

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202492247 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.11.14

(22) Дата подачи заявки  
2023.02.27

(51) Int. Cl. C07D 205/04 (2006.01)  
C07D 207/09 (2006.01)  
C07D 207/26 (2006.01)  
C07D 241/04 (2006.01)  
C07D 279/12 (2006.01)  
C07D 307/20 (2006.01)  
C07D 401/06 (2006.01)  
C07D 401/10 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
A61K 31/33 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)  
C07C 233/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИНАМИДА

(31) 63/314,783

(32) 2022.02.28

(33) US

(86) PCT/US2023/013924

(87) WO 2023/164201 2023.08.31

(71) Заявитель:  
АСТЕЛЛАС ФАРМА, ИНК.  
(JP); АСТЕЛЛАС ИНЖИНИРД  
СМОЛЛ МОЛЕКУЛС ЮС,  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)

(72) Изобретатель:

Маеда Дзунко, Куриваки Икуми,  
Китамура Кай, Ямасита Юми,  
Какефуда Кенчи, Камикава Акио,  
Негоро Кендзи, Сео Рюси (JP),  
Сиаварри Джеффри (US), Хамагути  
Ватару (JP)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Гизатуллин  
Ш.Ф., Гизатуллина Е.М., Строкова  
О.В., Угрюмов В.М., Джермакян Р.В.  
(RU)

(57) Предложено соединение, которое пригодно для применения в качестве ингибитора STING. Авторы настоящего изобретения обнаружили производные арилалкинамида, обладающие ингибирующим действием на STING. Производные арилалкинамида по настоящему изобретению обладают ингибирующим действием на STING и могут применяться в качестве средства для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферонопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

A1

202492247

202492247

A1

## ПРОИЗВОДНЫЕ АРИЛАЛКИНАМИДА

[Перекрестная ссылка на родственные заявки]

[0001]

Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке США № 63/314 783, поданной 28 февраля 2022 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

[Область техники]

[0002]

Настоящее изобретение относится к производным арилалкинамидов, которые применимы в качестве ингибитора стимулятора генов интерферона (STING) и, как ожидается, будут пригодны в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого заболевания, опосредованного STING.

[Предшествующий уровень техники]

[0003]

STING представляет собой адаптерный белок, который широко экспрессируется в иммунных клетках и участвует в иммунных реакциях. Когда эндогенная и экзогенная двухцепочечная ДНК (dsДНК) в цитоплазме распознается циклической GMP-AMP (сGAMP)-синтазой (сGAS), сенсором ДНК, посредством продукции вторичного мессенджера сGAMP, STING служит медиатором воспаления, что приводит к секреции провоспалительных цитокинов, таких как интерферон I типа (IFN), а также последующих цитокинов ядерного фактора каппа В (NF-κB).

[0004]

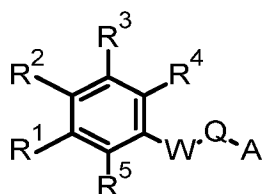
Путь сGAS-STING играет важную роль в защите хозяина от вирусных инфекций, но накопление эндогенной dsДНК в цитоплазме или мутации STING, приводящие к усилению функции, могут привести к чрезмерным иммунным ответам, которые, как известно, вызывают интерферопатию I типа, включая Синдром Айкарди-Гутьера (AGS) и STING-ассоциированную васкулопатию с дебютом в младенчестве (SAVI). Кроме того, об активации пути сGAS-STING или увеличении количества его лигандов сообщалось при широком спектре заболеваний, таких как системная красная волчанка (Annals of the

Rheumatic Diseases, Vol. 77, No. 10, p. 1507-1515, 2018), синдром Шегрена (Journal of Autoimmunity, Vol. 108, Article No. 102381, 2020), болезнь Крона (Cell Death and Disease, Vol. 12, Article No. 815, 2021), боковой амиотрофический склероз (Cell, Volume 183, Issue 3, p. 636-649, 2020) и болезнь Хантингтона (PNAS, Vol. 117, No. 27, p. 15989-15999, 2020).

[0005]

Патентный документ 1 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующей активностью в отношении пути STING и пригодно для лечения патологического состояния, заболевания или нарушения, при которых повышенная активация пути STING способствует развитию патологического процесса и/или симптомам и/или прогрессированию состояния, заболевания или нарушения у субъекта (символы в формуле см. в патентном документе).

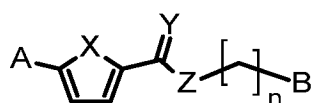
[Хим 1]



[0006]

Патентный документ 2 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующей активностью в отношении STING и пригодно для лечения STING-ассоциированного заболевания, патологического состояния или нарушения (символы в формуле см. в патентном документе).

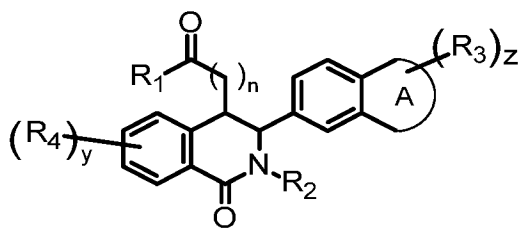
[Хим 2]



[0007]

Патентный документ 3 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующей активностью в отношении STING и пригодно для лечения STING-опосредованного заболевания (символы в формуле см. в патентном документе).

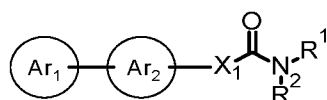
[Хим 3]



[0008]

Патентный документ 4 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующей активностью в отношении продукции бета-амилоида и пригодно для лечения нейродегенеративных заболеваний, возникающих в результате бета-амилоида (где  $X_1$  представляет собой ацетиленовую группу или тому подобное, а  $Ar_1$  представляет собой необязательно замещенный имидазолил или тому подобное. Остальные символы в формуле см. в патентном документе). Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

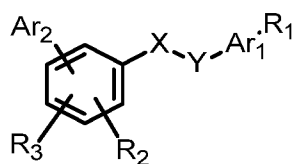
[Хим 4]



[0009]

Патентный документ 5 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает антагонистической активностью в отношении рецептора ретиноевой кислоты (RAR) и пригодно для лечения широкого спектра патологических состояний, например, дерматологических, ревматических, респираторных, сердечно-сосудистых, костных и офтальмологических заболеваний (где X-Y представляет собой алкинамидную группу или тому подобное. Остальные символы в формуле см. в патентном документе). Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

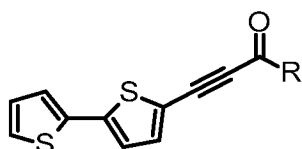
[Хим 5]



[0010]

Непатентный документ 1 описывает, что соединение, представленное следующей формулой, обладает ингибирующей активностью в отношении арилалкиламин-N-ацетилтрансферазы (AANAT) (где R представляет собой амины). Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

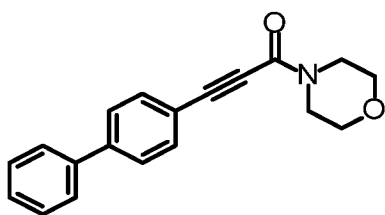
[Хим 6]



[0011]

Непатентный документ 2 описывает соединение, представленное следующей формулой, как результат реакции аминокарбонилирования. Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

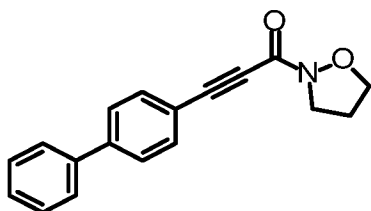
[Хим 7]



[0012]

Непатентный документ 3 описывает соединение, представленное следующей формулой, в качестве исходного материала реакции иодоциклизации. Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

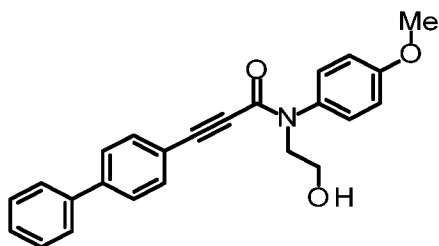
[Хим 8]



[0013]

Непатентный документ 4 описывает соединение, представленное следующей формулой, в качестве исходного материала реакции спиротрициклизации. Однако какая-либо ингибирующая активность в отношении STING не описана.

[Хим 9]



[Патентный документ]

[0014]

[Патентный документ 1] Международная публикация WO 2020/106741

[Патентный документ 2] Международная публикация WO 2019/122202

[Патентный документ 3] Международная публикация WO 2019/182886

[Патентный документ 4] Международная публикация WO 2005/115990

[Патентный документ 5] Патент США № 6150413.

[Непатентный документ]

[0015]

[Непатентный документ 1] Journal of Chemical Information and Modeling, 50, pp 446-460 (2010)

[Непатентный документ 2] European Journal of Organic Chemistry, pp 2235-2243 (2015)

[Непатентный документ 3] Journal of Organic Chemistry, 86, pp 15498-15508 (2021)

[Непатентный документ 4] Synthesis, 54, pp 3105-3113 (2022)

[Описание изобретения]

[Проблемы, решаемые с помощью изобретения]

[0016]

Предлагается соединение, которое применимо в качестве ингибитора STING и, как ожидается, будет пригодно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, например, фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферонопатии I типа или другого STING-опосредованного заболевания.

[Способы решения проблем]

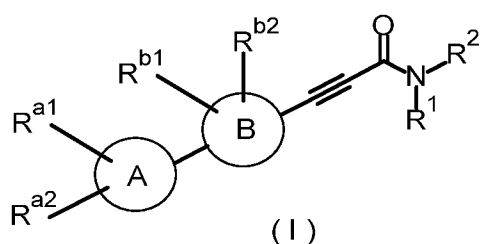
[0017]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования соединения, обладающего ингибирующим действием на STING, и в результате обнаружили, что производное арилалкинамида оказывает ингибирующее действие на STING и, как ожидается, будет пригодно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерфернопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания, или тому подобного, в частности синдрома Шегрена и системной красной волчанки. Таким образом, было осуществлено настоящее изобретение.

[0018]

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его соли и фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его соль и один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[Хим 10]



(где

Кольцо А представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклом, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклом,

Кольцо В представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или имидазолилом,

$R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкенил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкинил, галоген, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил или  $-OH$ ,

$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O_{1-6}$  алкил, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ ,  $-C(=O)-NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CN$  или  $-OH$ ,

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ ,

$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил или галоген,

$R^1$  представляет собой H, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероцикл и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним-тремя  $R^7$ ,

каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $-OH$ , оксо или имино,

каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $-C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил или  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил, и

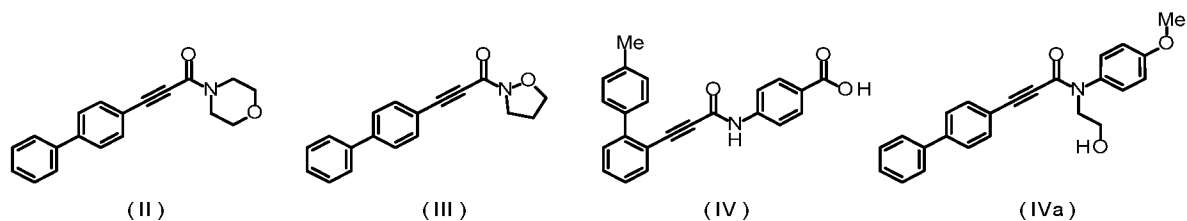
каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-OH,  $-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил  $-N(C_{1-6}$



алкил)<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, оксо, имино или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который может быть необязательно замещен одним или двумя оксо,

при условии, что соединение формулы (I) не является соединением формулы (II), (III), (IV) или (IVa)).

[Хим 11]



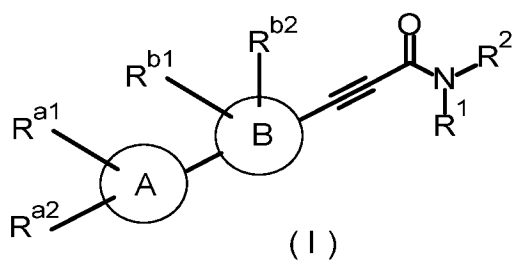
[0019]

Кроме того, если специально не указано иное, когда символы в одной формуле настоящего описания также используются в других формулах, одни и те же символы обозначают одни и те же значения.

[0020]

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферонопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания, содержащей соединение формулы (I) или его соль.

[Хим 12]



(где

Кольцо А представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклилом, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклилом,

Кольцо В представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два

атома азота, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или имидазолилом,

$R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкенил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкинил, галоген, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил или  $-OH$ ,

$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O_{1-6}$  алкил, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ ,  $-C(=O)-NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CN$  или  $-OH$ ,

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ ,

$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил или галоген,

$R^1$  представляет собой H, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним-тремя  $R^7$ ,

каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой -ОН, оксо или имино,  
каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой -C(=O)-ОН, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>  
алкил, -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил или -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, и

каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> алкилен-ОН, -C<sub>1-6</sub>  
алкилен-C(=O)-ОН, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -ОН, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub> алкил-N(C<sub>1-6</sub>  
алкил)<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)(=NH)-  
C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-ОН, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, оксо,  
имино или 4-7-членный насыщенный гетероцикл. который может быть необязательно  
замещен одним или двумя оксо.)

В данном документе фармацевтическая композиция включает агент для лечения  
аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I  
типа и/или другого STING-опосредованного заболевания, содержащий соединение  
формулы (I) или его соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его  
соли, которое является ингибитором STING; соединение формулы (I) или его соль для  
применения в качестве ингибитора STING; ингибитор STING, содержащий соединение  
формулы (I) или его соль; применение соединения формулы (I) или его соли для  
изготовления фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания,  
нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-  
опосредованного заболевания; применение соединения формулы (I) или его соли для  
лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания,  
интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания;  
соединение формулы (I) или его соль для применения при лечении аутоиммунного  
заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или  
другого STING-опосредованного заболевания; и способ лечения аутоиммунного  
заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или  
другого STING-опосредованного заболевания, включающий введение субъекту  
эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

В данном документе субъект представляет собой человека или животное, не  
являющееся человеком, нуждающееся в лечении, а в одном варианте осуществления –  
человека, нуждающегося в лечении.

[Эффекты изобретения]

[0021]

Соединение формулы (I) или его соль обладает ингибирующим действием на STING и может применяться в качестве агента для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[Краткое описание графических материалов]

[0022]

[Фиг. 1] Фиг. 1 демонстрирует результаты выделения слюны, оценивающие улучшающий эффект соединения по Примеру 33 на дисфункцию продуцирования слюны в мышинной модели лекарственно-индуцированной дисфункции слюноотделения, подобной синдрому Шегрена. Данные выражены как среднее значение  $\pm$  SEM. Статистическую значимость между контрольной группой, получавшей носителем, и группой отрицательного контроля, получавшей DMXAA, определяли с помощью t-критерия Стьюдента. <sup>##</sup> представляет  $P < 0,01$ . Статистическую значимость между группами, получавшими DMXAA, определяли с помощью теста множественного сравнения Даннетта. <sup>\*\*</sup> представляет  $P < 0,01$ . Quaque die (QD) представляет собой дозировку один раз в день.

[0023]

[Фиг. 2] Фиг. 2 демонстрирует результаты выделения слюны, оценивающие улучшающий эффект соединения по Примеру 34 на дисфункцию продуцирования слюны в мышинной модели лекарственно-индуцированной дисфункции слюноотделения, подобной синдрому Шегрена. Данные выражены как среднее значение  $\pm$  SEM. Статистическую значимость между контрольной группой, получавшей носителем, и группой отрицательного контроля, получавшей DMXAA, определяли с помощью t-критерия Стьюдента. <sup>##</sup> представляет  $P < 0,01$ . Статистическую значимость между группами, получавшими DMXAA, определяли с помощью теста множественного сравнения Даннетта. <sup>\*\*</sup> представляет  $P < 0,01$ . Quaque die (QD) представляет собой дозировку один раз в день.

[0024]

[Фиг. 3] Фиг. 3 демонстрирует результаты выделения слюны, оценивающие улучшающий эффект соединения по Примеру 99 на дисфункцию продуцирования

слюны в мышинной модели лекарственно-индуцированной дисфункции слюноотделения, подобной синдрому Шегрена. Данные выражены как среднее значение  $\pm$  SEM. Статистическую значимость между контрольной группой, получавшей носителем, и группой отрицательного контроля, получавшей DMXAA, определяли с помощью t-критерия Стьюдента. <sup>##</sup> представляет  $P < 0,01$ . Статистическую значимость между группами, получавшими DMXAA, определяли с помощью теста множественного сравнения Даннетта. \* , \*\* означает  $P < 0,05$  и  $0,01$  соответственно. Quaque die (QD) представляет собой дозировку один раз в день.

[Варианты осуществления изобретения]

[0025]

Далее настоящее изобретение будет описано подробно. В этом описании следующие термины имеют следующие значения, если не указано иное. Следующие определения предназначены для разъяснения, но не ограничения определяемых терминов. Если отдельный термин, используемый в данном документе, конкретно не определен, термины используются в их общепринятых значениях для специалиста в данной области техники.

[0026]

В настоящем описании «C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода (далее сокращенно C<sub>1-6</sub>), например метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил или тому подобное. «C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой линейный или разветвленный C<sub>1-4</sub> алкил в одном варианте осуществления; метил, этил, н-пропил, изопропил или трет-бутил в другом варианте осуществления; метил, этил, н-пропил, изопропил в другом варианте осуществления; этил или н-пропил в другом варианте осуществления; метил или изопропил в другом варианте осуществления; метил в другом варианте осуществления; или трет-бутил в еще одном варианте осуществления.

[0027]

«C<sub>1-6</sub> алкилен» представляет собой линейный или разветвленный C<sub>1-6</sub> алкилен, например, метилен, этилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, метилметилен, пропилен, 2-метилтриметилен, этилэтилен, 1,2-диметилэтилен или

1,1,2,2-тетраметилэтилен. «С<sub>1-6</sub> алкилен» представляет собой С<sub>1-4</sub> алкилен в одном варианте осуществления; метилен, этилен или триметилен в другом варианте осуществления; или метилен в еще одном варианте осуществления.

[0028]

«С<sub>2-6</sub> алкенил» представляет собой линейный или разветвленный С<sub>2-6</sub> алкенил, например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил или тому подобное. «С<sub>2-6</sub> алкенил» представляет собой С<sub>2-4</sub> алкенил в одном варианте осуществления; этенил, пропенил или бутенил в другом варианте осуществления; этенил в другом варианте; или пропенил в еще одном варианте осуществления.

[0029]

«С<sub>2-6</sub> алкинил» представляет собой линейный или разветвленный С<sub>2-6</sub> алкинил, например, этинил, пропилил, бутинил, пентинил, гексинил или тому подобное. «С<sub>2-6</sub> алкинил» представляет собой С<sub>2-4</sub> алкинил в одном варианте осуществления; этинил, пропилил или бутинил в другом варианте осуществления; этинил в другом варианте; или пропилил в еще одном варианте осуществления.

[0030]

«С<sub>3-8</sub> циклоалкил» представляет собой С<sub>3-8</sub> насыщенную углеводородную кольцевую группу и может образовывать мостиковое бициклическое кольцо или спирокольцо. «С<sub>3-8</sub> циклоалкил» представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.1.0]гексил, бицикло[3.1.1]гептил или спиро[2.5]октил. «С<sub>3-8</sub> циклоалкил» представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил в одном варианте осуществления; циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил в другом варианте осуществления; циклопропил или циклопентил в другом варианте осуществления; циклопропил еще в одном варианте осуществления; или циклопентил в еще одном варианте осуществления.

[0031]

«Галоген» означает F, Cl, Br или I. «Галоген» представляет собой F или Cl в одном варианте осуществления; F в другом варианте осуществления; Cl в еще одном варианте

осуществления; Br в другом варианте осуществления; или I в еще одном варианте осуществления.

[0032]

«Галоген C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой линейную или разветвленную C<sub>1-6</sub> алкильную группу, замещенную одним или большим количеством галогенов. «Галоген C<sub>1-6</sub> алкил» представляет собой трифторметил, трифторэтил, дифторметил, дифторэтил, фторметил, фторэтил, хлорметил, бромметил или иодметил в одном варианте осуществления; трифторметил или дифторметил в другом варианте осуществления; трифторметил в другом варианте осуществления; или дифторметил в еще одном варианте осуществления.

[0033]

«Гетероарил» представляет собой 5-6-членное ароматическое кольцо, которое имеет один или большее количество гетероатомов, особенно атомов кислорода, атомов азота или атомов серы, в качестве атомов, составляющих кольцо. Примеры «гетероарил»а включают, помимо прочего, пирролил, фурил, тиенил, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, изотиазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил, пиридил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил или триазинил. «Гетероарил» в одном варианте осуществления представляет собой пиразолил или пиридил; и пиридил – в другом варианте осуществления.

[0034]

«Оксо» представляет собой группу, представленную (=O), а «имино» представляет собой группу, представленную (=NH).

[0035]

«6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азот»а означает пиридил, пиазинил, пиримидинил или пиридазинил. «6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота» в одном варианте осуществления представляет собой пиридил, пиазинил в другом варианте осуществления; пиримидинил в еще одном варианте осуществления; или пиридазинил в еще одном варианте осуществления.

[0036]

«6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл» представляет собой 6-членное углеводородное кольцо, которое является насыщенным или имеет одну двойную связь в кольце и которое имеет один или большее количество гетероатомов вместо атомов углерода, особенно атомов кислорода, атомов азота или атомов серы, в качестве атомов, составляющих кольцо, и которые могут образовывать мостиковое бициклическое кольцо или спирокольцо. Примеры «6-членного насыщенного или частично ненасыщенного гетероцикла» включают, помимо прочего, тетрагидропиран, пиперидин, тетрагидротиопиран, морфолин, пиперазин, тиоморфолин, диоксан, дигидропиран, тетрагидропиридин или дигидротиопиран. «6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероцикл» представляет собой тетрагидропиран, дигидропиран, пиперидин, тетрагидропиридин или морфолин в одном варианте осуществления; или тетрагидропиран или дигидропиран в другом варианте осуществления.

