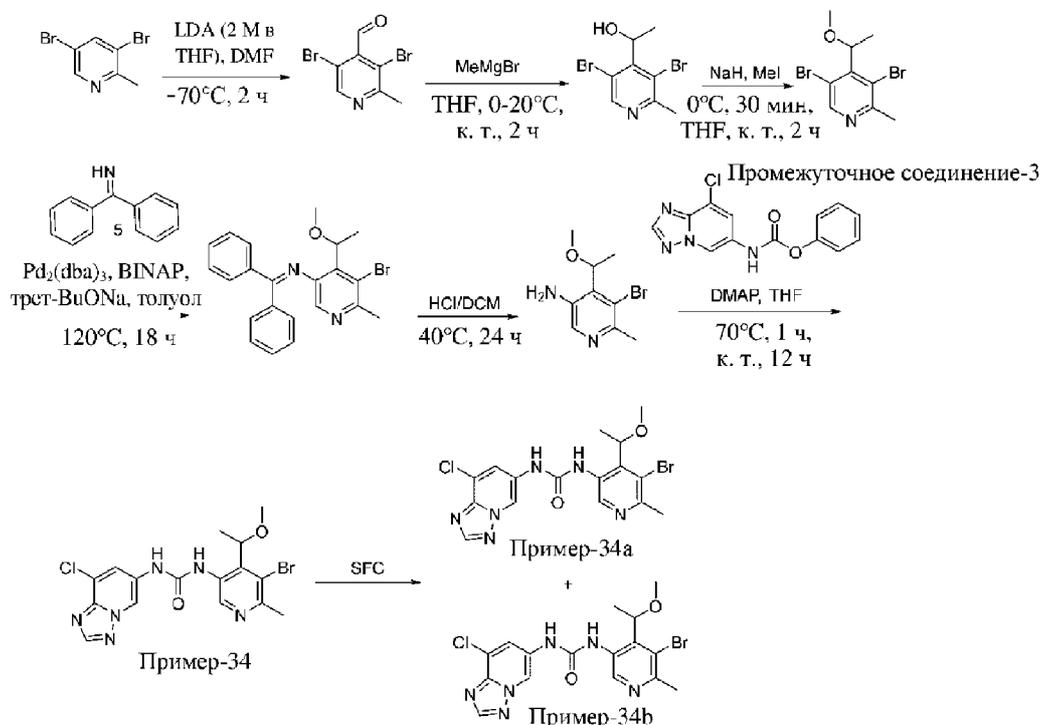
25 Пример-33 получали посредством процедуры, сходной с процедурой, описанной для примера-1.

Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 50% EtOAc в гексане) с получением 0,15 г (31,16%) 1-(2-хлор-7-(1-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-

а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,91 (s, 1H), 9,01 (d,  $J = 19,2$  Гц, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,31-5,28 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,06-1,91 (m, 2H), 0,99 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H); LCMS: 433,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Рацемическое соединение (0,12 г) разделяли посредством SFC. [Колонка: CHIRALPAK-IG  
 5 (250 мм X 21,2 мм), 5 микрон, условия: растворитель, А: н-гексан, В: EtOH, время/%В: 0/50, 20/50; расход: 18 мл/мин с получением пика-1 (изомер-1; пример-33а) – 0,03 г 1-(2-хлор-7-(1-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-  
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,83 (s, 1H),  
 8,93 (d,  $J = 19,6$  Гц, 2H), 8,37 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 11,7$  Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,23-5,20 (m, 1H),  
 10 3,30 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,95 (d,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Гц, 3H).; LCMS: 433,20  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ , и пика-2 (изомер-2; и пример-33b) – 0,03 г 1-(2-хлор-7-(1-метоксипропил)пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-  
 а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,81-9,94 (1H), 8,93 (d,  $J = 21,9$   
 Гц, 2H), 8,32-8,47 (1H), 7,42-7,54 (1H), 6,89 (s, 1H), 5,18-5,28 (1H), 3,30 (s, 3H), 2,46-2,43 (s,  
 15 3H), 1,76-2,03 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,4$  Гц, 3H).; LCMS: 433,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример-34: 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевина**



**Стадия-а. Синтез 3,5-дибром-2-метилизоницинальдегида**

20 Перемешиваемый раствор 3,5-дибром-2-метилпиридина (3,8 г, 15,14 ммоль) в сухом THF охлаждали до  $-70^\circ\text{C}$ , затем добавляли LDA (2 М в THF) (1,94 г, 18,17 ммоль) в атмосфере

азота. Реакционную смесь перемешивали при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. После этого добавляли DMF (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  при температуре от  $-30^{\circ}\text{C}$  до  $-20^{\circ}\text{C}$ , добавляли воду, обеспечивали нагревание смеси до комнатной температуры и затем экстрагировали ее с помощью EtOAc. Слой этилацетата промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; 5-10% EtOAc в гексане) с получением 1,95 г (46,16%) 3,5-дибром-2-метилизоникотинальдегида.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,08 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 2,62 (s, 3 H).; LCMS: 279,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-b. Синтез 1-(3,5-дибром-2-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола

Перемешиваемый раствор 3,5-дибром-2-метилизоникотинальдегида (1,9 г, 6,81 ммоль) в сухом THF (30 мл) охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли  $\text{MeMgBr}$  (3 M в DEE) (1,21 г, 10,21 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,75 г (87,09%) 1-(3,5-дибром-2-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,51 (s, 1H), 5,58 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,39-5,35 (q, 1H), 2,58 (s, 3 H), 1,42 (d, J = 6,6 Гц, 3H).; LCMS: 295,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Стадия-c. Синтез 3,5-дибром-4-(1-метоксиэтил)-2-метилпиридина

Перемешиваемый раствор 1-(3,5-дибром-2-метилпиридин-4-ил)этан-1-ола (1,7 г, 5,76 ммоль) в сухом THF охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$ . Порциями добавляли 60% гидрид натрия (0,415 г, 17,28 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 30 мин и затем добавляли метилйодид (1,22 г, 8,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии ( $\text{SiO}_2$ ; 5-10% EtOAc в гексане) с получением 1,75 г (98,27%) 3,5-дибром-4-(1-метоксиэтил)-2-метилпиридина.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  8,49 (s, 1H), 5,18-5,16 (q, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,64 (s, 3 H), 1,51 (d, J = 6,8 Гц, 3H).; LCMS: 310,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Стадия-d. Синтез N-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина**

К перемешиваемому раствору 3,5-дибром-4-(1-метоксиэтил)-2-метилпиридина (1,8 г, 5,82 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли дифенилметанимин (1,16 г, 6,4 ммоль), трет-бутоксид натрия (0,56 г, 5,825 ммоль), рац-BINAP (0,54 г, 0,87 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,267 г, 0,290 ммоль) и затем реакционную смесь дегазировали азотом в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через слой Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2,38 г N-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина. LCMS: 411,0 [M+H]<sup>+</sup>.

**Стадия-e. Синтез 5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-амина**

К перемешиваемому раствору N-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-1,1-дифенилметанимина (3,8 г, 9,28 ммоль) в сухом DCM добавляли конц. HCl (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., повышали основность с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 20-30% EtOAc в гексане). Чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 0,9 г (39,55%) 5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-амина. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,79 (s, 1H), 5,38 (bs, 2H), 4,90-4,89 (q, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Гц, 3H).; LCMS: 245,0 [M+H]

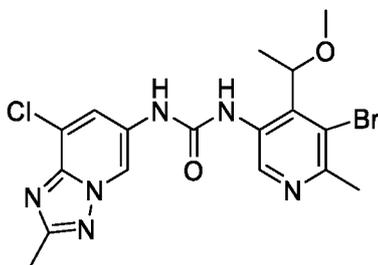
**Стадия-f. Синтез 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)мочевины**

К перемешиваемому раствору 5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-амина (0,05 г, 0,204 ммоль) в 10 мл сухого THF добавляли DMAP (0,075 г, 0,610 ммоль) и фенил(8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-6-ил)карбамат (0,118 г, 0,408 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 70°C и при к. т. в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Слой этилацетата промывали насыщенным раствором KHSO<sub>4</sub>, водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 5% MeOH в DCM), а затем посредством препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. [Колонка: LUNA, 250 мм x 21,1 мм x 5 микрон; условия: А: вода, В: ACN, расход: 20 мл/мин] с получением

0,012 г (13,38%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,29 (t, J = 1,4 Гц, 1H), 9,06 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Гц, 3H); LCMS: 440,9 [M+H] $^+$ .

5 Рацемическое соединение (0,009 г) разделяли посредством SFC. [Колонка: CELLULOSE-4 (250 мм X 21,2), 5 мкм. Условия: растворитель, А: н-гексан, В: этанол. Изократическое элюирование: время/%В 0/40, 20/40, расход: 20 мл/мин с получением пика-1 (изомер-1; пример-34a) – 0,0025 г (25,0%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,29 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,21 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,7 Гц, 3H); LCMS: 441,10 [M+H] $^+$ , и пика-2 (изомер-2; пример-34b) – 0,0025 г (25,0%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ )  $\delta$  9,28 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Гц, 3H).; LCMS: 440,9 [M+H] $^+$ .

**Пример-35: 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевина**



Пример-35 получали посредством процедуры, сходной с процедурой, описанной для примера-34.

Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле. ( $\text{SiO}_2$ ; 50-60% EtOAc в гексане) с получением 0,04 г (21,61%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,05 (s, 1H), 9,07-8,97 (m, 2H), 8,71 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 5,06 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,8 Гц, 3H).; LCMS: 454,85 [M+H] $^+$ .

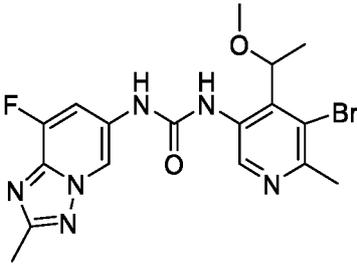
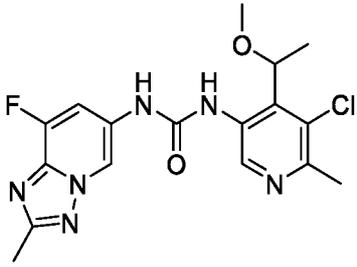
Рацемическое соединение (0,03 г) разделяли посредством SFC. [Колонка: Chiral pack (250 мм X 20 мм), 5 мкм. Условия: растворитель, %А: этанол, %В: н-гексан. Изократическое элюирование: время/В: 0,1/40 и 10/40; расход: 18 мл/мин с получением пика-1 (изомер-1; пример-35a) – 0,01 г (33,39%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-

метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины.

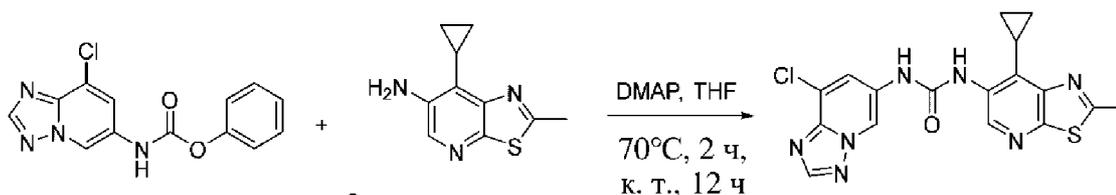
(400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,17 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,51 (d, J = 7,0 Гц, 3H); LCMS: 455,10 [M+H]<sup>+</sup>, и пика-2 (изомер-2; пример-35b) – 0,01 г (33,39%) 1-(5-бром-4-(1-метоксиэтил)-6-

5 метилпиридин-3-ил)-3-(8-хлор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-d<sub>4</sub>) δ 9,17 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 5,20 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 3H).; LCMS: 455,10 [M+H]<sup>+</sup>.

Приведенные ниже соединения получали посредством процедуры, аналогичной 10 процедуре, описанной в примере-34, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количеств реагентов, растворителей и условий реакции. Физико-химические характеристики соединений обобщены в приведенной ниже таблице.

Пример	Структура	Аналитические данные
36		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,08-9,06 (m, 2H), 7,45 (dd, J = 11,3, 1,6 Гц, 1H), 5,20 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Гц, 3H); LCMS: 437,1 [M+H] <sup>+</sup> .
37		(400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,05 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 5,19 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,54 (d, J = 16,7 Гц, 6H), 1,50 (d, J = 6,8 Гц, 3H).; LCMS: 393,20 [M+H] <sup>+</sup> .

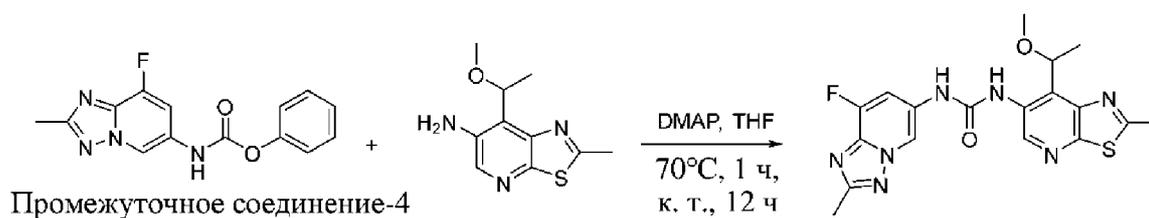
**Пример-38:** 1-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-(7-циклопропил-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)мочевина



Промежуточное соединение-3

К перемешиваемому раствору 7-циклопропил-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амина ((синтезированного с применением ссылки на WO2018020474) 0,15 г, 0,731 ммоль) в 2 мл сухого THF добавляли DMAP (0,134 г, 1,101 ммоль) и фенил(8-хлор-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-6-ил)карбамат (0,423 г, 1,468 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 70°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Слой этилацетата промывали водой, солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 40-50% EtOAc в гексане). Чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 0,035 г (11,97%) 1-(8-хлор-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-3-(7-циклопропил-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,22-9,27 (1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,78-7,82 (1H), 2,82 (s, 3H), 1,55-1,61 (m, J = 2,4 Гц, 1H), 1,17-1,34 (m, J = 6,8 Гц, 4H).; LCMS: 400,20 [M+H]<sup>+</sup>.