[0037]

«4-7-членный насыщенный гетероцикл» представляет собой 4-7-членное насыщенное углеводородное кольцо, которое имеет один или больше количество гетероатомов вместо атомов углерода, особенно атомов кислорода, атомов азота или атомов серы, в качестве атомов, составляющих кольцо, и которые могут образовывать мостиковое бициклическое кольцо или спирокольцо. Примеры «4-7-членного насыщенного гетероцикла» включают, помимо прочего, оксетанил, азетидинил, тиетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, тетрагидротиопиранил, оксепанил, азепанил, тиепанил, диоксоланил, имидазолидинил, пиазолидинил, дитиоланил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, диоксанил, пиперазинил, дитианил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатианил, диоксепанил, диазепанил, дитиепанил, оксазепанил, тиазепанил, оксатиепанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептил, 2-азабицикло[2.2.1]гептил или 6-азаспиро[2.5]октил. «4-7-членный насыщенный гетероцикл» представляет собой оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил, пиперидинил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил или 2,6-дiazаспиро[3.3]гептил в одном варианте осуществления; азетидинил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидротиофенил, тетрагидропиранил,



пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептил в другом варианте осуществления; азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептил в другом варианте осуществления; тетрагидропиранил в другом варианте осуществления; тетрагидрофуранил или пирролидинил в другом варианте осуществления; тетрагидротиофенил в другом варианте осуществления; азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или тиоморфолинил в одном варианте осуществления.

[0038]

«4-7-членный насыщенный гетероцикл» в «R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>» представляет собой 4-7-членное насыщенное углеводородное кольцо, которое имеет по меньшей мере один атом азота вместо атомов углерода среди описанного выше «4-7-членного насыщенного гетероцикла», например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, или тиоморфолинил. «4-7-членный насыщенный гетероцикл» в «R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup>». в одном варианте осуществления представляет собой пиперидинил или морфолинил.

[0039]

«4-7-членный насыщенный гетероцикл» в «R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, при этом гетероцикл может быть необязательно конденсирован с фенилом» представляет собой 4-7-членное насыщенное углеводородное кольцо, которое имеет по меньшей мере один атом азота вместо атомов углерода среди описанного выше «4-7-членного насыщенного гетероцикла», например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил или 2,6-диазаспиро[3.3]гептил. «Гетероцикл может быть необязательно конденсирован с фенилом» означает, что гетероцикл не конденсирован с фенильным кольцом или гетероцикл конденсирован с фенильным кольцом с образованием бициклического кольца, например, индолина, изоиндолина, тетрагидрохинолина или тетрагидроизохинолина. Примеры «R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом

азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно конденсирован с фенилом» представляют собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или тиоморфолинил в одном варианте осуществления; азетидинил, пирролидинил или пиперидинил в другом варианте осуществления; пирролидинил в еще одном варианте осуществления; тиоморфолинил в другом варианте осуществления; или индолинил в другом варианте осуществления.

[0040]

«5-членный гетероцикл» в «фениле, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклом», представляет собой 5-членное ненасыщенное углеводородное кольцо, которое имеет один или большее количество гетероатомов вместо атомов углерода, особенно атомов кислорода, атомов азота или атомов серы, в качестве атомов, составляющих кольцо. Примеры 5-членного гетероцикла включают, помимо прочего, дигидрофуранил, фуранил, дигидропирролил, пирролил, дигидротиофенил, тиофенил, дигидрооксазолил, оксазолил, дигидроимидазолил, имидазолил, дигидротиазолил, тиазолил, диоксилил или 2-оксодигидропирролил. Фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклом, представляет собой фенил или фенил, конденсированный с 5-членным гетероциклом посредством общей двойной связи с образованием бициклического кольца. Примеры фенила, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклом, включают, помимо прочего, фенил, индолил, бензофуранил, бензотиофенил, индазолил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензоксазолил, бензоизотиазолил, бензотиазолил, 1,3-бензодиоксилил или 1-оксоизоиндолинил. Фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклом, в одном варианте осуществления представляет собой фенил.

[0041]

Фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, представляет собой фенил или фенил, конденсированный с другим фенилом или 6-членным гетероарилом, имеющим один или два атома азота. Примеры фенила, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, включают, помимо прочего, нафтил, хинолил, хиназолил или хиноксалил. Фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или

6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, в одном варианте осуществления представляет собой фенил или хинолил; фенил в другом варианте осуществления; или хинолил в еще одном варианте осуществления.

[0042]

В настоящем описании выражение «необязательно замещенный» включает «который не замещен» или «который замещен одним или большим количеством заместителей» (например, заместителями, которые определены ниже).

Замещение может происходить везде, где обычно в группе присутствует атом водорода.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения «необязательно замещенный» означает «необязательно замещенный 1-5 заместителями», в другом варианте осуществления настоящего изобретения означает «необязательно замещенный 1-3 заместителями».

В случае множественных замен заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0043]

Примеры заместителей «необязательно замещенного фенила», «необязательно замещенного гетероарила», «необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила», «необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила» и «необязательно замещенного 4-7-членного насыщенного гетероциклила» включают, помимо прочего, заместители, описанные в R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> или R<sup>7</sup>.

[0044]

«Необязательно замещенный одним или двумя R<sup>e</sup>» означает незамещенный или замещенный одним или двумя R<sup>e</sup>. «Необязательно замещенный одним или двумя R<sup>e</sup>» замещен двумя R<sup>e</sup> в одном варианте осуществления; замещен одним R<sup>e</sup> в другом варианте осуществления; или незамещен в другом варианте осуществления. В случае замены двумя R<sup>e</sup> эти два R<sup>e</sup> могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0045]

«Замещенный одним или двумя R<sup>y</sup>», где R<sup>y</sup> представляет собой R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>, означает замещенный одним или двумя R<sup>y</sup>. «Замещенный одним или двумя R<sup>y</sup>» замещен

двумя R<sup>y</sup> в одном варианте осуществления; замещен одним R<sup>y</sup> в другом варианте осуществления. В случае замены двумя R<sup>y</sup> эти два R<sup>y</sup> могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0046]

«Необязательно замещенный одним-тремя R<sup>7</sup>» означает незамещенный или замещенный одним-тремя R<sup>7</sup>. «Необязательно замещенный одним-тремя R<sup>7</sup>» в одном варианте осуществления необязательно замещен одним или двумя R<sup>7</sup>; замещен тремя R<sup>7</sup> в другом варианте осуществления; замещен двумя R<sup>7</sup> в другом варианте осуществления; замещен одним R<sup>7</sup> в еще одном варианте осуществления; или незамещен в еще одном варианте осуществления. В случае замены двумя или тремя R<sup>7</sup> эти два или три R<sup>7</sup> могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[0047]

Один или большее количество вариантов осуществления могут быть объединены с другим вариантом осуществления, даже если такая комбинация конкретно не описана. То есть все варианты осуществления можно комбинировать любым способом.

[0048]

В настоящем описании «лечение» включает как «терапевтическое лечение», так и «профилактическое лечение». «Терапевтическое лечение» означает облегчение симптомов, изменение течения заболевания, увеличение продолжительности жизни и т. д., а «профилактическое лечение» означает снижение вероятности возникновения заболевания у субъектов, подверженных риску развития заболевания. «Субъекты с риском развития заболевания» означают индивидуумов с известными факторами риска, которые делают их более склонными к развитию заболевания, чем людей в общей популяции.

[0049]

Термин «аутоиммунное заболевание» в контексте данного документа относится к группе заболеваний, включающей системную красную волчанку, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, диабет 1 типа, васкулит, антифосфолипидный синдром, системный склероз, полимиозит, дерматомиозит, смешанное заболевание соединительной ткани, IgG4-ассоциированное заболевание,

микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, быстро прогрессирующий гломерулонефрит, болезнь Бехчета, болезнь Стилла с дебютом у взрослом возрасте, анкилозирующий спондилит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, пузырчатка, пемфигоид, болезнь Хашимото, Базедова болезнь, первичная иммунная тромбоцитопения, аутоиммунный легочный альвеолярный протеиноз, аутоиммунная гемолитическая анемия, синдром Гудпасчера, миастения гравис, целиакия и псориаз, но термин «аутоиммунное заболевание» не ограничивается этими заболеваниями. «Аутоиммунное заболевание» представляет собой системную красную волчанку, синдром Шегрена, ревматоидный артрит, болезнь Крона, язвенный колит, диабет 1 типа, васкулит, системный склероз, дерматомиозит, миастению или псориаз в одном варианте осуществления; системную красную волчанку и синдром Шегрена в другом варианте осуществления; системную красную волчанку в другом варианте осуществления; или синдром Шегрена в еще одном варианте осуществления. Термин «системная красная волчанка» в контексте данного документа включает несколько подтипов красной волчанки, включая, помимо прочего, волчаночный нефрит, психоневрологическую красную волчанку и кожную красную волчанку. «Системная красная волчанка» в одном варианте осуществления представляет собой волчаночный нефрит; психоневрологическую красную волчанку в другом варианте осуществления; или кожную красную волчанку в еще одном варианте осуществления. «Системная красная волчанка» представляет собой системную красную волчанку, которая в дополнительном варианте осуществления не имеет симптомов волчаночного нефрита; системную красную волчанку, которая не имеет симптомов психоневрологической красной волчанки в дополнительном варианте осуществления; системную красную волчанку, которая не имеет симптомов волчаночного нефрита или психоневрологической волчанки в дополнительном варианте осуществления. Кроме того, термин «системная красная волчанка» в контексте данного документа включает системную красную волчанку, интеркуррентную с синдромом Шегрена.

[0050]

Термин «нейродегенеративное заболевание» в контексте данного документа относится к группе заболеваний, включающей рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз, дегенерацию лобно-височных долей, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию, деменцию с тельцами Леви,

болезнь Хантингтона, возрастную дегенерацию желтого пятна, инсульт и черепно-мозговую травму, однако термин «нейродегенеративное заболевание» не ограничивается этими заболеваниями. «Нейродегенеративное заболевание» в одном варианте осуществления представляет собой рассеянный склероз; боковой амиотрофический склероз в другом варианте осуществления; болезнь Паркинсона, множественную системную атрофию или деменцию с тельцами Леви в другом варианте осуществления; лобно-височную долевую дегенерацию в еще одном варианте осуществления; болезнь Хантингтона в еще одном варианте осуществления; инсульт в другом варианте осуществления; или черепно-мозговую травму в другом варианте осуществления.

[0051]

«Интерферопатия I типа» в контексте данного документа относится к группе заболеваний, включающей синдром Айкарди-Гутьера (AGS), STING-ассоциированную васкулопатию с дебютом в младенчестве (SAVI), синдром COPA, спондилоэпхондродисплазию, атаксию, телеангиэктазию и семейную ознобленную красную волчанку, но термин «интерферопатия I типа» не ограничивается этими заболеваниями. «Интерферопатия I типа» представляет собой синдром Айкарди-Гутьера (AGS) или STING-ассоциированную васкулопатию с дебютом в младенчестве (SAVI) в одном варианте осуществления; синдром Айкарди-Гутьера (AGS) в другом варианте осуществления; или STING-ассоциированную васкулопатию с дебютом в младенчестве (SAVI) в еще одном варианте осуществления.

[0052]

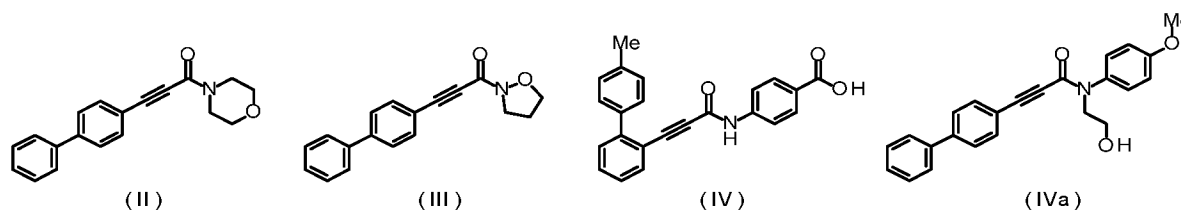
«Другое STING-опосредованное заболевание» в контексте данного документа относится к группе заболеваний, включающей неалкогольный стеатогепатит (NASH), алкогольную болезнь печени, острый панкреатит, острое поражение почек, сепсис, инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность, но термин «другое STING-опосредованное заболевание» не ограничивается этими заболеваниями. «Другое STING-опосредованное заболевание» представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH) или алкогольную болезнь печени в одном варианте осуществления; острый панкреатит в другом варианте осуществления; острое поражение почек в еще одном варианте осуществления; сепсис в еще одном варианте осуществления; или инфаркт миокарда или хроническую сердечную недостаточность в дополнительном варианте осуществления.

[0053]

Некоторые варианты осуществления, включая варианты осуществления, описанные в пунктах от (1-1) до (14-8), соединения формулы (I) или его соли в настоящем изобретении показаны ниже, при условии, что соединение формулы (I) или его соль не являются соединением формулы (II), (III), (IV) или (IVa) или его солью.

[0054]

[Хим 13]



[0055]

(1-1) Соединение или его соль, в котором Кольцо А представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклилом, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклилом,

(1-2) Соединение или его соль, в котором Кольцо А представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, пиразолил или 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил.

(1-3) Соединение или его соль, в котором Кольцо А представляет собой фенил, пиразолил или 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил.

(1-4) Соединение или его соль, в котором Кольцо А представляет собой фенил .

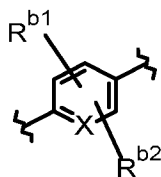
(2-1) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или имидазолилом.

(2-2) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, или пиразолил.

(2-3) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота.

(2-4) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой формулу (V), где X представляет собой СН или N.

[Хим 14]



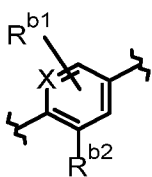
(V)

(2-5) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой формулу (V), где X представляет собой СН .

(2-6) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой формулу (V), где X представляет собой N.

(2-7) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой формулу (Va).

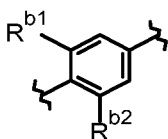
[Хим 15]



(Va)

(2-8) Соединение или его соль, в котором Кольцо В представляет собой формулу (Vb).

[Хим. 16]



(Vb)

(3-1) Соединение или его соль, в котором R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-C<sub>1-6</sub> алкилен-C<sub>2-6</sub> алкенил, -O-C<sub>1-6</sub> алкилен-C<sub>2-6</sub> алкинил, галоген, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил, -O-галоген-C<sub>1-6</sub> алкил или -ОН.

(3-2) Соединение или его соль, в котором R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> независимо представляют собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, галоген, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил или -O-галоген-C<sub>1-6</sub> алкил.

(3-3) Соединение или его соль, в котором R<sup>a1</sup> и R<sup>a2</sup> независимо представляют собой H, галоген, галоген-C<sub>1-6</sub> алкил или -O-галоген-C<sub>1-6</sub> алкил.



(3-4) Соединение или его соль, в котором  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H, галоген- $C_{1-6}$  алкил или -O-галоген- $C_{1-6}$  алкил.

(3-5) Соединение или его соль, в котором  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H или -O-галоген- $C_{1-6}$  алкил.

(3-6) Соединение или его соль, в котором  $R^{a1}$  представляет собой H и  $R^{a2}$  представляет собой -O-галоген- $C_{1-6}$  алкил.

(3-7) Соединение или его соль, в котором  $R^{a1}$  и  $R^{a2}$  представляют собой H.

(4-1) Соединение или его соль, в котором  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил, - $O_{1-6}$  алкил, галоген- $C_{1-6}$  алкил, -O-галоген- $C_{1-6}$  алкил, галоген, - $C_{1-6}$  алкилен-OH, - $C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ , -C(=O)- $NR^cR^d$ , - $NR^cR^d$ , -CN или -OH.

(4-2) Соединение или его соль, в котором  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H, галоген- $C_{1-6}$  алкил или - $C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ .

(4-3) Соединение или его соль, в котором  $R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H или галоген- $C_{1-6}$  алкил.

(4-4) Соединение или его соль, в котором  $R^{b1}$  представляет собой H и  $R^{b2}$  представляет собой галоген- $C_{1-6}$  алкил.

(5) Соединение или его соль, в котором по меньшей мере один из  $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$ ,  $R^{b1}$  или  $R^{b2}$  не представляет собой H.

(6-1) Соединение или его соль, в котором  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, -C(=O)- $C_{1-6}$  алкил или -S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ .

(6-2) Соединение или его соль, в котором  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ .

(6-3) Соединение или его соль, в котором  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H или  $C_{1-6}$  алкил.

(6-4) Соединение или его соль, в котором  $R^c$  и  $R^d$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ .

(7-1) Соединение или его соль, в котором  $R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $O-C_{1-6}$  алкил или галоген.

(7-2) Соединение или его соль, в котором  $R^e$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$  алкил.

(8-1) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой H, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним-тремя  $R^7$ .

(8-2) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ .

(8-3) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероциклил, фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$  или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ .

(8-4) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ .

(8-5) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой H,  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ , или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила или пиперидинила или тиоморфолинила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или тиоморфолинил могут быть необязательно замещены одним или двумя  $R^7$ .

(8-6) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила или тиоморфолинила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или тиоморфолинил могут быть необязательно замещены одним или двумя  $R^7$ .

(8-7) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием пирролидинила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом пирролидинил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ .

(8-8) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием пирролидинила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом пирролидинил замещен двумя  $R^7$ .

(8-9) Соединение или его соль, в котором  $R^1$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероцикл, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом

гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя R<sup>7</sup>.

(9-1) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой -OH, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкилен-OH, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкилен-C(=O)-OH, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил или -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил,

(9-2) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой -OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

(9-3) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>3</sup> независимо представляет собой -OH или -C(=O)-NH<sub>2</sub>.

(10-1) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой -OH, -O-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил или -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил.

(10-2) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>4</sup> независимо представляет собой -OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

(10-3) Соединение или его соль, в котором R<sup>4</sup> представляет собой -OH.

(11-1) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой -OH, оксо или имино.

(11-2) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой -OH или оксо.

(11-3) Соединение или его соль, в котором R<sup>5</sup> представляет собой -OH.

(11-4) Соединение или его соль, в котором R<sup>5</sup> представляет собой оксо.

(11-5) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>5</sup> независимо представляет собой оксо или имино.

(12-1) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой -C(=O)-OH, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил или -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил.

(12-2) Соединение или его соль, в котором каждый R<sup>6</sup> независимо представляет собой -C(=O)-OH или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

(12-3) Соединение или его соль, в котором R<sup>6</sup> представляет собой -C(=O)-OH.

(12-4) Соединение или его соль, в котором R<sup>6</sup> представляет собой -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>.

(13-1) Соединение или его соль, в котором каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН,  $-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)$ -ОН,  $C_{3-8}$  циклоалкил, -ОН, -О- $C_{1-6}$  алкил,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил- $N(C_{1-6}$  алкил) $_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-ОН$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6}$  алкил) $_2$ , оксо, имино или 4-7-членный насыщенный гетероцикл. который может быть необязательно замещен одним или двумя оксо.

(13-2) Соединение или его соль, в котором каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН,  $-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)$ -ОН,  $C_{3-8}$  циклоалкил, -ОН,  $-NH_2$ ,  $-C(=O)-ОН$ ,  $-C(=O)-NH_2$ , оксо, имино или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или двумя оксо.

(13-3) Соединение или его соль, в котором каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН, -ОН,  $-C(=O)-NH_2$ , оксо или имино.

(13-4) Соединение или его соль, в котором каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$  алкилен-ОН, -ОН или  $-C(=O)-NH_2$ .

(13-5) Соединение или его соль, в котором  $R^7$  представляет собой -ОН.

(14) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию двух или большего количества вариантов осуществления, которые не противоречат друг другу, среди вариантов осуществления групп, описанных в пунктах от (1-1) до (13-5). Их примеры включают, помимо прочего, следующие комбинации.

(14-1) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-1), (2-1), (3-1), (4-1), (6-1), (7-1), (8-1), (9-1), (10-1), (11-1), (12-1) и (13-1).

(14-2) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-1), (2-2), (3-2), (4-2), (6-2), (7-1), (8-2), (9-2), (10-2), (11-2), (12-2) и (13-2).

(14-3) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-2), (2-4), (3-2), (4-2), (5), (6-2), (7-1), (8-3), (9-2), (10-3), (11-2) и (13-2).

(14-4) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-2), (2-4), (3-2), (4-4), (8-4) и (13-2).

(14-5) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-4), (2-4), (3-7), (4-4), (8-5), (9-3) и (13-3).

(14-6) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-4), (2-4), (3-7), (4-4), (8-6) и (13-3).

(14-7) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-4), (2-5), (3-7), (4-4), (8-8) и (13-5).

(14-8) Соединение или его соль, которое представляет собой комбинацию (1-1), (2-2), (3-2), (4-2), (6-2), (7-1), (8-9), (9-2), (10-2), (11-2), (12-2) и (13-2).

[0056]

Примеры конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, включают следующие соединения или их соли:

$N^2$ -{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-L-серинамид,

1-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,

1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил} пиперидин-4-карбоксамид,

1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,

1-[3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,

*N*-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамид,

*N*-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамид,

1-[(3*S*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,

(3*R*)-1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил} пирролидин-3-карбоксамид,

1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[6-фенил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]проп-2-ин-1-он, и

1-имино-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-1-он.

Примеры конкретных соединений, включенных в настоящее изобретение, также включают соединения, перечисленные в таблицах 13-20, либо в форме свободного основания, либо в форме его солей.

[0057]

Что касается соединения формулы (I), то в зависимости от типов заместителей могут существовать его таутомеры или геометрические изомеры. В настоящем описании

соединение формулы (I) и его соли в некоторых случаях могут быть описаны только в одной форме изомеров, но настоящее изобретение включает другие изомеры, выделенные формы изомеров или их смеси.