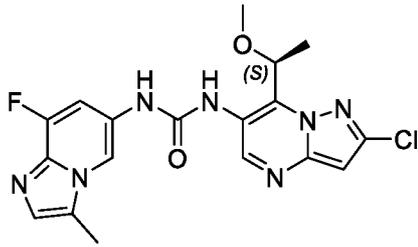
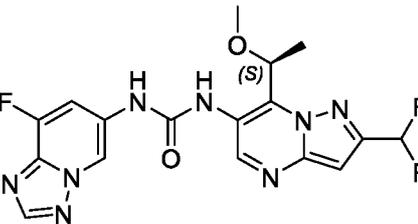
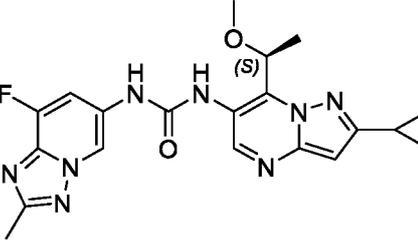
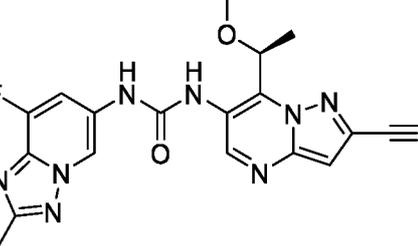
**Пример-39: 1-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-3-(7-(1-метоксиэтил)-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)мочевина**



К перемешиваемому раствору 7-(1-метоксиэтил)-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-амина ((полученного в соответствии с процедурой, описанной в WO2018020474); 0,05 г, 0,244 ммоль) в 8 мл сухого THF добавляли DMAP (0,041 г, 0,33 ммоль) и фенил(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)карбамат (0,096 г, 0,336 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 70°C, а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Слой этилацетата промывали водой, солевым раствором, затем высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (SiO<sub>2</sub>; 40-50% EtOAc в гексане) с получением 0,02 г (21,49%) 1-(8-фтор-2-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)-3-(7-(1-метоксиэтил)-2-метилтиазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)мочевины. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, Метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 9,18 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,50-7,45 (t, 1H), 5,60-5,57 (q, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 3H).; LCMS: 416,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединения, приведенные в следующей таблице, получали посредством процедуры, сходной с описанной в примере-I, с подходящими вариациями реагирующих веществ, количеств реагентов, растворителей и условий реакции. Физико-химические характеристики соединений обобщены в таблице ниже.

Пример	Структура	Аналитические данные
40		$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, DMSO) $\delta$ 9,65 (s, 1H), 8,95 (d, $J = 2,4$ Гц, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,42 (q, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 421,9 [M+H] <sup>+</sup> .
41		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,00 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H), 7,78 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,67 (dd, $J = 12,3, 2,2$ Гц, 2H), 6,67 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 5,527 (q, 1H), 3,45-3,39 (m, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,61 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).; LCMS: 418,1 [M+H] <sup>+</sup> .
42		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,03 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 11,3$ Гц, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,57 (q, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,52 (d, $J = 5,5$ Гц, 6H), 1,63 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).; LCMS: 432,1 [M+H] <sup>+</sup> .
43		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,00 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 3,43 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).; LCMS: 404,1 [M+H] <sup>+</sup> .

44		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, Метанол- $d_4$ ) $\delta$ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 11,8$ Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,56 (q, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 1,63 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 418,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
45		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,93 (s, 1H), 9,07 (d, $J = 45,6$ Гц, 2H), 8,54 (d, $J = 15,8$ Гц, 2H), 7,59 (d, $J = 11,4$ Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,49 (q, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,60 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 420,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
46		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,75 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,99 (d, $J = 3,9$ Гц, 1H), 8,72 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 8,34 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 7,54-7,50 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 2,2$ Гц, 1H), 5,49 (q, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,46 (d, $J = 3,9$ Гц, 3H), 1,57 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,03 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).; LCMS: 425,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .
47		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9,98 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,60-7,52 (m, 2H), 5,48 (q, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,59 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).; LCMS: 409,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

48		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, Метанол-d <sub>4</sub> ) δ 9,21 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,51 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,54 (q, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,02-1,96 (t, 4H), 1,61 (d, J = 6,6 Гц, 3H).; LCMS: 502,1 [M+H] <sup>+</sup> .
----	--	---

### Пример P1. Биохимический Анализ

Способность соединений ингибировать фермент MALT-1 (изоформа 1) тестировали посредством флуоресцентного анализа с применением рекомбинантного MALT-1 (изоформа 1, aa-840), полученного в собственной лаборатории. Буфер для анализа представлял собой 50 мМ HEPES (pH 7,5), 100 мМ NaCl, 10 мМ DTT, 1 мМ EDTA, 0,9 М цитрата натрия, 0,01% CHAPS. 1,5 нМ фермента MALT-1 инкубировали с различными концентрациями тестируемых соединений (1 мкМ) (1% DMSO) в присутствии буфера в течение 30 минут при 30°C. Протеазную реакцию инициировали добавлением 50 мкМ субстрата AC-LRSR-MAC (Peptide International, США) и инкубировали в течение 240 мин. После инкубации в течение 240 мин измеряли испускание флуоресценции образцами при 460 нм при длине волны возбуждения, составляющей 355 нм. Процент ингибирования рассчитывали с применением следующей формулы:  $(OD \text{ контроля} - (OD \text{ образца}/OD \text{ контроля})) \times 100$ . Значения IC<sub>50</sub> определяли путем аппроксимации данных доза-ответ к уравнению аппроксимации сигмоидальной кривой с применением программного обеспечения Graph pad prism V8.

Выбранные соединения по настоящему изобретению подвергали скринингу в вышеуказанной процедуре анализа для определения значений IC<sub>50</sub>, и результаты обобщали по группам +++, ++ и + в таблице ниже. В данном документе группа "+++" охватывает соединения со значениями IC<sub>50</sub> ниже 0,05 мкМ, группа "++" охватывает соединения со значениями IC<sub>50</sub> между 0,051 мкМ и 0,25 мкМ (оба включительно), и группа "+" охватывает соединения со значениями IC<sub>50</sub> выше 0,25 мкМ. "ND" означает "не определено".