Кроме того, некоторые соединения формулы (I) в некоторых случаях могут иметь асимметричные атомы углерода или аксиальную хиральность, и, соответственно, могут существовать их энантиомеры (оптические изомеры). Настоящее изобретение включает выделенную форму индивидуального энантиомера соединения формулы (I) или их смеси, включая рацемическую смесь или иную.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения энантиомер является «стереохимически чистым». «Стереохимически чистый» относится к уровню стереохимической чистоты, который будет признан по существу «чистым» специалистами в данной области техники. В других вариантах осуществления настоящего изобретения энантиомер представляет собой соединение, имеющее стереохимическую чистоту более 90% э.и (энантиомерный избыток), более 95% э.и, более 98% э.и, более 99% э.и или более 99,5% э.и.

[0058]

Более того, соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I), а соединения формулы (I) могут образовывать кислотно-аддитивную соль или соль с основанием, в зависимости от типов заместителей в некоторых случаях. В частности, их примеры включают кислотно-аддитивные соли с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота, а также с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропановая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота, а также соли с анионами металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и алюминий, и с органическими основаниями, такими как метиламин, этиламин, этаноламин, лизин и орнитин, соли с различными аминокислотами, такими как ацетиллейцин, или производными аминокислот, соли аммония и другие.

[0059]

Кроме того, настоящее изобретение также включает различные гидраты или сольваты и кристаллические полиморфные вещества соединения формулы (I) и его соли.

Настоящее изобретение включает все фармацевтически приемлемые меченые изотопами соединения по настоящему изобретению с одним или большим количеством радиоактивных или нерадиоактивных изотопов.

Примерами изотопов, подходящих для изотопно-меченых соединений настоящего изобретения, являются изотопы водорода, такие как  $^2\text{H}$  и  $^3\text{H}$ , углерод, такой как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ , хлор, такой как  $^{36}\text{Cl}$ , фтор, такой как  $^{18}\text{F}$ , йод, такой как  $^{123}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ , азот, такой как  $^{13}\text{N}$  и  $^{15}\text{N}$ , кислород, такой как  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и  $^{18}\text{O}$ , фосфор, такой как  $^{32}\text{P}$ , и сера, такая как  $^{35}\text{S}$ .

Некоторые меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, например, содержащие радиоактивный изотоп, могут быть пригодны в исследованиях распределения лекарственного препарата и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы: тритий, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , могут быть использованы для этой цели ввиду легкости их внедрения и готовых средств обнаружения.

Замена более тяжелыми изотопами, например, замена водорода на дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полураспада *in vivo* или снижением требований к дозировке, уменьшением межлекарственных взаимодействий и, следовательно, возможностью использования в некоторых случаях.

Замена изотопами, излучающими позитроны, такими как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , может быть полезна в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов субстрата.

Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены обычными методами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием подходящих меченых изотопами реагентов вместо не меченых изотопами ранее использованных реагентов.

[0060]

(Процесс изготовления)



Соединение формулы (I) или его соль можно получить, применяя различные известные способы синтеза, используя характеристики, основанные на их основной структуре или типах заместителей. В это время, в зависимости от типа функциональных групп, в некоторых случаях эффективно с точки зрения технологии получения защитить функциональную группу соответствующей защитной группой (группой, которая может быть легко преобразована в функциональную группу), на этапах от исходных материалов до промежуточных соединений. Примеры защитной группы включают защитные группы, как описано в публикации *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4-е издание, 2006 г.) под редакцией P. G. M. Wuts и T. W. Greene, и другие защитные группы, которые могут быть соответствующим образом выбраны и использованы в зависимости от условий реакции. В этих способах желаемое соединение можно получить путем введения защитной группы для проведения реакции, а затем, при необходимости, удаления защитной группы.

Фармацевтически приемлемое пролекарство относится к соединению, имеющему группу, которую можно превратить в аминогруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу или тому подобное посредством сольволиза или в физиологических условиях. Примеры групп, образующих пролекарство, включают группы, описанные в публикациях *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) или "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, *Drug Design*, 163-198. Кроме того, пролекарство соединения формулы (I) можно получить путем введения конкретной группы на этапах от исходных материалов до промежуточных соединений таким же образом, как и для вышеуказанных защитных групп, или путем дальнейшего проведения реакции с использованием полученного соединения формулы (I). Реакцию можно проводить, применяя способ, известный специалисту в данной области техники, такой как обычная этерификация, амидирование и дегидратация.

Ниже будут описаны типовые способы получения соединения формулы (I). Каждый из процессов изготовления также может быть осуществлен со ссылкой на документы, прилагаемые к описанию в данном документе. Кроме того, способы получения объекта по настоящему изобретению не ограничиваются примерами, показанными ниже.

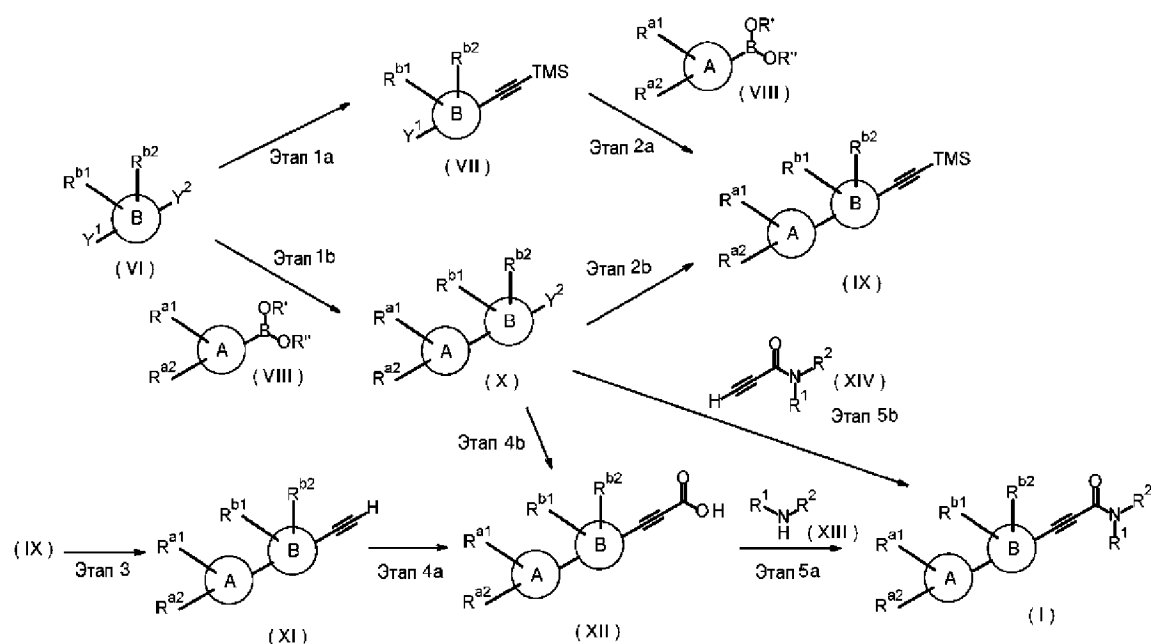
[0061]

В данном документе могут быть использованы следующие сокращения.

AcOH: уксусная кислота, Boc: трет-бутоксикарбонил, CHCl<sub>3</sub>: хлороформ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: дихлорметан, CH<sub>3</sub>CN: ацетонитрил, COMU: (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламиноморфолинокарбений гексафторфосфат, (COCl)<sub>2</sub>: оксалилхлорид, CuI: йодид меди (I), Cu(OAc)<sub>2</sub>: ацетат меди (II), DBU: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, DIBAL-H: диизобутилалюминийгидрид, DMF: N,N-диметилформамид, DMSO: диметилсульфоксид, DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин, Et<sub>3</sub>N: триэтиламин, EtOH: этанол, Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир, EtOAc: этилацетат, HATU: 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат, (HCHO)<sub>n</sub>: параформальдегид, HCl: соляная кислота, HOBt: 1-гидроксibenзотриазол, IPA: изопропиловый спирт, IPE: диизопропиловый эфир, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат калия, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>: фосфат калия, LiBH<sub>4</sub>: боргидрид лития, LiCl: хлорид лития, LiOH·H<sub>2</sub>O: моногидрат гидроксида лития, Me: метил, MeOH: метанол, MgSO<sub>4</sub>: сульфат магния, MnO<sub>2</sub>: оксид марганца (IV), NaBH<sub>4</sub>: боргидрид натрия, NaBH<sub>3</sub>CN: цианоборгидрид натрия, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: карбонат натрия, NaHCO<sub>3</sub>: бикарбонат натрия, NaNO<sub>2</sub>: нитрит натрия, NaOH: гидроксид натрия, nBuLi: н-бутиллитий, m-CPBA: m-хлорпероксибензойная кислота, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>: бикарбонат аммония, NIS: N-йодосукцинимид, NMP: 1-метилпирролидин-2-он, P(t-Bu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub>: тетрафторборат три-*t*-бутилфосфония, Pd/C: палладий на угле, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), PdCl<sub>2</sub>(dppf)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: Аддукт [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II)/дихлорметана, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>: (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он/палладий (3: 2), Pd(OAc)<sub>2</sub>: ацетат палладия (II), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: тетракис(трифенилфосфин)палладий, PyBOP: (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний гексафторфосфат, SPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил, TBAF: фторид тетра-*n*-бутиламмония, TBS: трет-бутилди(метил)силил, *t*Bu: трет-бутил, Tf: трифторметансульфонил, THF: тетрагидрофуран, TFA: трифторуксусная кислота, TMS: триметилсилил, ТЗР (зарегистрированная торговая марка): 2,4,6-Трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид, EDC: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, EDC·HCl: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид, XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

[0062]

(Процесс изготовления 1)



(в котором  $Y^1$  и  $Y^2$  независимо представляют собой Cl, Br, I или OTf. Оба  $R'$  и  $R''$  представляют собой H, или  $R'$  и  $R''$  связаны друг с другом, образуя 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан вместе с остатком бороновой кислоты, к которому присоединены  $R'$  и  $R''$ . То же самое применимо и далее).

[0063]

(Этап 1a)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (VII) путем реакции соединения формулы (VI) и триметилсилилацетилена. В этой реакции соединение формулы (VI) и триметилсилилацетилен используются в эквивалентном количестве или одно из соединений используется в избыточном количестве. Смесь этих соединений перемешивали при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 190 °C, в присутствии катализатора, сокатализатора и основания в растворителе, неактивном по отношению к реакции, или без растворителя, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого в настоящем изобретении катализатора включают, помимо прочего,  $Pd(PPh_3)_4$ ,  $PdCl_2(PPh_3)_2$ ,  $PdCl_2(dppf)/CH_2Cl_2$ ,  $Pd_2(dba)_3$ ,  $Pd(OAc)_2$  и их комбинации. Примеры используемого в настоящем изобретении сокатализатора включают, помимо прочего, CuI. Примеры основания включают, помимо прочего, DBU,  $Et_3N$  и DIPEA. Примеры растворителя включают, помимо прочего, простые эфиры, такие как THF, 2-

метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, CH<sub>3</sub>CN, NMP, DMF, DMSO и их смеси. В некоторых случаях для более плавного протекания реакции может быть целесообразно проводить ее в присутствии иодида натрия. Эту реакцию можно проводить при микроволновом облучении.

[Ссылка]

Tetrahedron Letters, 50, pp 4467-4470 (1975)

[0064]

(Этап 2а)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (IX) путем реакции соединения формулы (VII) и (VIII). В этой реакции соединение формулы (VII) и соединение формулы (VIII) используются в эквивалентном количестве или одно из соединений используется в избыточном количестве. Смесь этих соединений перемешивают при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 190 °С, в присутствии катализатора и основания в растворителе, неактивном по отношению к реакции, или без растворителя, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого в настоящем изобретении катализатора включают, помимо прочего, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(dppf)/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> и Pd(OAc)<sub>2</sub>. Примеры основания включают, помимо прочего, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, карбонат цезия (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), NaOH и трет-бутоксид натрия. Примеры растворителя включают, помимо прочего, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, THF, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксилол, и воду, пиридин, CH<sub>3</sub>CN, NMP, DMF, DMSO и их смеси. В некоторых случаях для более плавного протекания реакции может быть целесообразно проводить ее в присутствии фосфинового лиганда, такого как SPhos, XPhos, дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин (RuPhos), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (XantPhos), P(t-Bu)<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> и тому подобное. Эту реакцию можно проводить при микроволновом облучении.

[Ссылка]

Journal of the American Chemical Society, 127, pp 4685-4696 (2005)

[0065]

Соединение формулы (IX) также получают из соединения формулы (VI) на этапе 1b и этапе 2b.

[0066]

(Этап 1b)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (X) путем реакции соединения формулы (VI) и (VIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 2a, используя соединение формулы (VI) вместо соединения формулы (VII).

[0067]

(Этап 2b)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (IX) путем реакции соединения формулы (X) и триметилсилилацетилена. Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 1a, используя соединение формулы (X) вместо соединения формулы (VI).

[0068]

(Этап 3)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XI) путем снятия защиты с соединения формулы (IX). Эту реакцию осуществляют с использованием соединения формулы (IX) и реагента для снятия защиты путем перемешивания смеси в растворителе, который неактивен в реакции, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 100 °С, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры реагента для снятия защиты включают, помимо прочего, основания, такие как карбонат калия и т.п., и фториды, такие как фторид тетрабутиламмония и т.п. Примеры растворителя включают, помимо прочего, спирты, такие как MeOH и EtOH, и простые эфиры, такие как THF или 1,4-диоксан.

[0069]

(Этап 4a)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XII) путем реакции соединения формулы (XI) и диоксида углерода. Данную реакцию проводят сначала для получения промежуточного соединения ацетилида лития, используя соединение формулы (XI) и литийорганический реагент в растворителе, который неактивен в реакции, при охлаждении или при комнатной температуре. Затем промежуточное соединение ацетилида лития добавляют к избыточному количеству сухого льда при охлаждении или при комнатной температуре с получением соединения формулы (XII). Все реакции обычно проводят в течение от 0,1 часа до 1 дня. Примеры литийорганического реагента включают, помимо прочего, н-бутиллитий, трет-бутиллитий и диизопропиламид лития. Примеры растворителя включают, помимо прочего, углеводороды, такие как н-гексан или н-пентан, и простые эфиры, такие как THF или 1,4-диоксан.

[0070]

(Этап 4b)

Соединение формулы (XII) также получают из соединения формулы (X) на этапе 4b. Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XII) путем реакции соединения формулы (X) и пропиоловой кислоты. Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 1a, используя пропиоловую кислоту вместо триметилсилилацетилена.

[0071]

(Этап 5a)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (I) путем реакции соединения формулы (XII) и (XIII). В этой реакции соединение формулы (XII) и соединение формулы (XIII) используются в эквивалентном количестве или одно из соединений используется в избыточном количестве. Смесь этих соединений перемешивают при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 100 °C, в присутствии агента конденсации и основания в растворителе, неактивном по отношению к реакции, или без растворителя, обычно в течение от 0,1 часа до 5 дней. Примеры агента конденсации включают, помимо прочего, T3P (зарегистрированная торговая марка), HATU, EDC, EDC·HCl, COMU, йодид 2-хлор-1-метилпиридиния и тому подобное. Примеры

основания включают, помимо прочего, Et<sub>3</sub>N и DIPEA. Примеры растворителя включают, помимо прочего, простые эфиры, такие как THF, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан и 1,2-диметоксиэтан, галоидуглероды, такие как CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и CHCl<sub>3</sub>, ацетонитрил, NMP, DMF, DMSO и их смеси. В некоторых случаях для более плавного протекания реакции может быть целесообразно проводить ее в присутствии НОВт.

Этот этап также можно провести с использованием хлорирующего агента в качестве агента конденсации. Данную реакцию проводят сначала для получения промежуточного соединения ацилхлорида, используя соединение формулы (XII) и хлорирующий агент в растворителе, который неактивен в реакции, или без растворителя, при охлаждении или нагревании до температуры кипения с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 °С до комнатной. Затем промежуточное соединение ацилхлорид добавляют к смеси основания и соединения формулы (XIII) в растворителе, который неактивен в реакции, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 °С до комнатной. Все реакции обычно проводят в течение от 0,1 часа до 1 дня. Примеры хлорирующего агента включают, помимо прочего, (COCl)<sub>2</sub>, фосфорилхлорид (POCl<sub>3</sub>) и тионилхлорид (SOCl<sub>2</sub>). Примеры основания включают, помимо прочего, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Et<sub>3</sub>N, DIPEA и пиридин. Примеры растворителя включают, помимо прочего, галогеналканы, такие как CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> или CHCl<sub>3</sub>, и простые эфиры, такие как THF или 1,4-диоксан. В качестве соразтворителя можно добавить воду.

[0072]

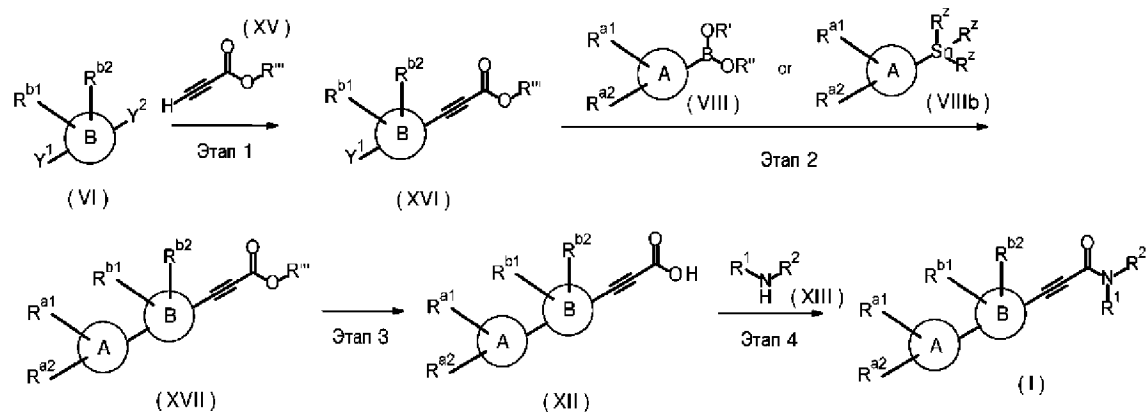
(Этап 5b)

Соединение формулы (I) также получают из соединения формулы (X) на этапе 5b. Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (X) и соединения формулы (XIV). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 1a, используя соединение формулы (XIV) вместо триметилсилилацетилена.

[0073]

(Процесс изготовления 2)

[Хим 18]



(в котором R<sup>'''</sup> и R<sup>z</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub> алкил. То же самое применимо и далее).

[0074]

(Этап 1)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XVI) путем реакции соединения формулы (VI) и соединения формулы (XV). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 1а процесса изготовления 1, используя соединение формулы (XV) вместо триметилсилилацетилена.

[0075]

(Этап 2)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XVII) путем реакции соединения формулы (XVI) и соединения формулы (VIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 2а процесса изготовления 1, используя соединение формулы (XVI) вместо соединения формулы (VII).

Или на этом этапе соединение формулы (XVII) также можно получить, используя стannильное соединение формулы (VIIIb) вместо соответствующего боронатного соединения формулы (VIII).

[0076]

(Этап 3)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XII) путем гидролиза сложноэфирной группы соединения формулы (XVII). Эту реакцию осуществляют с использованием соединения формулы (XVII) и водного раствора основания при перемешивании смеси в растворителе, который неактивен в реакции, при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при комнатной температуре до 100 °С, обычно от 0,1 часа до 5 дней. Примеры основания



включают, помимо прочего, LiOH·H<sub>2</sub>O, NaOH, KOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и тому подобное. Примеры растворителя включают, помимо прочего, спирты, такие как MeOH или EtOH, простые эфиры, такие как THF или 1,4-диоксан, и их смеси.

[0077]

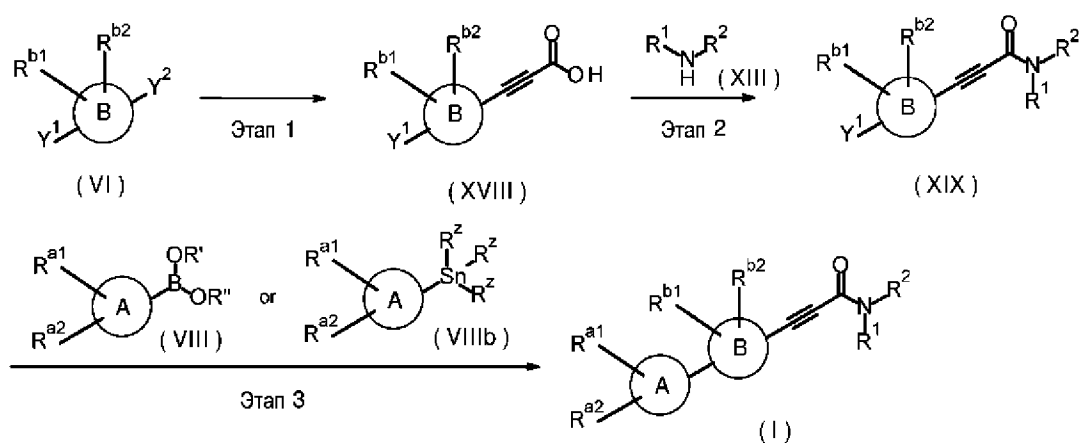
(Этап 4)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (XII) и соединения формулы (XIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 5а процесса изготовления 1.

[0078]

(Процесс изготовления 3)

[Хим 19]



[0079]

(Этап 1)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XVIII) путем реакции соединения формулы (VI) и пропиоловой кислоты. Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и этап 1а процесса изготовления 1, с использованием пропиоловой кислоты вместо триметилсилилацетилена.

[0080]

(Этап 2)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (XIX) путем взаимодействия соединения формулы (XVIII) и соединения формулы (XIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 5а процесса изготовления 1, используя соединение формулы (XVIII) вместо соединения формулы (XII).