Пример	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Процент ингибирования (при 1 мкМ)
1	+++	94

Пример	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Процент ингибирования (при 1 мкМ)
2	+++	97

Пример	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Процент ингибирования (при 1 мкМ)
3	+++	96
4	++	94
5	+++	98
6	+++	97
7	+++	96
8	+++	94
9	+++	92
10	+	38
11	+++	98
12	++	81
13	++	84
14	+++	99
15	++	79
16	+++	90
17	+++	82
18	+++	98
19	+	17
20	+	16
21	+	96
22	+	62
23	+	98
24	++	80
25	+++	95
26	+	71
27	++	87
28	+	84
29	++	83
30	+++	96
31	+++	100

Пример	IC <sub>50</sub> (мкМ)	Процент ингибирования (при 1 мкМ)
31a	+++	100
31b	+++	99
32	+++	100
32a	++	96
32b	+++	99
33	+++	98
33a	+++	99
33b	++	96
34	+	71
34a	++	79
34b	ND	33
35	+	72
35a	++	88
35b	+	8
36	+	69
37	+	48
38	+	62
39	+	77
40	++	96
41	+	69
42	++	79
43	++	86
44	++	90
45	++	78
46	+++	40
47	+++	54
48	++	86

**Включение посредством ссылки**

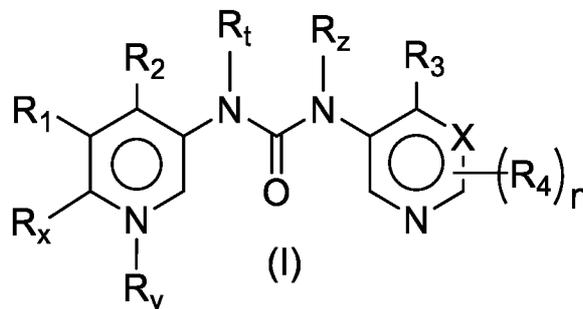
Все публикации и патенты, указанные в данном документе, настоящим включены посредством ссылки во всей своей полноте, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В 5 случае конфликта настоящая заявка, включая любые приведенные в данном документе определения, будет иметь преимущественную силу.

**Эквиваленты**

Несмотря на то, что были рассмотрены конкретные варианты осуществления заявленного изобретения, приведенное выше описание является иллюстративным, а не 10 ограничительным. Многие вариации настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области техники после ознакомления с данным описанием и приведенной ниже формулой изобретения. Полный объем настоящего изобретения должен быть определен посредством ссылки на пункты формулы изобретения наряду с их полным объемом эквивалентов и описанием, вместе с такими вариациями.

**Формула изобретения**

1. Соединение формулы (I),



или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер; где

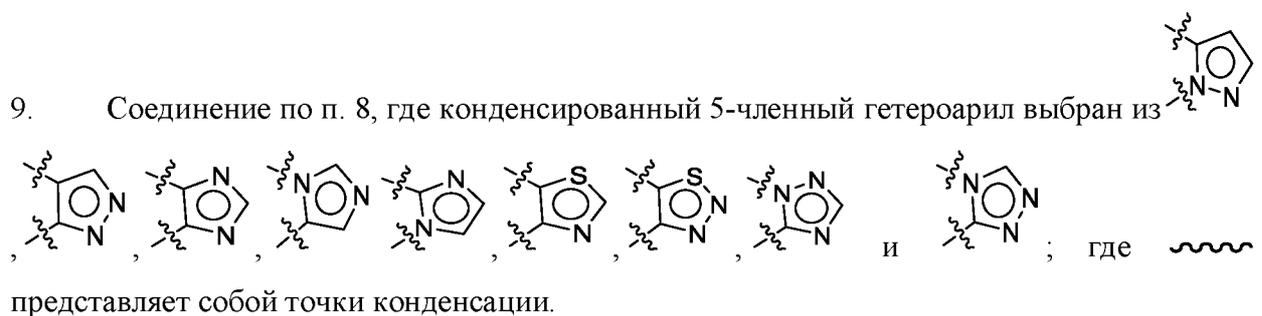
- 5 X представляет собой N или C;  
 Rx и Ry вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R6;  
 Rt и Rz независимо представляют собой водород или алкил;  
 R1 представляет собой водород, галоген, циано, гидроксигруппу, аминогруппу, алкоксигруппу, алкил или галогеналкил;  
 10 R2 представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;  
 R3 представляет собой арил, циклоалкил, гетероциклил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>; где арил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, гидроксигруппы, галогеналкила и алкила;  
 15 R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, алкил, алкоксигруппу, алкоксиалкил, галогеналкил или циклоалкил;  
 R4 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкоксигруппу, галогеналкил, галогеналкоксигруппу или циклоалкил; или любые две смежные группы R4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R5;  
 20 R5 в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, циано, алкоксигруппу, галогеналкоксигруппу, аминогруппу, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероарил;  
 25 R6 в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, гидроксигруппу, циано, алкоксигруппу, алкил или циклоалкил; где алкил необязательно замещен 1-3 заместителями, независимо выбранными из гидроксигруппы, оксогруппы, галогена, алкиламиногруппы, алкоксигруппы и гетероциклоалкила; и  
 n равняется 1, 2 или 3.

2. Соединение по п. 1, где X представляет собой N.
3. Соединение по любому из пп. 1-2, где  $R_x$  и  $R_y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_6$ .

- 5 4. Соединение по п. 3, где конденсированный 5-членный гетероарил выбран из



5. Соединение по любому из пп. 1-4, где  $R_1$  представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галогеналкил.
- 10 6. Соединение по любому из пп. 1-5, где  $R_2$  представляет собой водород или алкил.
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где  $R_3$  представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой  $-CHR_aR_b$ ; где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, галогеналкила и алкила; и  $R_a$  и  $R_b$  независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил или 3-10-членный циклоалкил.
- 15 8. Соединение по любому из пп. 1-7, где  $R_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или алкил; или любые две смежные группы  $R_4$  вместе с атомами, к
- 20 которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями  $R_5$ .



- 25 10. Соединение по любому из пп. 1-9, где  $R_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, циано или циклоалкил.
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где  $R_6$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкил-OH, алкил-N(алкил)<sub>2</sub>, алкоксиалкил, галогеналкил,  $-C(=O)-(5-6-членный\ гетероциклоалкил)$  или 3-10-членный циклоалкил.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где

X представляет собой N или C;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галогеналкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или алкил;

5 R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены галогеналкилом;

10 R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкоксиалкил или 3-10-членный циклоалкил;

R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>;

15 R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, алкил, галоген, галогеналкил, галогеналкокси, циано или циклоалкил;

R<sub>6</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, алкил, алкил-ОН, алкил-N(алкил)<sub>2</sub>, алкоксиалкил, галогеналкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил; и

20 n равняется 1 или 2.

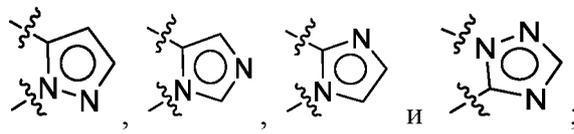
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где

X представляет собой N или C;

R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

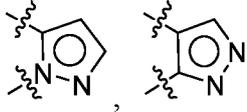
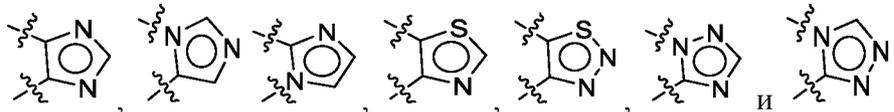
25 R<sub>x</sub> и R<sub>y</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-

членный гетероарил, выбранный из ; где  представляет собой точки конденсации, и каждое кольцо замещено 1 или 2 случаями R<sub>6</sub>;

R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, где циклоалкил и гетероциклоалкил  
30 необязательно замещены галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил;

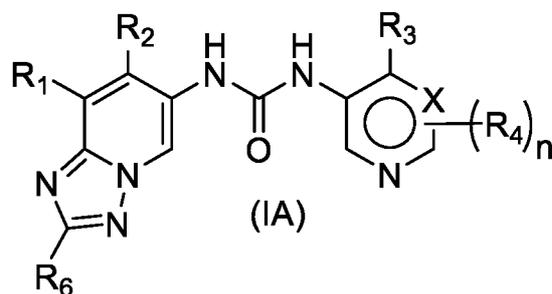
R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из , ; где  представляет собой точки конденсации, и каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил;

R<sub>6</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил; и n равняется 1 или 2.

14. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IA):



15. Соединение по п. 14, где R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

16. Соединение по любому из пп. 14-15, где R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил.

17. Соединение по любому из пп. 14-16, где R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

18. Соединение по любому из пп. 14-17, где R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-членный гетероарил, замещенный 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>.

19. Соединение по любому из пп. 14-18, где

X представляет собой N или C;

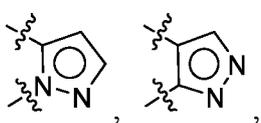
R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

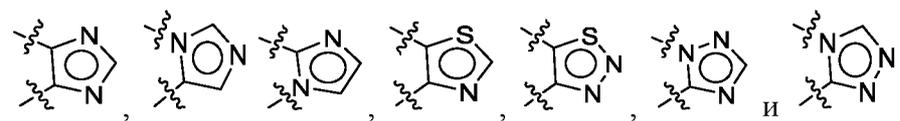
R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>3</sub> представляет собой 3-10-членный циклоалкил, 3-10-членный гетероциклоалкил или группу, представленную формулой -CHR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>, где циклоалкил и гетероциклоалкил обязательно замещены галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом;

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил;

R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют конденсированный 5-членный гетероарил, выбранный из ,

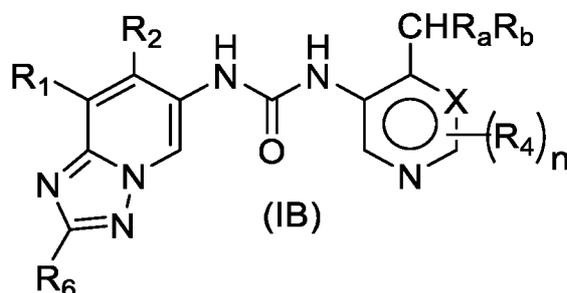
; где  представляет собой точки конденсации, и каждое кольцо обязательно замещено 1 или 2 случаями R<sub>5</sub>;

R<sub>5</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил;

R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил; и

n равняется 1 или 2.

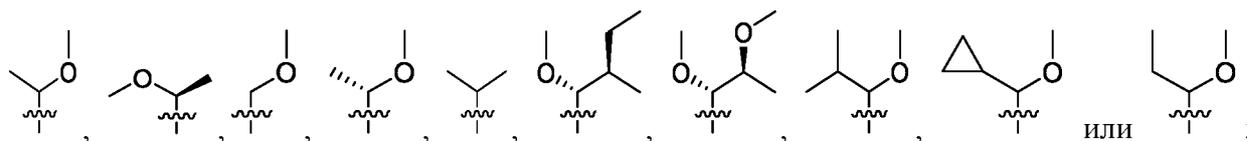
20. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IB):



21. Соединение по п. 20, где

R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> независимо представляют собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил.

22. Соединение по любому из пп. 20-21, где формула  $-\text{CHR}_a\text{R}_b$  представляет собой



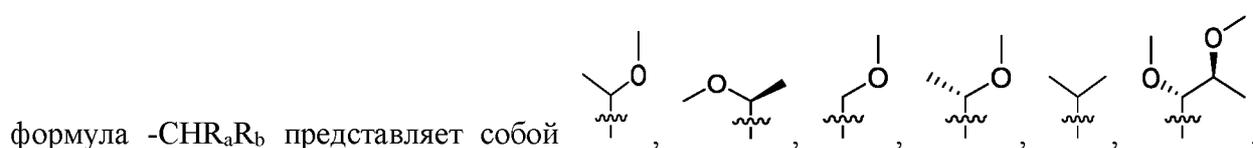
где представляет собой точку присоединения.

23. Соединение по любому из пп. 20-22, где

5  $\text{R}_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси или галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

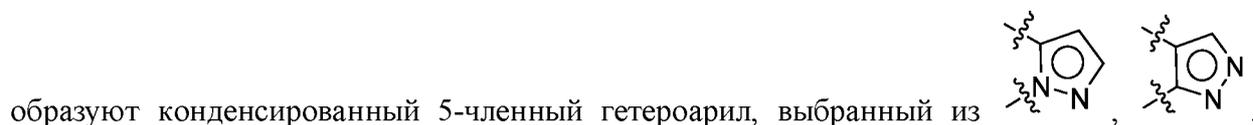
$\text{R}_2$  представляет собой водород или  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил;

$\text{R}_a$  и  $\text{R}_b$  независимо представляют собой водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;



10 или , где представляет собой точку присоединения;

$\text{R}_4$  в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил; или любые две смежные группы  $\text{R}_4$  вместе с атомами, к которым они присоединены,

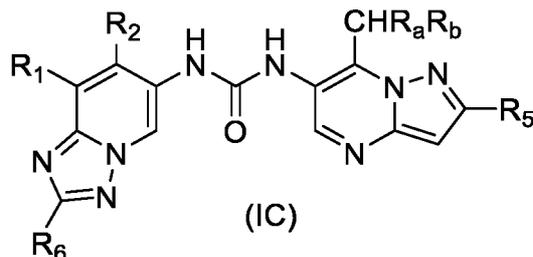


15 и ; где представляет собой точки конденсации, и каждое кольцо необязательно замещено 1 или 2 случаями  $\text{R}_5$ ;

$\text{R}_5$  в каждом случае независимо представляет собой водород,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

20  $\text{R}_6$  представляет собой водород, галоген,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил-ОН,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил- $\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, галоген $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $-\text{C}(=\text{O})$ -(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

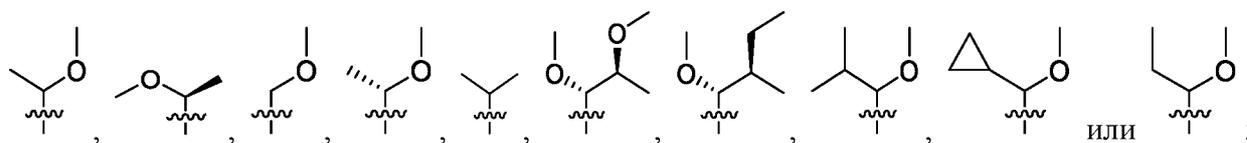
24. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IC):



25. Соединение по п. 24, где  $R_a$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси.

26. Соединение по любому из пп. 24-25, где  $R_b$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил.

5 27. Соединение по любому из пп. 24-26, где формула  $-CHR_aR_b$  представляет собой



где представляет собой точку присоединения.