[0081]

(Этап 3)

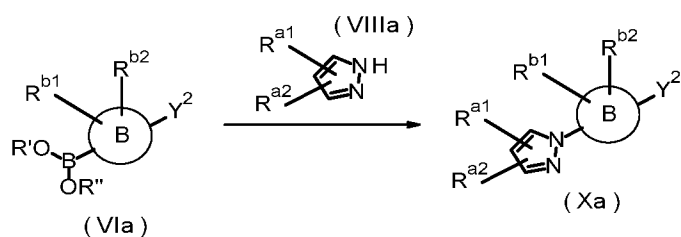
Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (I) путем взаимодействия соединения формулы (XIX) и соединения формулы (VIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 2а процесса изготовления 1, используя соединение формулы (XIX) вместо соединения формулы (VII).

Или на этом этапе соединение формулы (I) также можно получить, используя станнильное соединение формулы (VIIIb) вместо соответствующего боронатного соединения формулы (VIII).

[0082]

(Процесс синтеза исходного соединения 1)

[Хим 20]



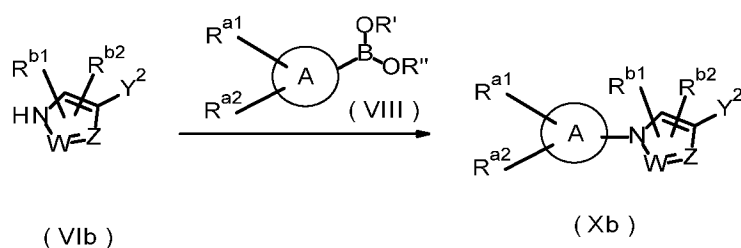
Этот процесс представляет собой процесс получения соединения формулы (Xa), которое имеет пиразол-1-ильную группу в качестве Кольца А среди соединения формулы (X), путем реакции соединения формулы (VIa) и соединения формула (VIIIa). В этой реакции соединение формулы (VIa) и соединение формулы (VIIIa) используются в эквивалентном количестве или одно из соединений используется в избыточном количестве. Смесь этих соединений перемешивают при охлаждении или нагревании с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от комнатной до 190 °С, в присутствии катализатора и основания в растворителе, неактивном по отношению к реакции, или без растворителя, обычно в течение 0,1 часа до 5 дней. Примеры используемого в настоящем изобретении катализатора включают, помимо прочего, Cu(OAc)<sub>2</sub>, оксид меди (I) (Cu<sub>2</sub>O), хлорид меди (I) (CuCl), бромид меди (II) (CuBr<sub>2</sub>), CuI и тому подобное. Примеры используемого в настоящем изобретении основания включают, помимо прочего, Et<sub>3</sub>N, DIPEA, пиридин и тому подобное. Примеры растворителя включают, помимо прочего, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN, DMF, DMSO, MeOH, EtOH, толуол и тому подобное. В некоторых случаях для более плавного протекания реакции может быть

целесообразно проводить ее в присутствии бидентатного лиганда, такого как 1,10-фенантролин или N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин и/или молекулярного сита.

[0083]

(Процесс синтеза исходного соединения 2)

[Хим 21]



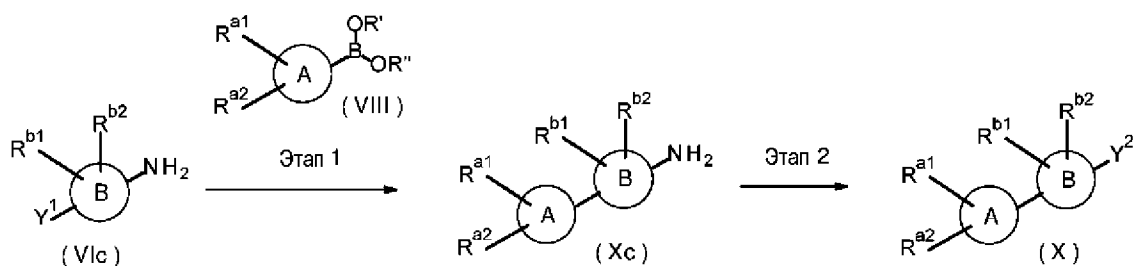
(в котором один из W или Z представляет собой N, а другой представляет собой СН. То же самое применимо и далее).

Этот процесс представляет собой процесс получения соединения формулы (Xb), которое имеет пиразол-1-ильную группу или имидазол-1-ильную группу в качестве Кольца В среди соединения формулы (X), путем реакции соединения формулы (VIb) и соединения формулы (VIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и в процессе синтеза исходного соединения 1, используя соединение формулы (VIb) и соединение формулы (VIII) вместо соединения формулы (VIa) и соединения формулы (VIIIa).

[0084]

(Процесс синтеза исходного соединения 3)

[Хим 22]



Этот процесс представляет собой процесс получения соединения формулы (X) путем реакции между соединением формулы (VIc) и соединением формулы (VIII) с получением соединения формулы (Xc) с последующим превращением аминогруппы в галоген по реакции Зандмейера.

[0085]

(Этап 1)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (Xc) путем реакции соединения формулы (VIc) и соединения формулы (VIII). Эту реакцию проводят в тех же условиях, что и на этапе 2a процесса изготовления 1, используя соединение формулы (VIc) вместо соединения формулы (VII).

[0086]

(Этап 2)

Этот этап представляет собой этап получения соединения формулы (X) путем превращения аминогруппы соединения формулы (Xc) в галоген по реакции Зандмейера. Эту реакцию осуществляют путем добавления диазотирующего реагента к смеси соединения формулы (Xc) и кислоты в растворителе, который неактивен в реакции, при охлаждении, предпочтительно при 0 °C, с последующим добавлением галогенирующего реагента при охлаждении, предпочтительно при 0 °C и перемешивании при температуре от 0 °C до комнатной, обычно в течение 0,1 часа до 5 дней. Примеры диазотирующего реагента включают, помимо прочего, NaNO<sub>2</sub>, трет-бутилнитрит, изоамилнитрит и тому подобное. Примеры кислоты включают, помимо прочего, соляную кислоту, серную кислоту и тому подобное. Примеры галогенирующего реагента включают, помимо прочего, CuCl, CuBr, KI и тому подобное. Примеры растворителя включают, помимо прочего, воду, EtOH, MeOH, THF, 1,4-диоксан, CH<sub>3</sub>CN, ацетон и их смеси. В некоторых случаях для более плавного протекания реакции может быть целесообразно проводить ее в присутствии мочевины.

[0087]

(Другие процессы изготовления)

Используя соединение формулы (I) или его синтетические промежуточные соединения, полученные любым из описанных выше способов продуцирования, в качестве исходного материала и проводя дополнительные реакции химической модификации, обычно используемые специалистом в данной области техники, такие как алкилирование, амидирование, ацилирование, сульфонилирование, окисление, восстановление, восстановительное аминирование, NH-сульфоксиминирование (Chemical Communications, 53, стр. 348-351, 2017), защита или снятие защиты, можно

получить другое соединение формулы (I) или его синтетические промежуточные соединения.

[0088]

Соединение формулы (I) выделяют и очищают в виде его свободного соединения или его соли, гидрата, сольвата или кристаллического полиморфного вещества. Соль соединения формулы (I) также можно получить обычным способом.

Выделение и очистка осуществляются с помощью общих химических процедур, таких как экстракция, фракционная кристаллизация и различные типы фракционной хроматографии.

Различные изомеры могут быть получены путем подбора соответствующего исходного соединения или разделены путем разделения, используя различия в физико-химических свойствах между изомерами. Например, оптические изомеры могут быть получены с помощью общих методов оптического разделения рацемических соединений (например, фракционной кристаллизации путем введения соединения в диастереомерную соль с оптически активным основанием или кислотой; хроматографии с использованием хиральной колонки или тому подобного; и других) или могут быть также получены из соответствующего оптически активного исходного соединения.

[0089]

Фармакологическая активность соединения формулы (I) может быть подтверждена с помощью следующего теста или его модифицированного варианта, который будет очевидным для специалиста в данной области техники.

[0090]

Пример теста 1: Тест на активность IRF пути THP-1

0,3 мкМ PMA (форболмиристатацетат, SIGMA, P1585) добавляли к клеткам THP1-Dual™ (NF-κB-SEAP IRF-Luc Reporter Monocytes, Invivogen, thpd-nfis), и клетки культивировали при 37 °C в течение 1 дня в RPMI1640 с 10% фетальной бычьей сывороткой (FBS). Добавляли соединение с известной концентрацией и клетки инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли CDN млекопитающих (неканонический), циклический [G(2',5')pA(3',5')p] (2'3'-cGAMP, Invivogen, tlrl-nacga23) до конечной концентрации 5 мкг/мл, и клетки культивировали при 37 °C. На следующий день к культуральному раствору добавляли QUANTI-Luc™

(среда для обнаружения секретируемой люциферазы, Invivogen, гер-qlc) и измеряли активность IRF пути с помощью ридера для микропланшетов. Определяли коэффициент ингибирования при каждой концентрации, при этом активность IRF пути без добавления тестируемого соединения или 2'3'-cGAMP определяли как 100% ингибирование, а активность IRF пути без добавления тестируемого соединения и с добавлением 2'3'-cGAMP определяли как 0% ингибирование. Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа сигмовидной модели E<sub>max</sub>.

Результаты приведены в таблицах 1 и 2. Было подтверждено, что соединения примера ингибируют активность IRF пути.

[Таблица 1]

Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)
1	13413	28	95	55	83	82	239
2	1090	29	153	56	256	83	430
3	155	30	159	57	381	84	435
4	236	31	115	58	441	85	224
5	950	32	178	59	444	86	8038
6	4823	33	136	60	528	87	1611
7	2061	34	230	61	611	88	5550
8	7752	35	466	62	594	89	1692
9	116	36	615	63	422	90	471
10	182	37	195	64	448	91	600
11	146	38	88	65	340	92	767
12	385	39	351	66	48	93	919
13	1545	40	422	67	38	94	11774
14	374	41	792	68	64	95	1442
15	237	42	158	69	190	96	80
16	229	43	201	70	35	97	4611
17	233	44	174	71	43	98	2566
18	1407	45	89	72	1212	99	102
19	1390	46	150	73	99	100	125
20	244	47	277	74	48	101	190

21	295	48	91	75	73	102	842
22	210	49	231	76	76	103	402
23	91	50	48	77	91	104	1789
24	121	51	184	78	51	105	620
25	158	52	442	79	185	106	358
26	299	53	550	80	539	107	489
27	216	54	66	81	37	108	263

[Таблица 2]

Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)	Пр	IC <sub>50</sub> (нМ)
109	112	116	428	123	143	130	427
110	1214	117	2831	124	2001	131	578
111	1051	118	838	125	322	132	179
112	887	119	5255	126	372	133	731
113	698	120	324	127	529		
114	339	121	7776	128	70		
115	4937	122	3099	129	242		

[0091]

Пример теста 2: Тест на продукцию IFN $\beta$  в плазме мышей

Мышам-самцам C57BL/6J (возраст 8–12 недель) перорально вводили либо носитель, либо 1 мг/кг тестируемых соединений. Через 1 час внутривенно вводили 5,6-диметилксантенон-4-уксусную кислоту (DMXAA) (BLD Pharmatech Ltd, BD126695) в дозе 20 мг/кг. Через четыре часа мышей умерщвляли и собирали плазму. Концентрацию IFN $\beta$  в плазме измеряли методом иммуноферментного анализа с использованием набора AlphaLISA Mouse IFN $\beta$  Detection Kit (Parker Elmer, AL586C) и рассчитывали коэффициент ингибирования по отношению к группе, получавшей носитель.

В Таблице 3 приведен коэффициент ингибирования продукции IFN $\beta$  в группе, получавшей носитель. Было подтверждено, что эти соединения ингибируют продукцию IFN $\beta$  in vivo.

[Таблица 3]

Пр	ИнГ (%)
33	92
34	90
35	83
36	85
43	87
44	82
46	69
99	68

[0092]

Пример теста 3: Тест на лекарственно-индуцированную дисфункцию слюноотделения, подобную синдрому Шегрена, у мышей

Самкам мышей C57BL/6J (возраст 8–10 недель) четыре раза с недельными интервалами вводили подкожно 20 мг/кг DMXAA или его носителя, 5% NaHCO<sub>3</sub>. Со дня после последнего введения DMXAA мышам перорально вводили тестируемое соединение или его носитель один раз в день в течение 8 дней. На следующий день у мышей собирали слюну с помощью ватного тампона в условиях бодрствования, измеряли массу слюны в течение 15 мин и оценивали как показатель функции слюнной железы.

Результаты оценки Примеров 33, 34 и 99 приведены на Фигурах 1-3. Эти соединения значительно улучшили выработку слюны в мышинной модели лекарственно-индуцированной дисфункции слюноотделения, подобной синдрому Шегрена. Таким образом, было подтверждено, что эти соединения оказывают улучшающее действие на дисфункцию слюны.

[0093]

Пример теста 4: Модель аутоиммунного заболевания на мышях Trex1 KO

Мышей C57BL/6N-Trex1<sup>em1Aiwsk</sup> /J (мыши Trex1 KO: номер штамма 032213) приобретали в Jackson Laboratory. Самцам мышей Trex1 KO и их однопотомникам дикого типа (WT) (4-6-недельного возраста) перорально вводили тестируемое соединение или его носитель один раз в день в течение 4-9 недель. Кровь, почки и другие пораженные



ткани собирали для дальнейшего анализа. Почки хранили в реагенте RNA protect Tissue Reagent (Qiagen, 76106), а РНК очищали с помощью мини-набора RNeasy Plus Mini Kit (Qiagen, 74134). Реакции обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени проводили с использованием набора для синтеза кДНК SuperScript VILO cDNA Synthesis Kit (Life Technologies, 11754250) и TaqMan Gene Expression Master Mix (Life Technologies, 4369016) соответственно. Реакции ПЦР в реальном времени проводили с использованием оборудования Quant Studio12K Flex (Thermo Fisher Scientific). Использовали зонды Cxcl10 (Mm00445235\_m1), Cd68 (Mm03047343\_m1) и Gapdh (Mm99999915\_g1), а относительную количественную оценку проводили с использованием метода  $\Delta\Delta CT$  с Gapdh в качестве гена «домашнего хозяйства». Специфическое соединение формулы (I) или его соль значительно снижали экспрессию генов Cxcl10 и Cd68, которая была повышена в почках мышей Trex1 KO.

[0094]

В результате проведения вышеуказанных тестов было подтверждено, что некоторые соединения формулы (I), показанные в Таблице 1, обладают ингибирующим действием в отношении STING. Более того, было продемонстрировано, что некоторые соединения формулы (I) ингибируют продукцию  $IFN\beta$ , индуцированную DMXAA у мышей (пример теста 2). Соответственно, соединение формулы (I) можно применять для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии типа I и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[0095]

Фармацевтическая композиция, содержащая один или два или большее количество видов соединения формулы (I) в качестве активного ингредиента, может быть получена с использованием вспомогательного вещества, которое обычно используется в данной области техники, то есть вспомогательного вещества для фармацевтического препарата, носителя для фармацевтического препарата и т.п. в соответствии с обычно применяемым способом.

Введение может осуществляться либо пероральным путем в виде таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и т.п., либо парентеральным путем посредством инъекций, таких как внутрисуставные, внутривенные и внутримышечные инъекции, суппозитории, глазные растворы, глазные мази, трансдермальные инъекции, жидкие препараты, мази, трансдермальные пластыри, жидкие трансмукозные препараты, трансмукозные пластыри, ингаляторы и т.п.

[0096]

В качестве твердой композиции для перорального применения применяют таблетки, порошки, гранулы и тому подобное. В такой твердой композиции один вид или два или большее количество видов активных ингредиентов смешаны с по меньшей мере одним вспомогательным веществом. В традиционном методе композиция может содержать вспомогательные вещества, такие как смазывающий агент, дезинтегрирующий агент, стабилизатор или агент, способствующий солюбилизации. При необходимости таблетки, порошки и гранулы могут быть покрыты воском, сахаром или пленкой желудочно- или кишечнорастворимого вещества.

Жидкая композиция для перорального введения включает фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п., а также включает обычно используемые разбавители, например, очищенную воду или этанол. Жидкая композиция также может включать вспомогательные вещества, такие как агент, способствующий солюбилизации, увлажняющий агент, суспендирующий агент, подсластители, вкусовые и ароматические агенты, а также антисептики.

[0097]

Инъекции для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии или эмульсии. Водный растворитель включает, например, дистиллированную воду для инъекций и физиологический солевой раствор. Примеры неводного растворителя включают спирты, такие как этанол. Такая композиция может дополнительно включать агент, регулирующий тоничность, антисептик, увлажняющий агент, эмульгатор, диспергирующий агент, стабилизирующий агент или агент, способствующий растворению. Их стерилизуют, например, путем фильтрации через бактерицидный фильтр, смешивания бактерицидного агента или облучения. Кроме того, их также можно применять путем приготовления стерильной твердой композиции и растворения или суспендирования ее в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекций перед применением.

[0098]

Примеры носителя для наружного применения включают мази, твердые пластыри, кремы, желе, катаплазмы, спреи, лосьоны, глазные растворы, глазные мази и т.п. Носитель дополнительно содержит обычно используемые основы мазей, основы лосьонов, водные или неводные жидкие препараты, суспензии, эмульсии и т.п.

[0099]

В качестве трансмукозальных агентов, таких как ингалятор и трансназальный агент, используются агенты в форме твердого, жидкого или полутвердого состояния, и они могут быть приготовлены в соответствии со способом, известным в предшествующем уровне техники. Например, к ним можно соответствующим образом добавить известное вспомогательное вещество, а также агент, регулирующий pH, антисептик, поверхностно-активное вещество, смазывающий агент, стабилизирующий агент, загуститель и т.п. Для введения можно использовать соответствующее устройство для ингаляции или выдувания. Например, соединение можно вводить отдельно или в виде порошка составленной смеси, или в виде раствора или суспензии в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, используя известное устройство или распылитель, такой как устройство для дозированной ингаляции. Ингалятор сухого порошка и т.п. может быть предназначен для однократного или многократного введения, и можно использовать сухой порошок или капсулу, содержащую порошок. В альтернативном варианте может существовать такая форма, как аэрозольный распылитель под давлением, в котором используется соответствующий пропеллент, например, подходящий газ, такой как хлорфторалканы, диоксид углерода, или могут существовать другие формы.

[0100]

Обычно в случае перорального введения суточная доза составляет от около 0,001 мг/кг до 100 мг/кг, в качестве варианта осуществления – от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг и в качестве другого варианта осуществления – от 0,1 мг/кг до 10 мг/кг массы тела, которую вводят в один прием или в 2-4 разделенных приема. В случае внутривенного введения суточную дозу целесообразно вводить в количестве от около 0,0001 мг/кг до 10 мг/кг массы тела один раз в день или два или большее количество раз в день. Кроме того, трансмукозальный агент вводят в дозе от около 0,001 мг/кг до 100 мг/кг массы тела один или большее количество раз в день. Дозу подбирают соответствующим образом в зависимости от конкретного случая с учетом симптомов, возраста, пола и т.п.

[0101]

Хотя существуют различия в зависимости от пути введения, лекарственной формы, места введения и типа вспомогательного вещества или добавки, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит от 0,01% по массе до 100% по массе, в качестве варианта осуществления – от 0,01% по массе до 50% по

массе одного или большего количества соединений формулы (I) или его соли, которые являются активным ингредиентом.

[0102]

Соединение формулы (I) можно применять в комбинации с различными агентами для лечения заболеваний, на которые, как полагают, соединение формулы (I) оказывает действие. Такие комбинированные препараты можно вводить одновременно, или отдельно и последовательно, или через желаемый интервал времени. Препараты для совместного введения могут представлять собой смесь или могут быть приготовлены отдельно.

[Примеры]

[0103]

Ниже процесс получения соединения формулы (I) будет описан более подробно со ссылкой на Примеры. Настоящее изобретение не ограничивается соединениями, описанными в Примерах ниже. Кроме того, процессы изготовления исходных соединений будут описаны в Примерах приготовления, а процессы изготовления известных соединений будут описаны в Эталонных Примерах. Также, процессы изготовления соединения формулы (I) не ограничиваются процессами изготовления по конкретным Примерах, показанных ниже, но соединение формулы (I) может быть получено комбинацией этих процессов изготовления или способом, который будет очевидным для специалиста в данной области техники.

[0104]

Температуры начала эндотермического пика и экзотермического пика измеряли с помощью DSC Q2000 (производства TA Instruments) с открытым алюминиевым контейнером для образцов при следующих условиях, диапазон температур: от 25 °C до 300 °C, скорость нагрева: 10 °C/мин, расход азота: 50 мл/мин.

[0105]

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряли с помощью Empyrean (производства Malvern Panalytical) при следующих условиях, пробирка: Cu, ток пробирки: 40 мА, напряжение пробирки: 45 кВ, ширина шага: 0,013°, длина волны: 1,5418 Å, диапазон углов дифракции измерения (2θ): 2,5-40°. Из-за характера данных расстояние между кристаллическими решетками и общая картина порошковой рентгеновской дифракции важны для определения идентичности кристаллов. Диапазон ошибок угла дифракции (2θ (°)) при порошковой рентгеновской дифракции обычно

составляет  $\pm 0,2^\circ$ , но угол дифракции и интенсивность дифракции не следует понимать строго, поскольку они могут в некоторой степени меняться в зависимости от направления роста кристаллов, размера частиц и условий измерения.

[0106]

Кроме того, в некоторых случаях в Примерах, Примерах приготовления и Таблицах, приведенных ниже, могут использоваться следующие сокращения.

ППр: Пример продуцирования № , Пр: Пример №, PSyn: Примера продуцирования № , в котором соединения получают тем же способом (в случае, если число в столбце PSyn имеет начальную букву E, соединение было получено с использованием соответствующего исходного материала тем же способом, что и соединение, имеющее номер соединения Примера. Например, соединение, в котором столбец PSyn имеет обозначение E95, означает, что оно было получено таким же образом, что и соединение Примера 95. А в случае, когда соединение Примера продуцирования образует соль, соль может быть получена обычным способом), Syn: Пример №, в котором соединения получают одним и тем же способом (в случае, если число в столбце Syn имеет начальную букву P, соединение было получено с использованием соответствующего исходного материала тем же способом, что и соединение, имеющее номер Примера продуцирования соединения. Например, соединение, в котором столбец Syn представляет собой P10, означает, что оно было получено таким же образом, как и соединение Примера продуцирования 10. И в случае, когда соединение Примера образует соль, соль может быть образована обычным способом), Str: химическая структурная формула, DAT: физико-химические данные, CI+: значение m/z при масс-спектрометрии (метод ионизации CI, [M +H]<sup>+</sup>, если не указано иное), EI+: значение m/z при масс-спектрометрии (метод ионизации EI, M<sup>+</sup>, если не указано иное), ESI+: значение m/z при масс-спектрометрии (метод ионизации ESI, [M+H]<sup>+</sup>, если не указано иное), ESI-: значение m/z при масс-спектрометрии (метод ионизации ESI, [M-H]<sup>-</sup>, если не указано иное), <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР в CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm) сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР в CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 500 MHz):  $\delta$  (ppm) сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР в DMSO-d<sub>6</sub>, <sup>1</sup>H-ЯМР (CD<sub>3</sub>OD, 400 MHz):  $\delta$  (ppm) сигналов в <sup>1</sup>H ЯМР в CD<sub>3</sub>OD, J: константа связи, s: синглет, d: дублет, t: триплет, q: квартет, dd: двойной дублет, dt: двойной триплет, dq: двойной квартет, ddd: дважды двойной дублет, br: широкий (например, brs), m: мультиплет, водн.: водный

раствор, насыщ.: насыщенный, rt: комнатная температура, DSC<sup>1</sup>: температуры начала эндотермических пиков при измерении DSC, DSC<sup>2</sup>: температуры начала экзотермических пиков при измерении DSC, 2θ: угол дифракции пиков при порошковой рентгеновской дифракции.

[0107]

В настоящем описании в некоторых случаях может использоваться программное обеспечение для именованя, такое как ACD/Name (зарегистрированная торговая марка; Advanced Chemistry Development, Inc.).

[0108]

Соединения, названия которых начинаются с «гас», являются рацематами.

[0109]

Кроме того, для удобства концентрация моль/л обозначается как М. Например, 1 М водный раствор гидроксида натрия означает 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия.

[0110]

Пример приготовления 1

В токе аргона к раствору 1-бром-4-иод-2-(трифторметил)бензола (1 г) в THF (5 мл) добавляли CuI (55 мг), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (201 мг), Et<sub>3</sub>N (4 мл) и триметилсилилацетилен (0,47 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 15 минут. Смесь обрабатывали водой при комнатной температуре, затем экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 90/10) с получением {[4-бром-3-(трифторметил)фенил]этинил}(триметил)силана (936 мг) в виде масла.

[0111]

Пример приготовления б

К смеси 4-иод[1,1'-бифенил]-2-карбальдегида (11,2 г) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,11 г) в DMSO (150 мл) добавляли по каплям проп-2-иновую кислоту (3,08 г) и DBU (14,9 г) при 25-35

°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1,5 часа в атмосфере азота. Смесь разбавляли водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc. pH отделенной водной фазы доводили до 2-3 с помощью холодного 1 М водн. раствора HCl для получения суспензии. Суспензию фильтровали и отфильтрованный осадок концентрировали с получением 3-(2-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)проп-2-иновой кислоты (7,2 г) в виде твердого вещества.

[0112]

Пример приготовления 7

В токе аргона к раствору 4-бром-1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-1*H*-пирозола (760 мг) в DMF (16 мл) добавляли Pd(OAc)<sub>2</sub> (30 мг), XPhos (122 мг), Et<sub>3</sub>N (1,1 мл) и триметилсилилацетилен (0,52 мл) при комнатной температуре, смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали водой и солевым раствором при комнатной температуре, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 90/10) с получением 1-(4-фторфенил)-5-(трифторметил)-4-[(триметилсилил)этинил]-1*H*-пирозол (723 мг) в виде масла.

[0113]

Пример приготовления 10

Смесь {[4-бром-3-(трифторметил)фенил]этинил}(триметил)силана (100 мг), фенилборной кислоты (57 мг), SPhos (13 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (200 мг), толуол (2 мл) и воду (0,5 мл) перемешивали при 130 °С в течение 1 часа при микроволновом облучении, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали водой (10 мл) и EtOAc (10 мл) при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> (добавляли порошок активированного угля), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 90/10) с получением триметил{[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]этинил}силана (87 мг) в виде масла.

[0114]

Пример приготовления 11

В токе аргона смесь 2-хлор-3-(трифторметил)-5-[(триметилсилил)этинил]пиридина (862 мг), фенолборной кислоты (568 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (35 мг), SPhos (128 мг), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,98 г), толуол (16 мл) и воду (3,5 мл) перемешивали при 100 °С в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь обрабатывали водой и EtOAc при комнатной температуре и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub> (добавляли порошок активированного угля), затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 75/25) с получением 2-фенил-3-(трифторметил)-5-[(триметилсилил)этинил]пиридина (890 мг) в виде масла.

[0115]

Пример приготовления 21

К раствору триметил{[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]этинил}силана (9,19 г) в MeOH (150 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6 г) при комнатной температуре. и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Смесь обрабатывали водой при комнатной температуре и экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан), получая 4-этинил-2-(трифторметил)-1,1'-бифенил (7,1 г) в виде масла.

[0116]

Пример приготовления 22

К раствору 2-фенил-3-(трифторметил)-5-[(триметилсилил)этинил]пиридина (887 мг) в MeOH (14 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (580 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой при комнатной температуре и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 75/25) с получением 5-этинил-2-фенил-3-(трифторметил)пиридина (493 мг) в виде масла.



[0117]

Пример приготовления 23

К смеси 1-фенил-5-(трифторметил)-4-[(триметилсилил)этинил]-1*H*-пиразола (980 мг) в THF (10 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 4,9 мл). Смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой, экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (2,5% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-этинил-1-фенил-5-(трифторметил)-1*H*-пиразола (750 мг) в виде масла.

[0118]

Пример приготовления 31

В токе аргона к охлажденному на ледяной бане раствору 4-этинил-2-(трифторметил)-1,1'-бифенила (7,1 г) в THF (100 мл) добавляли *n*BuLi (26 мл, 1,57 М в гексане) по каплям и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь быстро выливали в сухой лед в стакане емкостью 1000 мл, затем перемешивали при комнатной температуре на водяной бане в течение 0,5 часа. К смеси медленно добавляли 0,5 М водн. раствора HCl (150 мл) при комнатной температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде твердого вещества. Полученное твердое вещество обрабатывали IPE и гексаном при комнатной температуре. Раствор экстрагировали 0,5 М водн. раствора NaOH. Водный слой обрабатывали 1 М водн. раствора HCl при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта. Полученное твердое вещество обрабатывали гексаном и IPE при комнатной температуре, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (3,35 г) в виде твердого вещества. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 70/30) с

получением 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноевой кислоты (2,81 г) в виде твердого вещества.

[0119]

Пример приготовления 32

В токе аргона к охлажденному на бане сухим льдом и ацетоном раствору 5-этинил-2-фенил-3-(трифторметил)пиридина (582 мг) в THF (10 мл) добавляли nBuLi (1,8 мл, 1,57 М в гексане) по каплям и смесь перемешивали при той же температуре в течение 20 минут. К смеси добавляли сухой лед, затем смесь нагревали до комнатной температуры в течение 0,5 часа. К смеси добавляли 1М водн. раствора NaOH. и воду при комнатной температуре, затем смесь промывали Et<sub>2</sub>O. Органический слой дважды экстрагировали водой. Объединенный водный слой обрабатывали 10% водн. раствором лимонной кислоты. при комнатной температуре, затем экстрагировали CHCl<sub>3</sub>-IPA (5:1, v/v). Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-[6-фенил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]проп-2-иновой кислоты (544 мг) в виде твердого вещества.

[0120]

В Примерах приготовления 33-36 реакцию проводили аналогично реакции примера приготовления 31. Реакционную смесь концентрировали после перемешивания с сухим льдом и дальнейшую обработку не проводили с получением литиевой соли целевой карбоновой кислоты.

[0121]

Пример приготовления 43

К смеси 3-(4-бромфенил)проп-2-иновой кислоты (500 мг) и 1-метилпиперазина (267 мг) в THF (10 мл) добавляли DIPEA (1,2 мл) и ТЗР (зарегистрированная торговая марка) (1,70 г, 50% в EtOAc). Смесь перемешивали при 20 °С в течение 16 часов. Смесь объединяли с другой партией. Объединенную смесь обрабатывали водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой [C18, 10-20% CH<sub>3</sub>CN в воде (0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)]. Объединенные потоки концентрировали для

удаления  $\text{CH}_3\text{CN}$ , и водную фазу трижды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха, получая 3-(4-бромфенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ин-1-он (970 мг) в виде твердого вещества.

[0122]

Пример приготовления 45

К раствору трет-бутил-4-(3-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}проп-2-иноил)пиперазин-1-карбоксилата (108 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли TFA (100 мкл). Смесь перемешивали при 28-32 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением монотрифторацетата 1-(пиперазин-1-ил)-3-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}проп-2-ин-1-она (157 мг) в виде твердого вещества.

[0123]

Пример приготовления 47

Смесь метил-3-аминобензоата (102 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (150 мг), DIPEA (242 мг) и NATU (491 мг) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Смесь обрабатывали  $\text{EtOAc}$  и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/ $\text{EtOAc}$  = от 90/10 до 50/50) с получением метил-3-({3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}амино)бензоата (47 мг) в виде твердого вещества.

[0124]

Пример приготовления 48

К смеси 3-(4-бромфенил)проп-2-иновой кислоты (2 г) в DMF (20 мл) добавляли 2-анилиноэтан-1-ол (1,34 мл), иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (3,4 г) и DIPEA (2,28 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После добавления воды смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме.

Остаток дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 75/25 до 0/100), получая 3-(4-бромфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-фенилпроп-2-инамид (2,72 г) в виде твердого вещества.

[0125]

Пример приготовления 50

К раствору 4-йод-3-(трифторметил)-1*H*-пиразола (1 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) добавляли фенилбороновую кислоту (1 г), Cu(OAc)<sub>2</sub> (600 мг) и пиридина (600 мкл), затем реакционную смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 12 часов в атмосфере кислорода. Смесь концентрировали, остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0,9% EtOAc в петролейном эфире) с получением 4-йод-1-фенил-3-(трифторметил)-1*H*-пиразола (1,28 г) в виде масла.

[0126]

Пример приготовления 51

К смеси 1-(пиперазин-1-ил)-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она монотрифторацетата (480 мг) в DMF (10 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (336 мг) и этил 4-бромбутаноат (239 мг), затем реакционную смесь перемешивали при 25-35 °С в течение 48 часов. Эту смесь объединяли с другой партией, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (C18, 50-60% CH<sub>3</sub>CN в воде/0,05% HCl) и лиофилизировали с получением этил-4-(4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил} пиперазин-1-ил)бутаноата моногидрохлорида (260 мг) в виде твердого вещества.

[0127]

Пример приготовления 52

К смеси метил-3-[3'-(дифторметокси)-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноата (1,2 г), THF (5 мл) и MeOH (5 мл) добавляли 1 М водн. раствора NaOH (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 1 часа и промывали Et<sub>2</sub>O. К отделенному водному экстракту добавляли 1 М водн. раствора HCl (5 мл) и EtOH. Смесь концентрировали в вакууме. К остатку добавляли EtOH и затем смесь фильтровали для удаления нерастворимого материала. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-[3'-(дифторметокси)-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (1,15 г) в виде твердого вещества.

[0128]

Пример приготовления 56

К раствору метил-4-йод[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (14,7 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) добавляли DIBAL-H (156 мл, 1,0 М в толуоле) при -78 °С в течение 0,5 часа в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25-30 °С еще 3 часа в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и разбавляли 2 М водн. раствора HCl, пока смесь не стала прозрачной. Смесь экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (8~15% EtOAc в петролейном эфире) с получением (4-йод[1,1'-бифенил]-2-ил)метанола (12,2 г) в виде масла.

[0129]

Пример приготовления 57

К раствору (4-йод[1,1'-бифенил]-2-ил)метанола (12,2 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 мл) добавляли MnO<sub>2</sub> (30 г) и реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 12 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через целит (зарегистрированная торговая марка). Фильтрат концентрировали с получением 4-йод[1,1'-бифенил]-2-карбальдегида (11,2 г) в виде масла.

[0130]

Пример приготовления 58

К раствору 3-(2-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)проп-2-иновой кислоты (1 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) добавляли DMF (29,2 мг) и (COCl)<sub>2</sub> (420 мкл) при 0 °С и перемешивали при 0 °С в течение 0,5 часа. Смесь добавляли к смеси (2*S*)-3-аминопропан-1,2-диола (728 мг) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,69 г) в воде (20 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа, разбавляли водой и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>/РА (3/1, v/v) Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали, получая неочищенное вещество. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением *N*-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-3-(2-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)проп-2-инамида (738 мг) в виде твердого вещества.

[0131]

Пример приготовления 59

К раствору 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (100 мг) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,02 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (130 мкл), *rac*-метил(3*R*)-пирролидин-3-карбоксилата моногидрохлорид (68 мг) и COMU (192 мг) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После добавления насыщ. водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> смесь экстрагировали EtOAc. Отделенные органические экстракты промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub>, 1 М водн. раствора HCl и рассолом, фильтровали через фазоразделитель и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/гексан: от 50/50 до 100/0, затем CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 90/10) с получением *rac*-метил 1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-(3*R*)-пирролидин-3-карбоксилат (96,6 мг) в виде масла.

[0132]

Пример приготовления 60

К раствору 4-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-3-(трифторметил)фенола (2,6 г) в MeOH (25 мл) добавляли Pd/C (260 мг, 10%) в атмосфере водорода. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой Целита (зарегистрированная торговая марка). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(оксан-4-ил)-3-(трифторметил)фенола (2,51 г) в виде твердого вещества.

[0133]

Пример приготовления 61

К раствору 4-(оксан-4-ил)-3-(трифторметил)фенола (2,5 г) и 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-((трифторметил)сульфонил)метансульфонамида (7,26 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) добавляли DIPEA (2,6 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0-9% EtOAc в гексане) с

получением 4-(оксан-4-ил)-3-(трифторметил)фенилтрифторметансульфоната (3,56 г) в виде масла.

[0134]

Пример приготовления 63

В токе аргона к раствору 2-хлор-5-йод-3-(трифторметил)пиридина (1 г) в THF (10 мл) добавляли CuI (63 мг), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (137 мг), Et<sub>3</sub>N (4,6 мл) и триметилсилилацетилен (0,54 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь обрабатывали водой, затем экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 95/5) с получением 2-хлор-3-(трифторметил)-5-[(триметилсилил)этинил]пиридина (867 мг) в виде масла.

[0135]

Пример приготовления 92

Смесь 8-хлор-5-[(триметилсилил)этинил]хинолина (400 мг), [2-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (460 мг), Pd(OAc)<sub>2</sub> (36 мг), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (440 мг) и XPhos (148 мг) в диоксане (40 мл) и воде (13,3 мл) дегазировали и продували азотом, а затем смесь перемешивали при 90 °С в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь объединяли с другой партией (ту же реакция проводили с 400 мг 8-хлор-5-[(триметилсилил)этинил]хинолина). Смесь обрабатывали водой, экстрагировали EtOAc, промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = от 12/88 до 13/87) с получением 5-этинил-8-[2-(трифторметил)фенил]хинолина (580 мг) в виде твердого вещества.

[0136]

Пример приготовления 127

Смесь K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,77 г) и 5-бром-2-йодфенола (2 г) в DMF (10 мл) перемешивали при 20 °С в течение 1 часа. К смеси добавляли 2-йодпропан (3,41 г) и смесь перемешивали при 70 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Отделенный органический слой промывали водой, сушили над

безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-бром-1-иод-2-[(пропан-2-ил)окси]бензола (2 г) в виде масла.

[0137]

Пример приготовления 135

К раствору 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (100 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (120 мкл), 2-(метилсульфанил)этан-1-амин (39 мкл) и  $\text{RuVOF}$  (233 мг) на водно-ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов, обрабатывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , 1 М водн. раствора  $\text{HCl}$  и водой, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ /гексан = от 10/90 до 50/50) с получением *N*-[2-(метилсульфанил)этил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамида (103 мг) в виде твердого вещества.

[0138]

Пример приготовления 136

Смесь метил-3-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]проп-2-иноата (500 мг), 2-(трибутилстаннил)пиридина (780 мг) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (94 мг) в толуоле (10 мл) перемешивали при 150 °С в течение 3 часов в атмосфере азота в микроволновой печи. Смесь объединяли с 4 другими партиями (одну и ту же реакцию проводили четыре раза с 500 мг 3-[4-бром-3-(трифторметил)фенил]проп-2-иноата для каждой партии) и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир = 15/85), получая метил 3-[4-(пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]проп-2-иноат (1,43 г) в виде масла.

[0139]

Пример приготовления 137

Смесь 3-[2'-(бензилокси)-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]-1-[(3*R*, 4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]проп-2-ин-1-она (280 мг) в TFA (5 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 часов и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 50-70% MeOH в воде/0,05% TFA) с получением 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она в виде твердого вещества.



[0140]

Пример приготовления 138

К раствору 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (155 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (85 мкл) на водно-ледяной бане и смесь перемешивали в течение 15 мин. Вышеуказанный раствор по каплям добавляли к смеси *N*-{3-[(2-{*трет*-бутилди(метил)силил]окси}этил)амино]пропил}метансульфонамида (166 мг) и насыщ. водн. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (2,0 мл) на водно-ледяной бане. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 45 мин. Полученную смесь обрабатывали водой и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ /гексан = от 20/80 до 67/33) с получением *N*-(2-{*трет*-бутилди(метил)силил]окси}этил)-*N*-{3-[(метансульфонил)амино]пропил}-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамида (322 мг) в виде масла.

[0141]

Пример приготовления 139

К смеси *N*-(3-аминопропил)метансульфонамида (100 мг) в  $\text{MeOH}$  (3 мл) добавляли {*трет*-бутилди(метил)силил]окси}ацетальдегид (126 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли  $\text{NaNH}_4$  (27,1 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, обрабатывали водой,  $\text{CHCl}_3$  и водн. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = от 100/0 до 80/20) с получением *N*-{3-[(2-{*трет*-бутилди(метил)силил]окси}этил)амино]пропил}метансульфонамида (168 мг) в виде масла.

[0142]

Пример приготовления 141

Смесь метил-4-амино-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (11,4 г) и 3 М водн. раствора  $\text{HCl}$  (39,2 мл) в ацетоне (300 мл) охлаждали до 0 °C и по каплям

добавляли раствор  $\text{NaNO}_2$  (2,94 г) в воде (50 мл). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Добавляли мочевины (881 мг), а затем раствор  $\text{KI}$  (11,2 г) в воде (50 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Смесь перемешивали при 15-20 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой, экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир = от 5/95 до 10/90) с получением метил-4-иод-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксилата (8,2 г) в виде масла.

[0143]

Пример приготовления 142

К смеси *трет*-бутил(2-аминоэтил)карбамата (500 мг) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) добавляли  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,30 мл), а затем метил(хлорсульфонил)ацетат (648 мг) при 0 °С и перемешивали при 15-20 °С в течение 1 часа. Смесь разбавляли водой и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{EtOAc}$ /петролейный эфир = от 50/50 до 60/40) с получением метил-10,10-диметил-3,3,8-триоксо-9-окса-3 $\lambda^6$ -тиа-4,7-диазаундекан-1-оата (310 мг) в виде камеди.

[0144]

Пример приготовления 143

К раствору метил-10,10-диметил-3,3,8-триоксо-9-окса-3 $\lambda^6$ -тиа-4,7-диазаундекан-1-оата (310 мг) в  $\text{THF}$  (5 мл) добавляли  $\text{LiBH}_4$  (46 мг) при 0-4 °С. Смесь перемешивали при 0-4 °С в течение 1,5 часа. Смесь выливали в насыщ. водн. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с получением *трет*-бутил{2-[(2-гидроксиэтансульфонил)амино]этил}карбамата (250 мг) в виде масла.

[0145]

Пример приготовления 144

К раствору 1-(4-фторфенил)-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (1,2 г) в  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (12 мл) и воде (12 мл) добавляли  $\text{NIS}$  (7,0 г) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0 °С, затем смесь перемешивали при 70 °С в течение 16 часов. рН

реакционной смеси доводили до 8-9 добавлением 30% водн. раствора NaOH и фильтровали. Фильтрат экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 20/80) с получением 1-(4-фторфенил)-4,5-дииод-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (1,35 г) в виде твердого вещества.

[0146]

Пример приготовления 145

К раствору 1-(4-фторфенил)-4,5-дииод-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (1,35 г) в THF (14 мл) по каплям добавляли этилмагнийбромид (945 мкл, 3 М в Et<sub>2</sub>O) при -40 °С. Смесь перемешивали при -40 °С в течение 30 минут. Реакционную смесь быстро выливали в водн. раствор NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/петролейный эфир = 18/82) с получением 1-(4-фторфенил)-4-йод-2-(трифторметил)-1*H*-имидазола (0,8 г) в виде твердого вещества.

[0147]

Пример 1

К раствору 1-метилпиперазина (180 мкл), 3-([1,1'-бифенил]-2-ил)проп-2-иноевой кислоты (300 мг), DIPEA (1,05 г) в THF (15 мл) добавляли ТЗР (зарегистрированная торговая марка) (2,58 г, 50% в EtOAc) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (C18, 5~55% CH<sub>3</sub>CN в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением 3-([1,1'-бифенил]-2-ил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ин-1-она (110 мг) в виде твердого вещества.