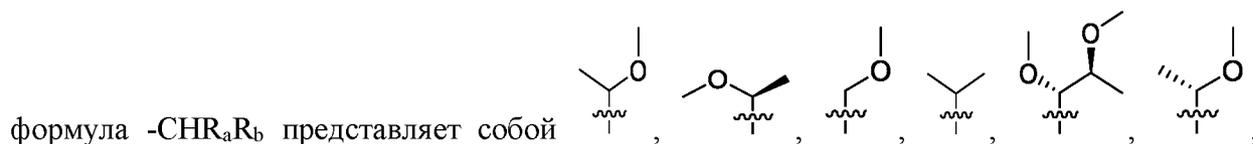
28. Соединение по любому из пп. 24-27, где

$R_1$  представляет собой водород, галоген, циано,  $(C_1-C_6)$ алкокси или галоген $(C_1-C_6)$ алкил;

10  $R_2$  представляет собой водород или  $(C_1-C_6)$ алкил;

$R_a$  представляет собой  $(C_1-C_6)$ алкокси;

$R_b$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил или 3-10-членный циклоалкил;

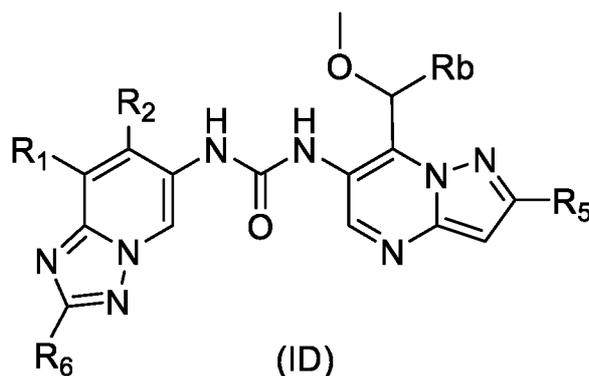


15 ; где представляет собой точку присоединения;

$R_5$  представляет собой водород,  $(C_1-C_6)$ алкил, галоген, галоген $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкокси, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

20  $R_6$  представляет собой водород, галоген,  $(C_1-C_6)$ алкил,  $(C_1-C_6)$ алкил-ОН,  $(C_1-C_6)$ алкил- $N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ ,  $(C_1-C_6)$ алкокси $(C_1-C_6)$ алкил, галоген $(C_1-C_6)$ алкил,  $-C(=O)-(5-6)$ -членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

29. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (ID):



30. Соединение по п. 29, где R<sub>b</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил.

31. Соединение по любому из пп. 29-30, где

5 R<sub>1</sub> представляет собой водород, галоген, циано, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси или галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

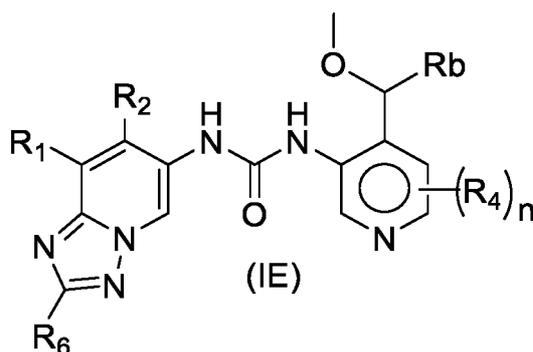
R<sub>2</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>b</sub> представляет собой водород, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил или 3-10-членный циклоалкил;

10 R<sub>5</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, циано или 3-10-членный циклоалкил; и

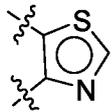
R<sub>6</sub> представляет собой водород, галоген, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-ОН, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил-N((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил)<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, -C(=O)-(5-6-членный гетероциклоалкил) или 3-10-членный циклоалкил.

32. Соединение по п. 1, представленное соединением формулы (IE):



15

33. Соединение по п. 32, где R<sub>4</sub> представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют , необязательно замещенный 1 или 2 случаями галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, циано или 3-10-членного циклоалкила, где  представляет собой точки конденсации.

20

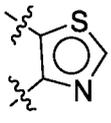
34. Соединение по любому из пп. 32-33, где

R<sub>1</sub> представляет собой водород или галоген;

R<sub>2</sub> представляет собой водород;

R<sub>b</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

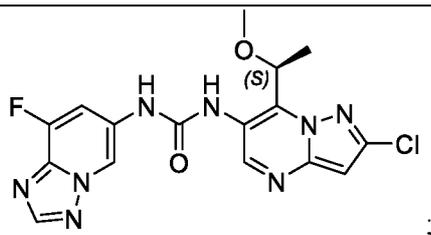
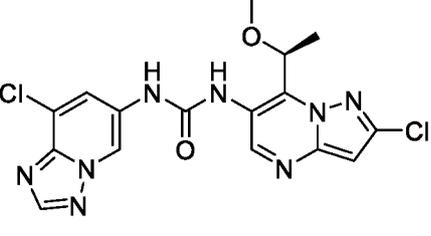
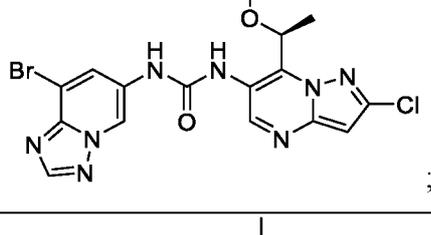
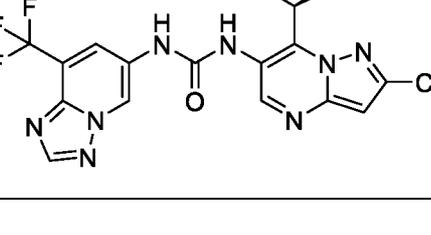
5 R<sub>4</sub> в каждом случае независимо представляет собой водород, галоген или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; или любые две смежные группы R<sub>4</sub> вместе с атомами, к которым они присоединены,

образуют , необязательно замещенный 1 или 2 случаями галогена или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, где  представляет собой точки конденсации;

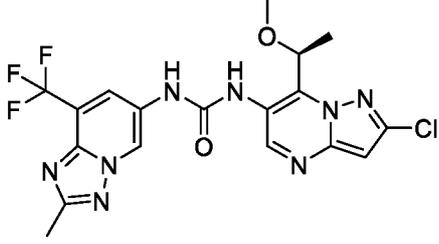
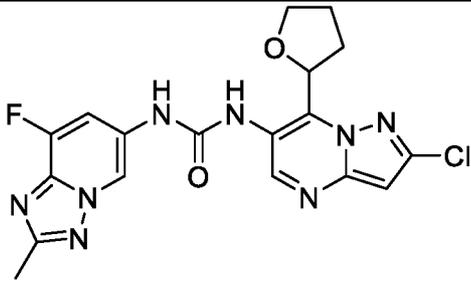
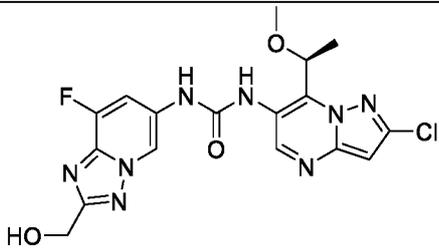
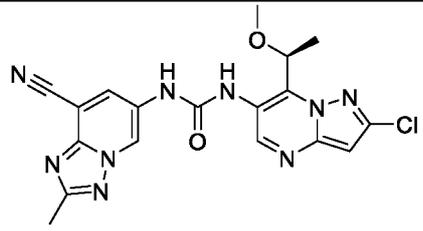
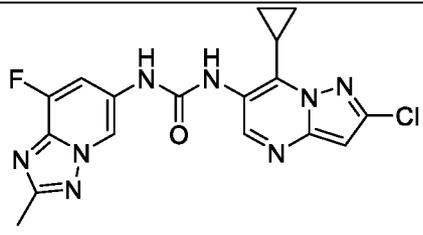
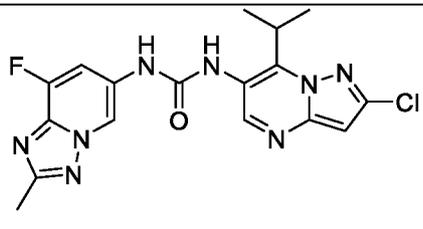
R<sub>6</sub> представляет собой водород или (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил; и