[0148]

Пример 20

К раствору 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (100 мг) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (130 мкл), (3*R*)-пирролидин-3-карбоксамид

моногидрохлорид (62 мг) и COMU (192 мг) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К смеси добавляли насыщ. водн. раствор  $\text{NaHCO}_3$  и смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Отделенные органические экстракты промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , 1 М водн. раствора  $\text{HCl}$  и рассолом, фильтровали через фазоразделитель и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = от 100/0 до 90/10) с получением (3*R*)-1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}пирролидин-3-карбоксамид (98,3 мг) в виде твердого вещества.

[0149]

Пример 33

Смесь (3*R*,4*S*)-пирролидин-3,4-диола моногидрохлорида (63 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты кислоту (99,7 мг), DIPEA (183 мг) и HATU (327 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 13 часов. Смесь обрабатывали  $\text{EtOAc}$  и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали 10% водн. раствором лимонной кислоты, насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = от 100/0 до 90/10) с получением 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (42 мг) в виде твердого вещества.

[0150]

Пример 34

Смесь пиперидин-4-карбоксамид (61 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (99,6 мг), DIPEA (93 мг) и HATU (196 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь обрабатывали  $\text{EtOAc}$  и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = от 100/0 до 90/10) с получением желаемого продукта. Полученный продукт обрабатывали IPE и гексаном при комнатной температуре, затем растирали в порошок. Твердое вещество собирали

фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме при 50 °С с получением 1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}пиперидин-4-карбоксамид (76 мг) в виде твердого вещества.

[0151]

Пример 35

Смесь (2*S*)-3-аминопропан-1,2-диола (43 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноевой кислоты (99,8 мг), DIPEA (96 мг) и NATU (198 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением *N*-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамида (29 мг) в виде сиропа.

[0152]

Пример 36

Смесь (2*R*)-3-аминопропан-1,2-диола (43 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноевой кислоты (99,8 мг), DIPEA (95 мг) и NATU (196 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением *N*-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-дифенил]-4-ил]проп-2-инамида (14 мг) в виде сиропа.

[0153]

Пример 43

К смеси 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (90 мг) и (3*R*,4*R*)-пирролидин-3,4-диола (39 мг), добавляли иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (1,4 мл) (0,33 М в DMF) и DIPEA (64 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн.

раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной LC/MS (XBridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$  OBD<sup>TM</sup> 30 x150 мм, колонка: MeOH/10 mM водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  от 10/90 до 95/5) и лиофилизировали с получением 1-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (48 мг) в виде твердого вещества.

[0154]

Пример 44

К смеси 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (100 мг) и (3*S*,4*S*)-пирролидин-3,4-диола (43 мг), добавляли иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (1,5 мл) (0,35 М в DMF) и DIPEA (77 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной LC/MS (XBridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$  OBD<sup>TM</sup> 30 x150 мм, колонка: MeOH/10 mM водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  от 10/90 до 95/5) и MeOH удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали  $\text{CHCl}_3$  и органический слой промывали водой, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое обрабатывали IPE и обрабатывали ультразвуком в течение некоторого времени. Смесь концентрировали в вакууме с получением 1-[(3*S*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (42 мг) в виде твердого вещества.

[0155]

Пример 45

К смеси 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (90 мг) и моногидрохлорида L-серинамида (54 мг) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния иодид (1 мл) (0,45 М в DMF) и DIPEA (102 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной LC/MS (XBridge Prep C18, 5  $\mu\text{m}$  OBD<sup>TM</sup> 30 x150 мм, колонка: MeOH/10 mM водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  от 10/90 до 95/5) и лиофилизировали с получением  $N^2$ -{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-L-серинамида (16 мг) в виде твердого вещества.

[0156]

Пример 46

К смеси 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (90 мг) и моногидрохлорида (азетидин-3,3-диил)диметанола (58 мг) добавляли иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (1 мл) (0,45 М в DMF) и DIPEA (103 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной LC/MS (XBridge Prep C18, 5 μм OBD™ 30 x 150 мм, колонка: MeOH/10 mM водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> от 10/90 до 95/5) и лиофилизировали с получением масла, которое обрабатывали небольшим количеством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Смесь концентрировали в вакууме с получением 1-[3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (37 мг) в виде твердого вещества.

[0157]

Пример 47

Смесь моногидрохлорида (3*R*,4*S*)-пирролидин-3,4-диола (226 мг), 3-[6-фенил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]проп-2-иновой кислоты (235 мг), иодид 2-хлор-1-метилпиридиния (3,3 мл) (0,5 М в DMF), DIPEA (523 мг) и DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением желаемого продукта в виде твердого вещества. Полученное твердое вещество обрабатывали IPE (1 мл) и гексаном (5 мл) при комнатной температуре, затем растирали в порошок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме с получением 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[6-фенил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]проп-2-ин-1-она (42 мг) в виде твердого вещества.

[0158]

Пример 87

В атмосфере аргона смесь 3-(4-бромфенил)-*N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-фенилпроп-2-инамида (100 мг), триметил(2-пиридил)олова (75 мкл) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (20 мг) в толуоле (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при 100 °С под микроволновым излучением. К смеси добавляли водн. фторид калия, и полученную смесь перемешивали и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 50/50 до 0/100) с получением желаемого продукта. Твердое вещество растирали с EtOAc, фильтровали и сушили в вакууме, получая *N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-фенил-3-[4-(пиридин-2-ил)фенил]проп-2-инамид (18 мг) в виде твердого вещества.

[0159]

Пример 88

Смесь 3-(4-бромфенил)-1-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-2-ин-1-она (200 мг), 4-пиридилбороновой кислоты (96,0 мг), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (138 мг) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (76 мг) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл) дегазировали и продували газообразным азотом, затем реакцию смесь перемешивали при 85 °С в течение 16 часов в атмосфере азота. Смесь обрабатывали водой (30 мл) и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью 0~10% EtOAc/петролейный эфир, с последующей хроматографией на колонке с обращенной фазой (C18, 0-50% CH<sub>3</sub>CN в воде/0,05% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-[4-(пиридин-4-ил)фенил]проп-2-ин-1-она (67,9 мг) в виде твердого вещества после лиофилизации.

[0160]

Пример 90

К раствору метил-3-({3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}амино)бензоата (47 мг) в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 1 М водн. раствор NaOH (0,5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. К смеси добавляли 1 М водн. раствора NaOH (0,5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь обрабатывали 1 М водн. раствора HCl (1,0 мл) и водой при



комнатной температуре, затем экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ . Органический слой сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  = от 100/0 до 80/20) с получением желаемого продукта. Полученное твердое вещество обрабатывали ИРЕ (1 мл) и гексаном (5 мл) при комнатной температуре и растирали в порошок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме при  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , получая 3-(3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил)аминобензойную кислоту (28 мг) в виде твердого вещества.

[0161]

#### Пример 91

Смесь этил-3-(пиперазин-1-ил)пропаноата дигидрохлорида (175 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (150 мг), DIPEA (0,32 мл), HOBT (7 мг) и EDC·HCl (297 мг) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором  $\text{NaHCO}_3$  и рассолом, сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем ( $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  = от 100/0 до 50/50) с получением желаемого промежуточного продукта в виде сиропа. Полученное промежуточное соединение (114 мг) растворяли в THF (1 мл) и MeOH (1 мл) при комнатной температуре, затем к раствору добавляли 1 М водн. раствора NaOH (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Смесь обрабатывали 1 М водн. раствора HCl (1 мл) и водой (10 мл) при комнатной температуре, затем экстрагировали  $\text{CHCl}_3$ -IPA (5:1, v/v). Органический слой сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в THF (3 мл) при комнатной температуре, затем к нему добавляли смесь 4 М HCl/диоксан (1 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали ИРЕ (5 мл) при комнатной температуре и растирали в порошок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ИРЕ и сушили в вакууме при  $50\text{ }^\circ\text{C}$  с получением моногидрохлорида 3-(4-(3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил)пиперазин-1-ил)пропановой кислоты (79 мг) в виде твердого вещества.

[0162]

Пример 92

Смесь метил-2,3-дигидро-1*H*-индол-6-карбоксилата (120 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (150 мг), DIPEA (0,32 мл) и NATU (393 мг) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 95/5 до 50/50) с получением желаемого промежуточного соединения. Промежуточное соединение обрабатывали концентрированным водн. раствором HCl (2 мл) и диоксаном (2 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 100 °C в течение 0,5 часа, затем охлаждали до комнатной температуры. Поскольку реакция не протекала, было решено остановить реакцию и восстановить промежуточный продукт. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением выделенного промежуточного соединения. Промежуточное соединение растворяли в THF (4 мл) и H<sub>2</sub>O (2 мл) при комнатной температуре, затем к раствору добавляли LiOH·H<sub>2</sub>O (100 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и при 50 °C (температура масляной бани) в течение 6 часов. Смесь обрабатывали 1 М водн. раствора HCl (5 мл) при комнатной температуре и экстрагировали CHCl<sub>3</sub>. Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением желаемого продукта, который обрабатывали PE и гексаном при комнатной температуре, затем растирали в порошок. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме при 50 °C с получением 1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-2,3-дигидро-1*H*-индол-6-карбоновой кислоты (10 мг) в виде твердого вещества.

[0163]

Пример 95

К смеси 1-(пиперазин-1-ил)-3-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}проп-2-ин-1-она монотрифторацетата (157 мг) в MeOH (10 мл) добавляли (НСНО)<sub>n</sub> (37 мг), Et<sub>3</sub>N (34 мкл) и AcOH (28 мкл). Смесь перемешивали при 25-30 °С в течение 0,5 часа, затем добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (31 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часа. Смесь нагревали до 50 °С и перемешивали в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex (зарегистрированная торговая марка) C18 80\*40 мм\*3 мкм; подвижная фаза: вода (NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O)/CH<sub>3</sub>CN = от 58/42 до 28/72). Фракции, содержащие желаемые соединения, лиофилизировали с получением 1-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1*H*-пиразол-4-ил}проп-2-ин-1-она (40,4 мг) в виде твердого вещества.

[0164]

Пример 96

К смеси *N*-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-3-(2-формил[1,1'-бифенил]-4-ил)-*N*-фенилпроп-2-инамида (95 мг) и пиперидина (0,05 мл) в MeOH (2 мл) добавляли AcOH (30 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 4 часов. Затем к указанной выше смеси добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (41 мг) и перемешивали при 25 °С еще 3 часа. Смесь объединяли с другой партией и очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (C18, 80-100% MeOH в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением *N*-[(2*R*)-2,3-дигидроксипропил]-*N*-фенил-3-{2-[(пиперидин-1-ил)метил][1,1'-бифенил]-4-ил}проп-2-инамида (64,5 мг) в виде твердого вещества.

[0165]

Пример 99

К раствору 1-(тиоморфолин-4-ил)-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (137 мг) в MeOH. (1 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,25 мл) добавляли йодбензолдиацетат (295 мг) и карбамат аммония (57 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EtOAc/гексан: от 30/70 до 100/0, затем CHCl<sub>3</sub>/MeOH = 90/10) с получением 1-имино-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-1-он (134 мг) в виде твердого вещества.

[0166]

Пример 100

Смесь трет-бутил(3*S*)-пирролидин-3-илкарбамата (77 мг), 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (99,8 мг), 2-хлор-1-метилпиридиния иодида (0,28 М в DMF, 2 мл) и DIPEA (95 мг) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь обрабатывали EtOAc и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> и рассолом, сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc = от 100/0 до 50/50) с получением промежуточного соединения в виде сиропа. Полученное промежуточное соединение растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при комнатной температуре и к раствору добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и водой при комнатной температуре, затем экстрагировали CHCl<sub>3</sub>-IPA (5:1, v/v). Органический слой сушили над безводным MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта в виде сиропа. Полученный продукт растворяли в THF (2 мл), IPE (2 мл) и гексане (5 мл) при комнатной температуре, затем к нему добавляли щавелевую кислоту (17 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме при 50 °C с получением 1-[(3*S*)-3-аминопирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она монооксалата (54 мг) в виде твердого вещества.

[0167]

Пример 106

К раствору 3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (208 мг) в DMF (10 мл) добавляли EDC·HCl (187 мг), HOBT (163 мг) и DIPEA (244 мг) в атмосфере азота при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 часа, затем добавляли (1*R*,2*S*,4*r*)-4-аминоциклопентан-1,2-диол (100 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH = 10:1) с

получением *N*-[(1*r*,3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксициклопентил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамида (64,6 мг) в виде твердого вещества.

[0168]

Пример 119

К смеси 4-{3-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-оксопроп-1-ин-1-ил}-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты (135 мг), NH<sub>4</sub>Cl (21 мг) и HATU (245 мг) в DMF (3 мл), добавляли DIPEA (168 мкл), а затем смесь перемешивали при 50 °C в течение 16 часов. Смесь объединяли с другой партией (ту же реакцию проводили с 20 мг 4-{3-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-оксопроп-1-ин-1-ил}-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоновой кислоты), разбавленной 4% водным раствором LiCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 50-60% MeOH в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O). Полученный продукт очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 45-55% MeOH в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O). Неочищенное вещество очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18; подвижная фаза: 20-40% MeCN в воде (HCl)) с получением 4-{3-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-оксопроп-1-ин-1-ил}-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбоксамид (45,7 мг) в виде твердого вещества путем лиофилизации.

[0169]

Пример 127

Смесь *трет*-бутилметил[(3*R*)-1-{3-[4-(пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]проп-2-иноил}пирролидин-3-ил]карбамата (257 мг) и TFA (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) перемешивали при 10-20 °C в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 50-60% MeOH в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением 1-[(3*R*)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]-3-[4-(пиридин-2-ил)-3-(трифторметил)фенил]проп-2-ин-1-она (128 мг) в виде твердого вещества путем лиофилизации.

[0170]

Пример 128

К смеси *rac*-1-[(3*R*)-3-(гидроксиметил)тиоморфолин-4-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (308 мг) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 мл) добавляли м-СРВА (319 мг) и реакционную смесь перемешивали при 10-15 °С в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex C18; подвижная фаза: вода (NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)/MeCN = от 60/40 до 30/70). Фракции, содержащие желаемые соединения, лиофилизировали с получением *rac*-(3*R*)-3-(гидроксиметил)-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-1,1-диона (107 мг) в виде твердого вещества.

[0171]

Пример 129

К смеси 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (20 мг) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (22 мг) в DMF (1 мл) добавляли 3-бромпроп-1-ин (7 мкл). Реакционную смесь перемешивали при 60 °С в течение 1,5 часа. Реакционную смесь объединяли с двумя порциями (ту же реакцию проводили с 30 мг и 85 мг 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2'-гидрокси-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она для каждой партии). Полученную смесь очищали на колонке с обращенной фазой (C18, вода (0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O)/MeCN = от 50/50 до 40/60) с получением 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-{2'-[(проп-2-ин-1-ил)окси]-2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил}проп-2-ин-1-она (85,2 мг) в виде твердого вещества.

[0172]

Пример 130

К смеси *N*-(2-{*mpet* -бутилди(метил)силил}окси)этил)-*N*-{3-[(метансульфонил)амино]пропил}-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамида (317 мг) и THF (5 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 1 мл) на водно-ледяной бане. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 1,5 часа. Смесь обрабатывали насыщ. водн. раствором NH<sub>4</sub>Cl и CHCl<sub>3</sub>. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 92/8) с

получением желаемого продукта. Полученное масло обрабатывали ультразвуком смесью EtOAc, IPE и гексана. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество растворяли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. К раствору добавляли гексан и смесь концентрировали, получая *N*-(2-гидроксиэтил)-*N*-{3-[(метансульфонил)амино]пропил}-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамид (209 мг) в виде твердого вещества.

[0173]

Пример 131

К раствору 3-[2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иновой кислоты (32 мг) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (42 мкл), (3*R*,4*S*)-пирролидин-3,4-диол моногидрохлорид (23 мг) и PyBOP (74 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, обрабатывали 1 М водн. раствором HCl и водой, затем экстрагировали EtOAc. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (CHCl<sub>3</sub>/MeOH = от 100/0 до 90/10) с получением 1-[(3*R*, 4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (36,4 мг) в виде твердого вещества.

[0174]

Пример 133

К смеси гидрохлорида диметиламина (37 мг) и MeOH (2 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (52 мкл) и смесь перемешивали при 30 °C в течение 10 минут. К смеси добавляли 4-{3-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-оксопроп-1-ин-1-ил}-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-2-карбальдегид (150 мг) и AcOH (26 мкл) и полученную смесь перемешивали при 60 °C в течение 3 часов. Добавляли NaBH<sub>3</sub>CN (39 мг) и перемешивали при 30 °C в течение 30 минут. Смесь концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с обращенной фазой (C18, 40-50% MeCN в воде/0,1% NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением 11-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[2-(гидроксиметил)-2'-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (82,2 мг) в виде твердого вещества.

[0175]

Пример 134

Смесь 1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (300 мг) и EtOAc (3 мл) перемешивали при 60 °С в течение 20 минут. Раствор охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Осадки собирали фильтрованием и сушили при 40 °С при пониженном давлении с получением 11-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидроксипирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-она (145 мг) в виде твердого вещества.

[0176]

Пример 135

Смесь 1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}пиперидин-4-карбоксиамида (100 мг) и EtOH (6 мл) перемешивали при 50 °С в течение 2 часов. Раствор охлаждали до комнатной температуры и осадок собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество сушили при 50 °С при пониженном давлении с получением 1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}пиперидин-4-карбоксиамида (22 мг) в виде твердого вещества.

[0177]

Пример 136

Небольшой флакон, содержащий 1-имино-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1 $\lambda^6$ -тиоморфолин-1-он (134 мг) и EtOAc (500-1000 мкл) помещали в больший по размеру флакон, содержащий гексан (5-10 мл). Наружный флакон запечатывали и оставляли при комнатной температуре на ночь. Осадки собирали фильтрованием и промывали смесью EtOAc/гексан (1/1), получая 1-имино-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1 $\lambda^6$ -тиоморфолин-1-он (104 мг) в виде твердого вещества.

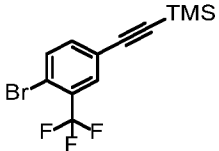
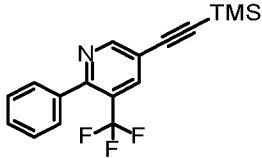
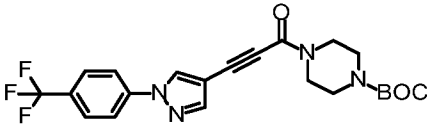
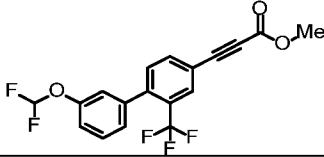
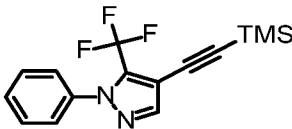
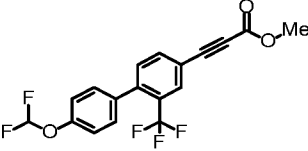
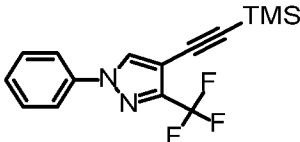
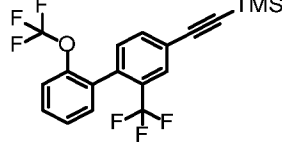
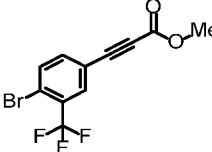
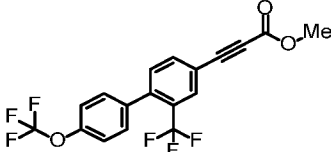
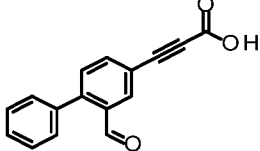
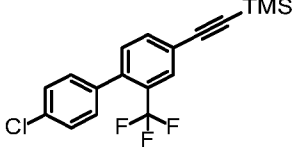
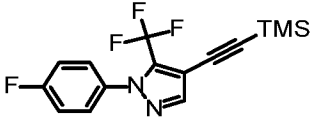
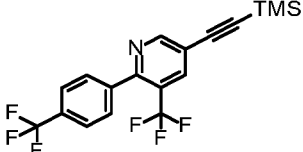
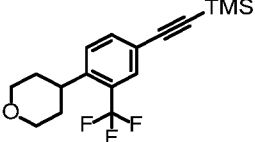
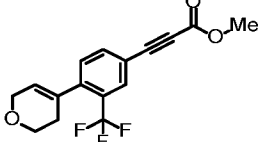
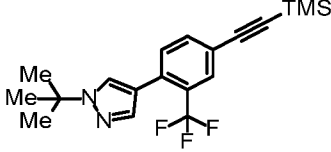
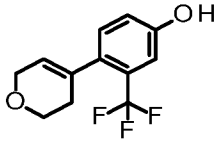
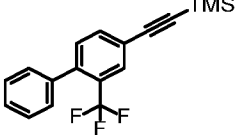
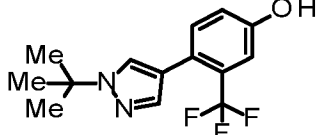
[0178]

Соединения Примеров приготовления и Примеров, показанных в таблицах ниже, были получены тем же путем, что и в способах в Примерах приготовления или Примерах, описанных выше.



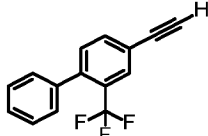
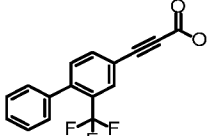
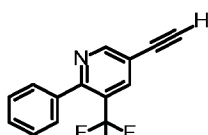
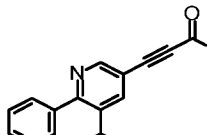
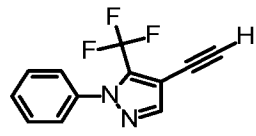
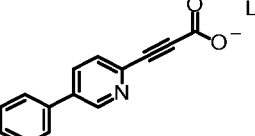
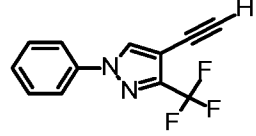
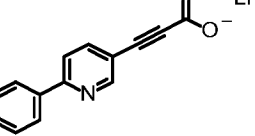
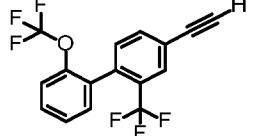
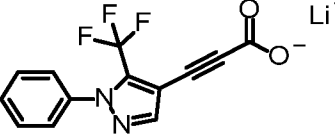
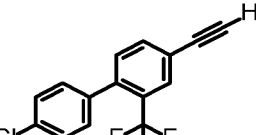
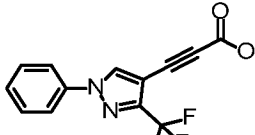
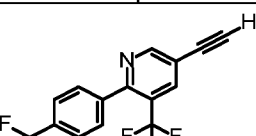
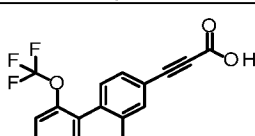
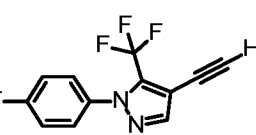
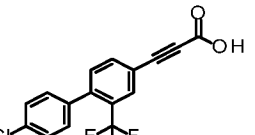
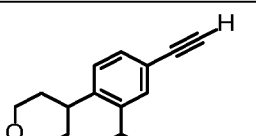
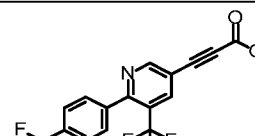
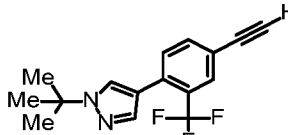
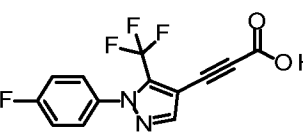
[0179]

[Таблица 4]

ППр	Структ	ППр	Структ
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

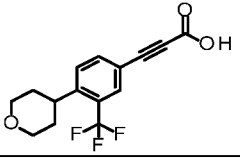
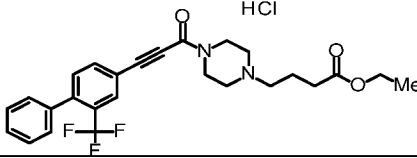
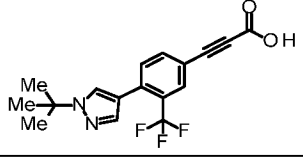
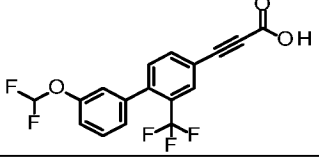
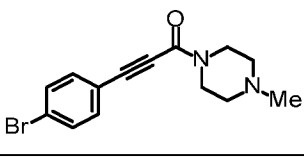
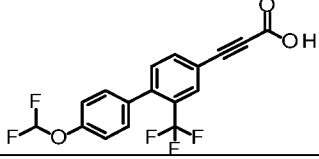
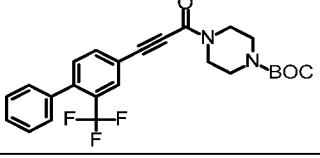
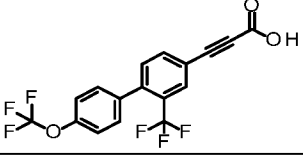
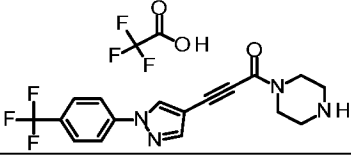
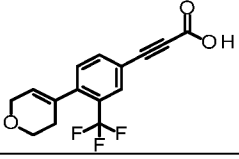
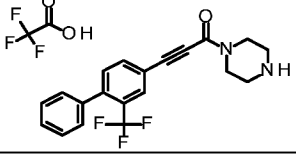
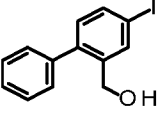
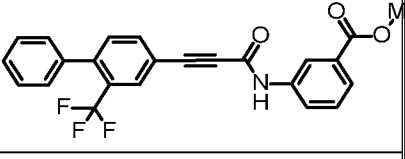
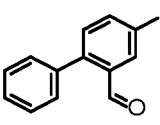
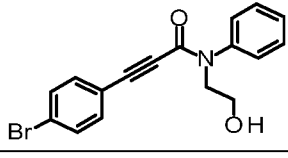
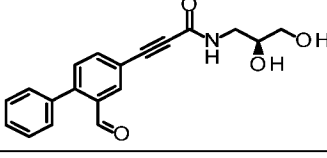
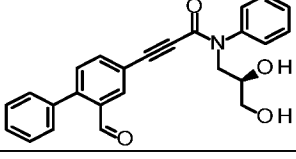
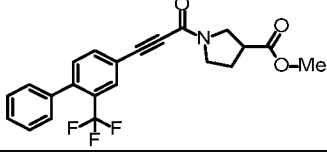
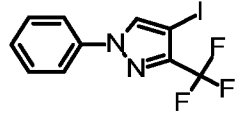
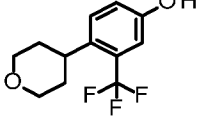
[0180]

[Таблица 5]

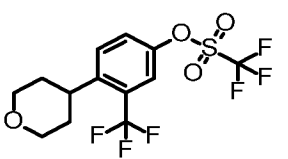
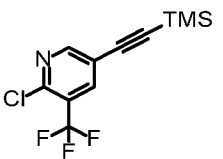
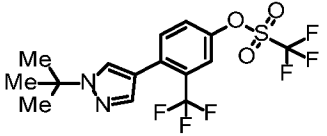
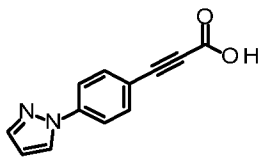
ПШр	Структ	ПШр	Структ
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[0181]

[Таблица 6]

ППр	Структ	ППр	Структ
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

[Таблица 7]

ППр	Структ	ППр	Структ
61	 <chem>COC1CCOCC1c2ccc(cc2C(F)(F)F)OS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>	63	 <chem>CC(F)(F)Fc1cc(C#CSi(C)(C)C)nc1Cl</chem>
62	 <chem>CN1C=CN1C2=CC=C(C=C2C(F)(F)F)OS(=O)(=O)C(F)(F)F</chem>	64	 <chem>CC(F)(F)Fc1ccc(cc1C#CC(=O)O)n2cnc2</chem>

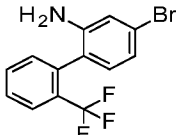
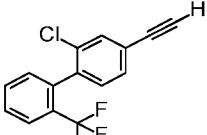
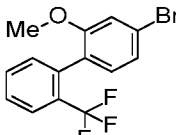
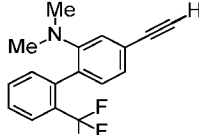
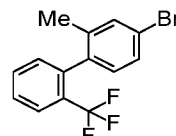
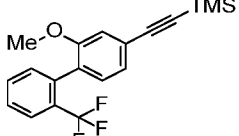
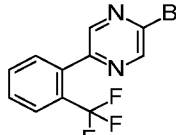
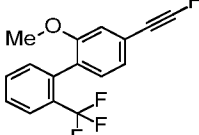
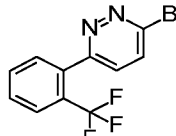
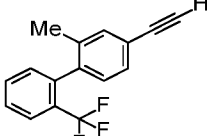
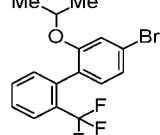
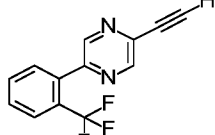
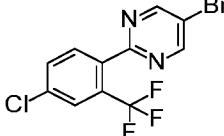
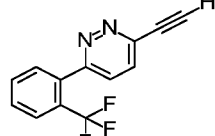
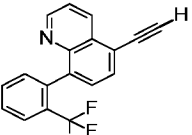
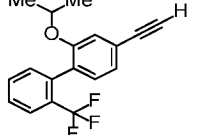
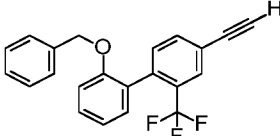

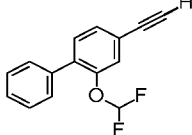
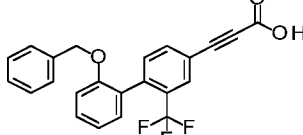
[0183]

[Таблица 8]

ППр	Структ	ППр	Структ
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	
71		81	
72		82	
73		83	
74		84	

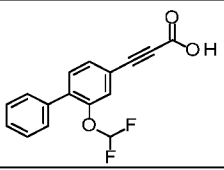
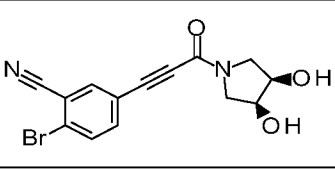
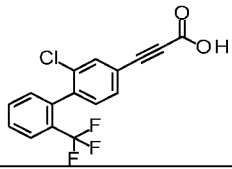
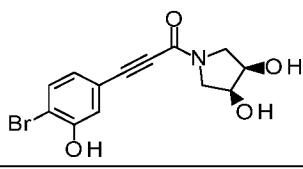
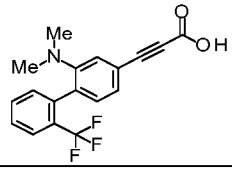
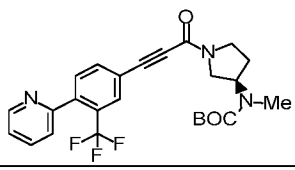
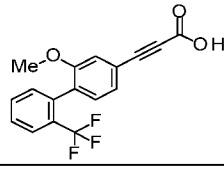
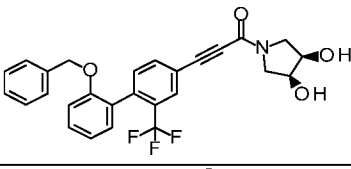
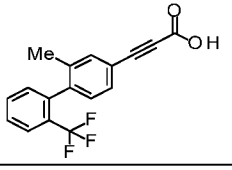
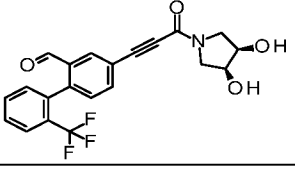
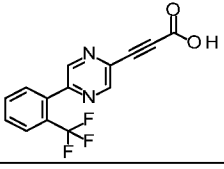
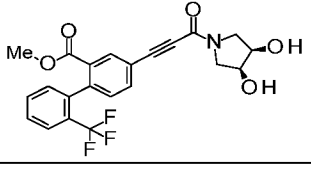
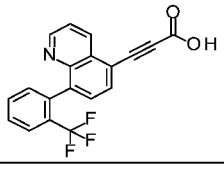
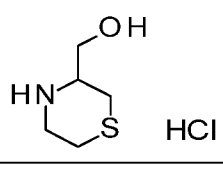
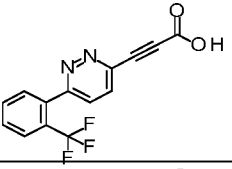
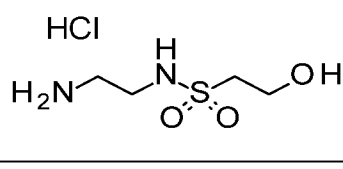
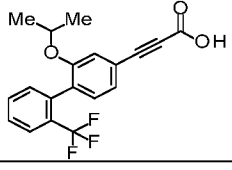
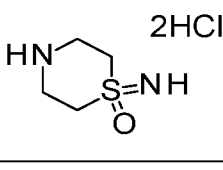
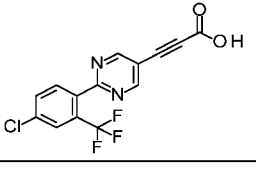
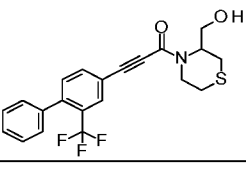
[0184]

[Таблица 9]

ППр	Структ	ППр	Структ
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	
91		101	
92		102	
93		103	
94		104	

[0185]

[Таблица 10]

ППр	Структ	ППр	Структ
105		115	
106		116	
107		117	
108		118	
109		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	

[0186]

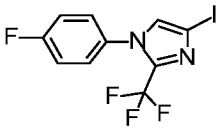
[Таблица 11]

ППр	Структ	ППр	Структ
125		135	
126		136	
127		137	
128		138	
129		139	
130		140	
131		141	
132		142	
133		143	
134		144	



[0187]

[Таблица 12]

ППр	Структ
145	 <p>The chemical structure shows a central imidazole ring. At the 1-position, there is a para-fluorophenyl group (a benzene ring with a fluorine atom at the 4-position). At the 2-position, there is an iodine atom. At the 3-position, there is a trifluoromethyl group (a carbon atom bonded to three fluorine atoms).</p>

[0188]

[Таблица 13]

Пр	Структ	Пр	Структ
1		11	
2		12	
3		13	
4		14	
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	

[0189]

[Таблица 14]

Пр	Структ	Пр	Структ
21		31	
22		32	
23		33	
24		34	
25		35	
26		36	
27		37	
28		38	
29		39	
30		40	

[0190]

[Таблица 15]

Пр	Структ	Пр	Структ
41		51	
42		52	
43		53	
44		54	
45		55	
46		56	
47		57	
48		58	
49		59	
50		60	

[0191]

[Таблица 16]

Пр	Структ	Пр	Структ
61		71	
62		72	
63		73	
64		74	
65		75	
66		76	
67		77	
68		78	
69		79	
70		80	

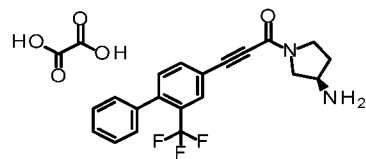
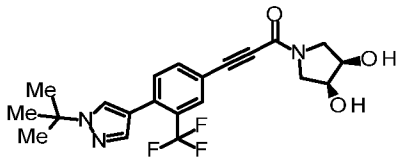
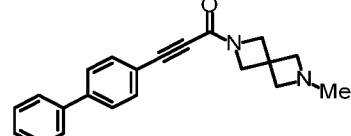
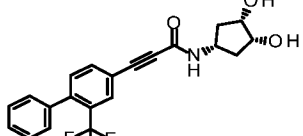
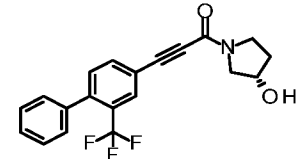
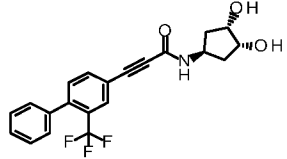
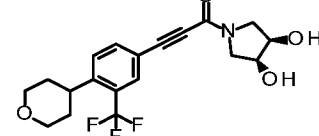
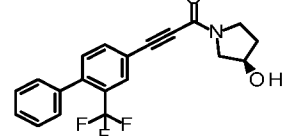
[0192]

[Таблица 17]

Пр	Структ	Пр	Структ
81		91	
82		92	
83		93	
84		94	
85		95	
86		96	
87		97	
88		98	
89		99	
90		100	

[0193]

[Таблица 18]

Пр	Структ	Пр	Структ
101		105	
102		106	
103		107	
104		108	

[0194]

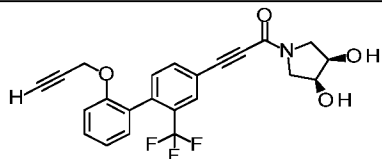
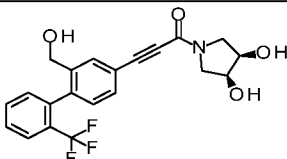
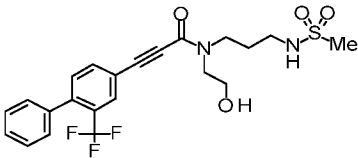
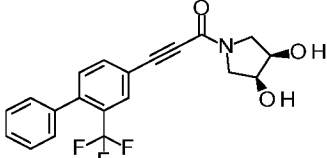
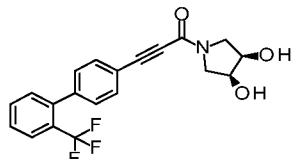
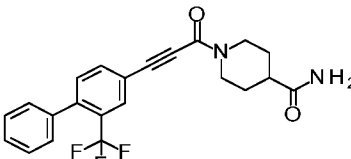
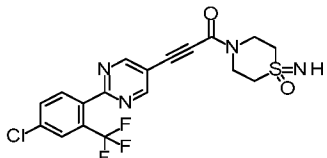
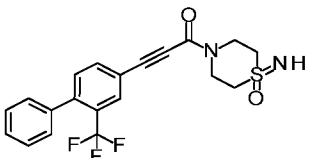
[Таблица 19]

Пр	Структ	Пр	Структ
109		119	
110		120	
111		121	
112		122	
113		123	
114		124	
115		125	
116		126	
117		127	
118		128	



[0195]

[Таблица 20]

Пр	Структ	Пр	Структ
129		133	
130		134	
131		135	
132		136	

[0196]

[Таблица 21]

ППр	PSyn	DAT
1	-	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) $\delta$ 7,90 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,84 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 2,0, 8,3 Hz), 0,25 (s, 9H)
2	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ = 9,23 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,68-3,83 (m, 2H), 3,48-3,58 (m, 2H), 3,40-3,47 (m, 2H), 3,33-3,38 (m, 2H), 1,42 (s, 9H)
3	1	ESI+; 309,1
4	1	ESI+; 309,1
5	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) $\delta$ 8,12 (d, 1H, J=2,0 Hz), 8,02 (d, 1H, J=8,3 Hz), 7,88 (dd, 1H, J=8,3, 2,0 Hz), 3,81 (s, 3H)
6	-	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400 MHz) $\delta$ 9,86 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 1,6, 8,0 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,46-7,57 (m, 5H)
7	-	CI+; 327,1
8	1	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400 MHz): $\delta$ 7,70 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,38 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 4,05 (dd, 2H, J = 4,1, 11,4 Hz), 3,46-3,54 (m, 2H), 3,15 (t, 1H, J = 11,8 Hz), 1,81 (dq, 2H, J = 4,4, 12,6 Hz), 1,56-1,70 (m, 2H), 0,23 (s, 9H)
9	1	ESI+; 365,2
10	-	ESI-; 317,0
11	-	CI+; 320,1
12	10	CI+; 371,0
13	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 500 MHz) $\delta$ 8,13 (d, 1H, J=1,5 Hz), 8,01 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39-7,43 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,26-7,30 (m, 2H), 3,82 (s, 3H)
14	10	EI+; 402,1
15	10	ESI+; 389,1
16	10	CI+; 353,0
17	10	CI+; 388,1
18	10	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400 MHz) $\delta$ 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,17-7,23 (m, 1H), 5,60 (br s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,84 (t, 2H, J = 5,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 2,27 (br s, 2H)
19	10	ESI-; 243,0
20	10	ESI+; 285,1

21	-	EI+; 246,1
22	-	CI+; 248,0
23	-	ESI+; 237,1

[0197]

[Таблица 22]

ППр	PSyn	DAT
24	21	ESI+; 237,0
25	21	EI+; 330,1
26	21	EI+; 280,1
27	21	CI+; 316,0
28	21	CI+; 255,0
29	21	ESI+; 296,3 [M+H+CH <sub>3</sub> CN]+
30	21	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz): δ 7,81 (s, 1H), 7,60 (dd, 3H, J = 9,2, 15,7 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,29 (s, 1H), 1,59 (s, 9H)
31	-	ESI-; 245,1 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 14,00 (br s, 1H), 8,07 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,32-7,36 (m, 2H)
32	-	ESI+; 292,1
33	31	ESI+; 223,8
34	31	ESI+; 223,9
35	31	ESI+; 281,0
36	31	ESI+; 281,0
37	31	ESI-; 329,1 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 14,00 (br s, 1H), 8,12 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 8,00 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 1H)
38	31	ESI-; 279,1 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 14,05 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,35-7,40 (m, 2H)
39	31	ESI+; 360,3
40	31	ESI+; 299,1
41	31	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,50 (br s, 2H), 7,11 (br s, 1H), 3,88 (br s, 2H), 3,33 (br s, 2H), 2,88 (s, 1H), 1,51 (br s, 4H)
42	31	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,74 (br s, 2H), 7,50 (br s, 3H), 1,53 (s, 9H)
43	-	ESI+; 308,8
44	43	ESI+; 403,1 [M+H-tBu]+
45	-	ESI+; 348,9

[0198]

[Таблица 23]

ППр	PSyn	DAT
46	45	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 8,98 (br s, 2H), 8,14 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,53 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44-7,50 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 2H), 4,03 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,75 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,25 (br s, 2H), 3,16 (br s, 2H)
47	-	ESI+; 424,2
48	-	ESI+; 346,1
49	48	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 9,88 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,45-7,55 (m, 6H), 7,35-7,43 (m, 4H), 7,29-7,34 (m, 2H), 3,85-4,07 (m, 3H), 3,71 (br s, 2H), 3,00 (br s, 1H), 2,79 (s, 1H)
50	-	ESI+; 339,0
51	-	ESI+; 473,1
52	-	ESI-; 311,1 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,53 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 73,9 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 2,4, 8,1 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16-7,18 (m, 1H)
53	52	ESI-; 311,1 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 14,14 (br s, 1H), 8,06 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,34 (t, 1H, J = 73,9 Hz), 7,25-7,29 (m, 2H)
54	52	ESI-; 329,0 [M-CO <sub>2</sub> H]- <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 14,01 (br s, 1H), 8,09 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,98 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,56 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,46-7,51 (m, 4H)
55	52	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 5,62 (m, 1H), 4,23 (br s, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 2,29 (br s, 2H)
56	-	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 7,94 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,69 (dd, 1H, J = 1,2, 8,0 Hz), 7,36-7,47 (m, 3H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,57 (s, 2H)
57	-	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) δ 9,87 (s, 1H), 8,35 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 7,44-7,54 (m, 3H), 7,33-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 8,0 Hz)
58	-	ESI+; 324,1