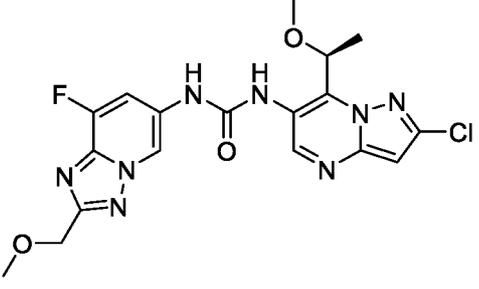
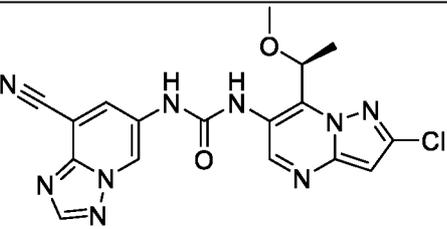
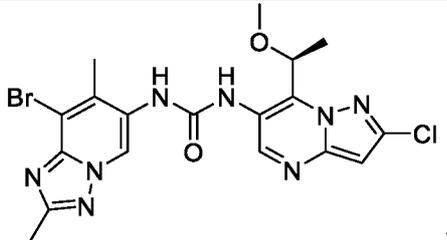
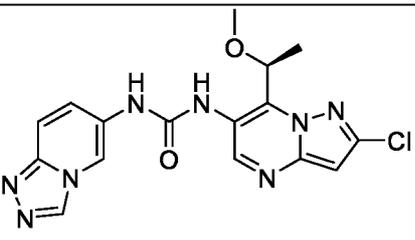
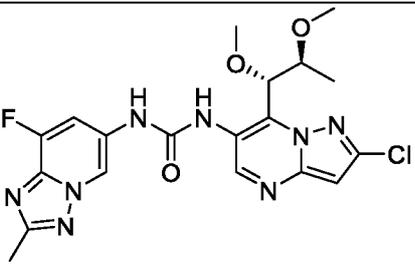
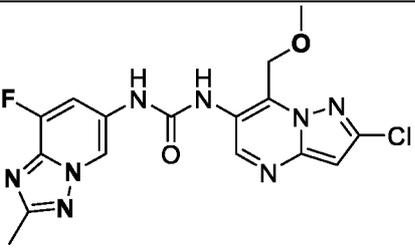
10 n равняется 1 или 2.

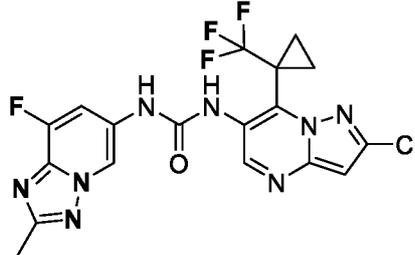
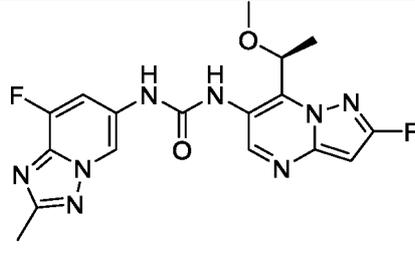
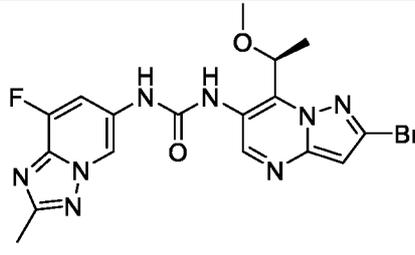
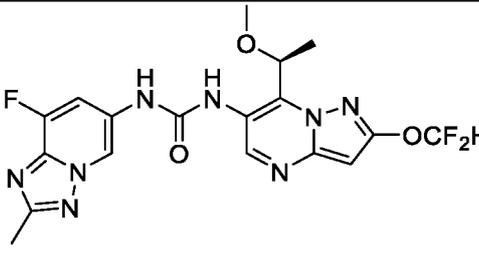
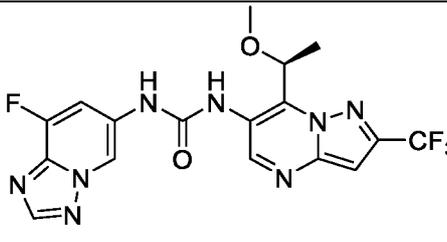
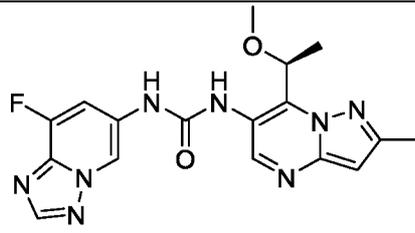
35. Соединение по любому из пп. 1-34, выбранное из следующего:

Пример	Структура
1	
2	
3	
4	

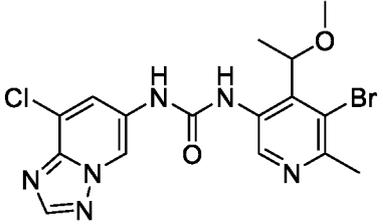
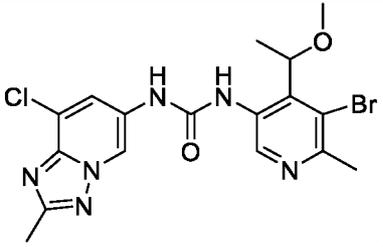
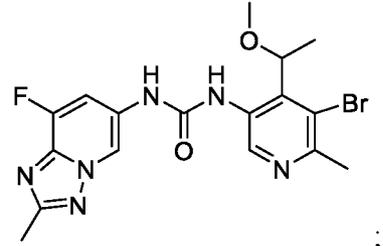
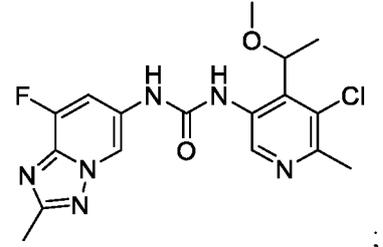
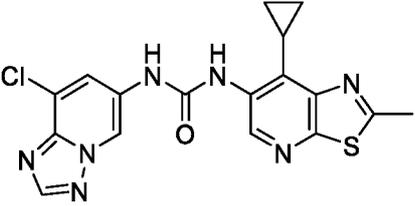
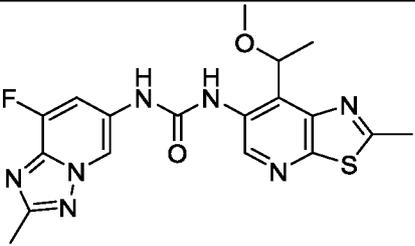
5	 ;
6	 ;
7	 ;
8	 ;
9	 ;
10	 ;

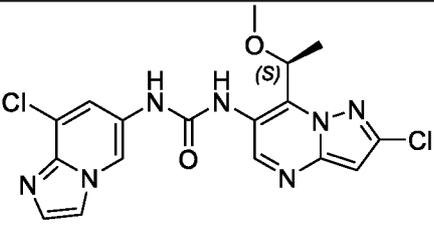
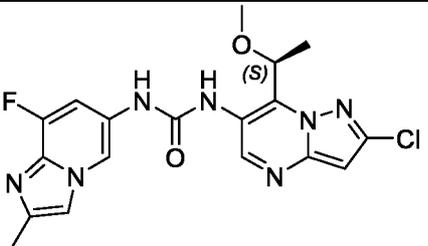
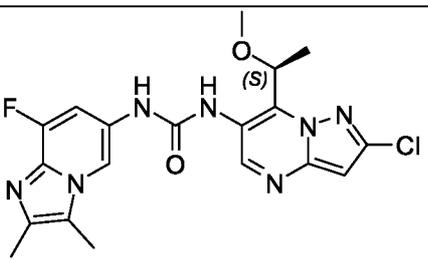
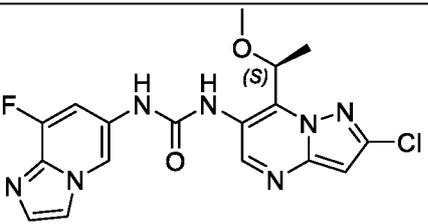
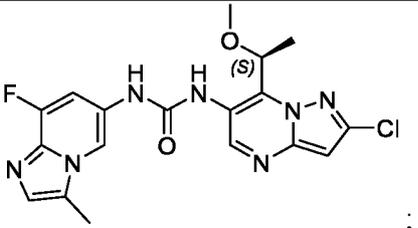
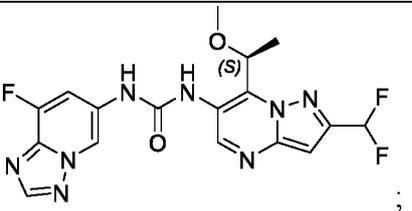
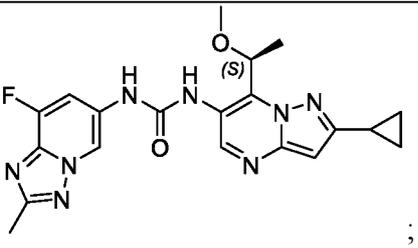
11	 ;
12	 ;
13	 ;
14	 ;
15	 ;
16	 ;

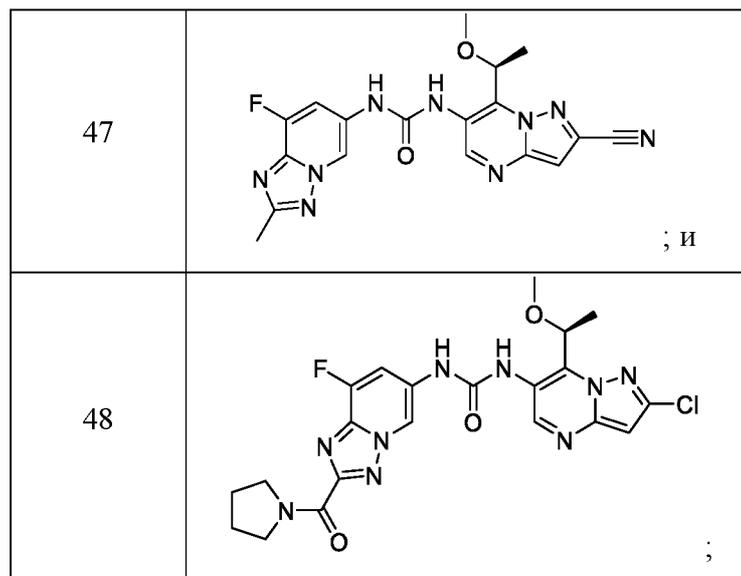
17	 ;
18	 ;
19	 ;
20	 ;
21	 ;
22	 ;

23	 ;
24	 ;
25	 ;
26	 ;
27	 ;
28	 ;

29	 ;
30	 ;
31	 ;
31a	Измер-1 соединения 31;
31b	Измер-2 соединения 31;
32	 ;
32a	Измер-1 соединения 32;
32b	Измер-2 соединения 32;
33	 ;
33a	Измер-1 соединения 33;
33b	Измер-2 соединения 33;

34	
34a	Изомер-1 соединения 34;
34b	Изомер-2 соединения 34;
35	
35a	Изомер-1 соединения 35;
35b	Изомер-2 соединения 35;
36	
37	
38	
39	

40	 ;
41	 ;
42	 ;
43	 ;
44	 ;
45	 ;
46	 ;



или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер.

36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемую соль, или стереоизомер, или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

5 37. Фармацевтическая композиция по п. 36 для применения в качестве лекарственного препарата.

38. Фармацевтическая композиция по п. 36 для применения в лечении или предупреждении заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.

39. Фармацевтическая композиция для применения по п. 38, где заболевание или  
 10 нарушение выбрано из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной лимфомы), лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориатического артрита, псориаза,  
 15 язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.

40. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или таутомер для применения в качестве лекарственного препарата.

41. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного ингибированием  
 20 MALT-1, у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп. 1-35.

42. Способ по п. 41, где заболевание или нарушение, опосредованное MALT-1, представляет собой рак.

43. Способ по п. 41 или п. 42, где заболевание или нарушение, опосредованное MALT-1, выбрано из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной лимфомы), лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориазического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.
- 5
44. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, или стереоизомера, или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения или предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного ингибированием MALT-1.
- 10
45. Применение по п. 44, где заболевание или нарушение, опосредованное ингибированием MALT-1, выбрано из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной лимфомы), лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориазического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.
- 15
46. Соединение по любому из пп. 1-35 для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованного MALT-1.
- 20
47. Соединение для применения по п. 46, где заболевание или нарушение, опосредованное ингибированием MALT-1, выбрано из рака мочевого пузыря, рака толстой кишки, гепатоцеллюлярного рака, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, В-клеточной лимфомы (диффузной В-крупноклеточной лимфомы), лимфомы из клеток мантийной зоны, фолликулярной лимфомы и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками, ревматоидного артрита, псориазического артрита, псориаза, язвенного колита, болезни Крона, системной красной волчанки, астмы и хронической обструктивной болезни легких.
- 25
- 30