59	-	ESI+; 402,3
60	-	ESI-; 245,0
61	-	ESI+; 379,4

[0199]

[Таблица 24]

ППр	PSyn	DAT
62	61	ESI+; 417,1
63	-	CI+; 278,0
64	6	ESI+; 213,0
65	6	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 8,25 (s, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,84 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H)
66	6	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 10,78 (s, 1H), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz)
67	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,81 (s, 1H), 7,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,22-7,34 (m, 5H), 7,12-7,20 (m, 4H), 7,00-7,05 (m, 1H), 5,02-5,11 (m, 2H), 0,26 (s, 9H)
68	1	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,32-7,51 (m, 8H), 6,34 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 0,28 (s, 9H)
69	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,85-7,89 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,49 (dd, 1H, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 1H), 0,26 (s, 9H)
70	6	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, 1H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67-7,79 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H)
71	1	ESI+; 361,9
72	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,67-7,76 (m, 1H), 7,59-7,67 (m, 1H), 7,37-7,47 (m, 1H), 7,31 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,94 (s, 3H), 0,23 (s, 9H)
73	6	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 8,13 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,87 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,67-7,71 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,27-7,34 (m, 2H), 3,55 (s, 3H)
74	1	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,49 (s, 1H), 7,35-7,38 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 4,29 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 1,34 (t, 3H, J = 7,2 Hz)
75	1	ESI+; 320,9
76	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 9,10 (dd, 1H, J = 4,0, 1,6 Hz), 8,60 (dd, 1H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,94 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,78-7,83 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 0,32 (s, 9H)
77	1	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 0,33 (s, 9H)

[0200]

[Таблица 25]

ППр	PSyn	DAT
78	1	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63-7,71 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,10 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 2H), 4,53-4,68 (m, 1H), 1,06 (d, 6H, J = 6,0 Hz), 0,25 (s, 9H)
79	1	ESI+; 355,0
80	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,98 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,89 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,36-7,42 (m, 1H), 7,08-7,35 (m, 8H), 6,95-7,05 (m, 1H), 4,98-5,17 (m, 2H)
81	10	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,29-7,47 (m, 8H), 6,33 (t, 1H, J = 73,6 Hz)
82	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,84-7,91 (m, 2H), 7,73-7,80 (m, 1H), 7,66-7,72 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J = 8,4 Hz)
83	10	CI+; 305,1
84	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,70 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16-7,22 (m, 2H), 6,88 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,77 (dd, 1H, J = 8,0, 2,4 Hz), 5,50 (br s, 2H), 3,47 (s, 3H)
85	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,80-7,88 (m, 1H), 7,68-7,76 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,68-6,80 (m, 2H), 4,85 (br s, 2H)
86	10	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,66 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,48 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,39 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,14-7,20 (m, 1H), 7,06 (dd, 1H, J = 8,0, 1,8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,64 (s, 3H)
87	10	$^1\text{H}$ ЯМР (CD $_3$ OD, 400MHz) $\delta$ 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,60-7,69 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,32-7,38 (m, 1H), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,99 (s, 3H)
88	10	ESI+; 302,7
89	10	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,83 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,71-7,76 (m, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 7,55-7,60 (m, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 8,8 Hz)
90	10	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 7,78 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,36-7,44 (m, 1H), 7,25-7,31 (m,



		1H), 7,15 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,56-4,67 (m, 1H), 1,04-1,10 (m, 6H)
91	10	ESI+; 338,8

[0201]

[Таблица 26]

ППр	PSyn	DAT
92	-	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 8,86 (dd, 1H, J = 4,0, 1,2 Hz), 8,64 (dd, 1H, J = 8,4, 1,6 Hz), 7,82-7,93 (m, 2H), 7,59-7,78 (m, 4H), 7,41 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,80 (s, 1H)
93	21	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,85 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,24-7,32 (m, 5H), 7,17-7,21 (m, 4H), 6,97-7,02 (m, 1H), 5,00-5,14 (m, 2H), 4,41 (s, 1H)
94	21	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 7,38-7,50 (m, 8H), 6,34 (t, 1H, J = 74,0 Hz), 3,17 (s, 1H)
95	21	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,83-7,90 (m, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H), 7,67-7,72 (m, 2H), 7,52 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,35-7,41 (m, 2H), 4,40 (s, 1H)
96	21	ESI+; 289,9
97	1	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 7,60 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,42 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 7,34 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,10-7,16 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 0,15 (s, 9H)
98	21	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 7,75 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,45-7,53 (m, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J = 0,8 Hz), 3,74 (s, 3H), 3,12 (s, 1H)
99	21	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,85 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,69-7,76 (m, 1H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,21 (s, 1H), 1,95 (s, 3H)
100	21	ESI+; 248,8
101	23	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 7,84 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,59-7,74 (m, 5H), 3,49 (s, 1H)
102	21	ESI+; 304,8
103	21	ESI+; 282,9
104	31	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,95-8,06 (m, 1H), 7,89 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,08-7,47 (m, 9H), 6,98-7,06 (m, 1H), 4,98-5,15 (m, 2H)
105	31	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,33-7,55 (m, 8H), 7,27 (t, 1H, J = 74,0 Hz)
106	31	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,82-8,05 (m, 2H), 7,74-7,81 (m, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 7,41-7,63 (m, 2H)

107	31	ESI+; 333,9
108	31	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,79 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,63-7,72 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,01-7,18 (m, 3H), 3,68 (s, 3H)

[0202]

[Таблица 27]

ППр	PSyn	DAT
109	31	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,82-7,87 (m, 1H), 7,69-7,76 (m 1H), 7,64 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,49 (dd, 1H, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,19 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 1,97 (s, 3H)
110	31	ESI+; 292,8
111	31	ESI+; 342,0
112	31	ESI+; 292,9
113	31	ESI-; 695,3 [2M-H]-
114	31	ESI+; 327,1
115	43	ESI+; 334,8
116	43	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 10,75 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,98 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 5,06 (dd, 2H, J = 10,5, 4,8 Hz), 4,02-4,12 (m, 2H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,42-3,53 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H)
117	43	ESI+; 474,2
118	43	ESI+; 482,0
119	43	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 9,67 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,66-7,80 (m, 2H), 7,47 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 5,09 (dd, 2H, J = 10,8, 4,8 Hz), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,82-3,89 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H, J = 10,8, 4,8 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 12,4, 5,6 Hz), 3,21-3,28 (m, 1H)
120	43	ESI+; 434,0
121	45	ESI+; 134,1
122	45	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD, 400MHz) δ 3,96 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,37 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,29-3,33 (m, 2H), 3,07 (t, 2H, J = 6,0 Hz)
123	45	ESI+; 135,1
124	47	ESI+; 406,1
125	47	ESI+; 378,2
126	50	<sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 400MHz) δ 7,33-7,41 (m, 2H), 7,17-7,26 (m, 3H), 7,13-7,16 (m, 1H)
127	-	<sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400MHz) δ 7,69 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 6,89-6,97 (m, 1H), 4,66-4,78 (m, 1H), 1,28 (d, 6H, J = 6,0 Hz)

[0203]

[Таблица 28]

ППр	PSyn	DAT
128	52	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 8,67 (d, 1H, J = 4,4 Hz), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,94 (dt, 1H, J = 7,7, 1,7 Hz), 7,65 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45-7,51 (m, 1H)
129	52	ESI-; 291,1
130	52	ESI-; 289,2
131	52	$^1\text{H}$ ЯМР (DMSO- $d_6$ , 400MHz) $\delta$ 8,10-8,15 (m, 1H), 7,81-7,88 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,51-7,71 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 4,99-5,18 (m, 2H), 4,07-4,15 (m, 2H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,48-3,59 (m, 2H), 3,21-3,27 (m, 1H)
132	52	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,54 (s, 1H), 7,35-7,41 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 2H)
133	56	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,96 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,66 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,58 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,52 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,25 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,33 (d, 2H, J = 3,2 Hz)
134	57	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 9,57 (s, 1H), 8,34 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,95 (dd, 1H, J = 8,0, 1,2 Hz), 7,82 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz)
135	-	ESI+; 364,2
136	-	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 8,72 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,75-7,88 (m, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, 1H, J = 6,8, 5,6 Hz), 3,89 (s, 3H)
137	-	ESI+; 392,1
138	-	ESI+; 583,5
139	-	ESI+; 311,4
140	E95	ESI+; 345,6
141	-	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 8,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,88 (dd, 1H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,56 (t, 1H, J = 7,2 Hz), 7,50 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 3,63 (s, 3H)
142	-	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 5,31 (br s, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,32 (br s, 4H), 1,46 (s, 9H)
143	-	$^1\text{H}$ ЯМР (CDCl $_3$ , 400MHz) $\delta$ 5,11 (br s, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,04-4,12 (m, 2H), 3,19-3,40 (m, 6H), 2,76 (br s, 1H), 1,46 (s, 9H)

144	-	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,23-7,29 (m, 4H)
145	-	$^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz) $\delta$ 7,32-7,38 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H)

[0204]

[Таблица 29]

Пр	Syn	DAT
1	-	ESI+; 304,9
2	1	ESI+; 304,9
3	1	ESI+; 372,9
4	1	ESI+; 306,2
5	1	ESI+; 305,9
6	1	ESI+; 363,4
7	1	ESI+; 363,2
8	1	ESI+; 295,1
9	1	ESI+; 376,1
10	1	ESI+; 376,1
11	1	ESI+; 373,0
12	1	ESI+; 373,0
13	1	ESI+; 399,1
14	1	ESI+; 415,3
15	1	ESI+; 401,1
16	1	ESI+; 477,2
17	1	ESI+; 376,1
18	1	ESI+; 382,1
19	1	ESI+; 305,1
20	-	ESI+; 387,3 <sup>1</sup> H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz) δ 7,91 (dd, 1H, J = 1,6, 3,6 Hz), 7,72 (dt, 1H, J = 1,8, 8,0 Hz), 7,38-7,45 (m, 3H), 7,36 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,31 (dd, 2H, J = 2,7, 6,2 Hz), 5,31-5,67 (m, 2H), 3,52-4,11 (m, 4H), 2,97-3,12 (m, 1H), 2,19-2,39 (m, 2H)
21	20	ESI+; 360,3
22	20	ESI+; 376,2
23	20	ESI+; 387,2
24	20	ESI+; 387,4
25	20	ESI+; 403,2
26	20	ESI+; 404,3
27	20	ESI+; 387,3
28	20	ESI+; 403,1
29	20	ESI+; 361,2
30	20	ESI+; 397,2

[0205]

[Таблица 30]

Пр	Syn	DAT
31	20	ESI+; 411,2
32	20	ESI+; 425,2
33	-	ESI+; 376,2 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,08 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,44-7,53 (m, 4H), 7,31-7,37 (m, 2H), 5,02-5,13 (m, 2H), 4,04-4,16 (m, 2H), 3,86 (dd, 1H, J = 5,4, 11,0 Hz), 3,58 (dd, 1H, J = 5,0, 10,9 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 5,5, 12,7 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 4,5, 12,6 Hz)
34	-	ESI+; 401,4 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,09-8,10 (m, 1H), 7,97 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,43-7,52 (m, 4H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,83 (br s, 1H), 4,27-4,40 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H, J = 3,1, 12,5 Hz), 2,37-2,45 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H), 1,36-1,62 (m, 2H)
35	-	ESI+; 364,2 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,79 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 2H), 4,82 (d, 1H, J = 5,0 Hz), 4,57 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,23-3,40 (m, 3H), 3,02-3,12 (m, 1H)
36	-	ESI+; 364,3 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 400 MHz) δ 8,79 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 8,01 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,90 (d, 1H, J = 7,9 Hz), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,31-7,37 (m, 2H), 4,82 (d, 1H, J = 5,5 Hz), 4,57 (t, 1H, J = 5,8 Hz), 3,52-3,61 (m, 1H), 3,23-3,39 (m, 3H), 3,00-3,13 (m, 1H)
37	33	ESI+; 402,5
38	33	ESI+; 408,4
39	33	ESI+; 364,2
40	33	ESI+; 448,5
41	33	ESI+; 448,1
42	33	ESI+; 346,4
43	-	ESI+; 376,2 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,08 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,32-7,37 (m, 2H), 5,27 (d, 2H, J = 12,1 Hz), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H, J = 3,8, 11,5 Hz), 3,67 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,50 (dd, 1H, J = 4,1, 12,9 Hz), 3,24-3,37 (m, 1H)



[0206]

[Таблица 31]

Пр	Syn	DAT
44	-	ESI+; 376,4 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,09 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,34 (dd, 2H, J = 2,0, 7,0 Hz), 5,27 (dd, 2H, J = 3,4, 13,8 Hz), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,84 (dd, 1H, J = 3,7, 11,6 Hz), 3,67 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 3,49 (dd, 1H, J = 4,1, 13,0 Hz), 3,25-3,37 (m, 1H)
45	-	ESI+; 377,4 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,80 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,42-7,54 (m, 5H), 7,32-7,38 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 4,97 (t, 1H, J = 5,6 Hz), 4,30-4,36 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 2H)
46	-	ESI+; 390,4 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,05 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,93 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,44-7,52 (m, 4H), 7,31-7,36 (m, 2H), 4,93 (br s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,51 (s, 4H)
47	-	ESI+; 377,4 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 9,13 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 8,63 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,47-7,55 (m, 5H), 5,07 (dd, 2H, J = 4,9, 7,8 Hz), 4,07-4,15 (m, 2H), 3,87 (dd, 1H, J = 5,4, 11,0 Hz), 3,56-3,67 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H, J = 5,4, 12,6 Hz), 3,25 (dd, 1H, J = 4,6, 12,6 Hz)
48	43	ESI+; 410,5
49	43	ESI+; 347,3
50	43	ESI+; 445,4
51	43	ESI+; 418,3
52	43	ESI+; 374,2
53	43	ESI+; 376,4
54	43	ESI+; 441,4
55	43	ESI+; 414,3
56	43	ESI+; 442,4
57	43	ESI+; 442,5
58	43	ESI+; 442,4
59	43	ESI+; 376,2
60	43	ESI+; 376,2
61	43	ESI+; 442,3

62	43	ESI+; 442,3
----	----	-------------

[0207]

[Таблица 32]

Пр	Сун	DAT
63	43	ESI+; 442,2
64	43	ESI+; 442,3
65	43	ESI+; 442,2
66	43	ESI+; 460,3
67	43	ESI+; 460,3
68	43	ESI+; 460,3
69	43	ESI+; 418,3
70	43	ESI+; 460,4
71	43	ESI+; 460,4
72	43	ESI+; 460,4
73	43	ESI+; 460,4
74	43	ESI+; 448,4
75	43	ESI+; 448,4
76	43	ESI+; 432,4
77	43	ESI+; 430,4
78	43	ESI+; 460,4
79	43	ESI+; 442,4
80	43	ESI+; 442,4
81	43	ESI+; 442,4
82	43	ESI+; 442,5
83	43	ESI+; 442,4
84	43	ESI+; 410,4
85	43	ESI+; 445,4
86	43	ESI+; 384,2
87	-	ESI+; 343,4
88	-	ESI+; 305,9
89	P10	ESI+; 343,4
90	-	ESI+; 410,4

[0208]

[Таблица 33]

Пр	Syn	DAT
91	-	ESI+; 431,2
92	-	ESI+; 436,5
93	90	ESI+; 445,6
94	90	ESI+; 388,2
95	-	ESI+; 363,0
96	-	ESI+; 469,6
97	96	ESI+; 395,1
98	96	ESI+; 423,1
99	-	ESI+; 407,3 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,13 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,44-7,55 (m, 4H), 7,31-7,37 (m, 2H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,15 (dt, 1H, J = 4,8, 13,6 Hz), 4,01 (ddd, 1H, J = 3,3, 8,8, 14,5 Hz), 3,92 (s, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,08 (t, 2H, J = 5,5 Hz)
100	-	ESI+; 359,4
101	100	ESI+; 359,4
102	1	ESI+; 317,1
103	1	ESI+; 360,3
104	1	ESI+; 384,2
105	1	ESI+; 422,2
106	-	ESI+; 390,3
107	1	ESI+; 390,4
108	1	ESI+; 360,3

[0209]

[Таблица 34]

Пр	Сyn	DAT
109	1	ESI+; 410,1
110	1	ESI+; 419,0
111	1	ESI+; 406,1
112	1	ESI+; 390,1
113	33	ESI+; 362,4
114	33	ESI+; 441,1
115	33	ESI+; 372,0
116	33	ESI+; 378,1
117	33	ESI+; 427,1
118	33	ESI+; 378,1
119	-	ESI+; 419,0
120	88	ESI+; 333,1
121	88	ESI+; 324,1
122	88	ESI+; 408,4
123	96	ESI+; 459,6
124	96	ESI+; 483,2
125	99	ESI+; 395,3
126	106	ESI+; 434,0
127	-	ESI+; 374,0
128	-	ESI+; 438,1
129	-	ESI+; 430,1
130	-	ESI+; 469,2
131	-	ESI+; 376,2
132	131	ESI+; 443,2
133	-	ESI+; 406,0

[0210]

[Таблица 35]

Пр	Syn	DAT
134	-	ESI+; 376,3 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,08 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,96 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,51 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 5,06 (dd, 2H, J = 4,8, 9,9 Hz), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,85 (dd, 1H, J = 5,4, 11,1 Hz), 3,57 (dd, 1H, J = 4,9, 10,7 Hz), 3,51 (dd, 1H, J = 5,7, 12,9 Hz), 3,24 (dd, 1H, J = 4,9, 12,2 Hz) DSC <sup>1</sup> ; 133 °C 2θ (°)=4,0, 8,0, 12,0, 12,7, 15,1, 16,7, 18,1, 18,9, 19,6, 22,2
135	-	ESI+; 401,2 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,10 (d, 1H, J = 1,5 Hz), 7,97 (dd, 1H, J = 1,3, 7,9 Hz), 7,50 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,44-7,49 (m, 3H), 7,30-7,36 (m, 3H), 6,83 (br s, 1H), 4,28-4,40 (m, 2H), 3,22-3,42 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H, J = 3,1, 12,7 Hz), 2,37-2,45 (m, 1H), 1,75-1,89 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,37-1,46 (m, 1H) DSC <sup>1</sup> ; 180 °C 2θ (°)=5,7, 7,7, 13,4, 14,2, 15,4, 16,0, 16,6, 18,3, 23,7, 25,7
136	-	ESI+; 407,2 <sup>1</sup> H ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> , 500 MHz) δ 8,13 (d, 1H, J = 1,7 Hz), 7,99 (dd, 1H, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 4,31-4,39 (m, 1H), 4,15 (dt, 1H, J = 4,7, 13,7 Hz), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,13-3,28 (m, 2H), 3,08 (t, 2H, J = 5,5 Hz) DSC <sup>1</sup> ; 97 °C, 124 °C, 191 °C DSC <sup>2</sup> ; 147 °C 2θ (°)=4,2, 12,5, 14,4, 14,9, 16,7, 17,1, 18,6, 19,7, 22,0, 25,4

[Промышленная применимость]

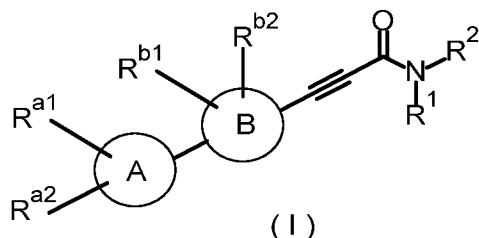
[0211]

Соединение формулы (I) или его соль оказывает ингибирующее действие на STING и, как ожидается, будет применимо в качестве терапевтического лекарственного средства при аутоиммунном заболевании, нейродегенеративном заболевании, интерфернопатии I типа и/или другом STING-опосредованном заболевании.

## Формула изобретения

[Пункт 1]

Соединение формулы (I) или его соль:



(где

кольцо А представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклилом, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклилом,

Кольцо В представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или имидазолилом,

$R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкенил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкинил, галоген, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил или  $-OH$ ,

$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O_{1-6}$  алкил, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $-C_{1-6}$  алкилен- $-OH$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ ,  $-C(=O)-NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CN$  или  $-OH$ ,

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ ,

$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил или галоген,

$R^1$  представляет собой H, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероцикл и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним-тремя  $R^7$ ,

каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

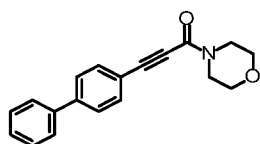
каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^5$  независимо представляет собой  $-OH$ , оксо или имино,

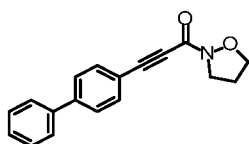
каждый  $R^6$  независимо представляет собой  $-C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил или  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил, и

каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-OH$ ,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ , оксо, имино или 4-7-членный насыщенный гетероцикл, который может быть необязательно замещен одним или двумя оксо,

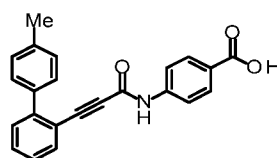
при условии, что соединение формулы (I) не является соединением формулы (II), (III), (IV) или (IVa)).



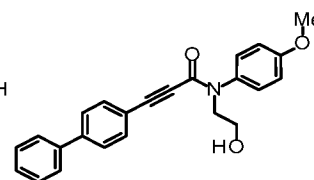
(II)



(III)



(IV)



(IVa)

[Пункт 2]

Соединение или его соль по п. 1,

отличающееся тем, что

Кольцо В представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, или пиразолил,

$R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил, галоген, галоген- $C_{1-6}$  алкил или -O-галоген- $C_{1-6}$  алкил,

$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H, галоген- $C_{1-6}$  алкил или - $C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ ,

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ ,

$R^1$  представляет собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ ,

каждый  $R^3$  независимо представляет собой-OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)- $C_{1-6}$  алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$  алкил или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,

каждый  $R^4$  независимо представляет собой-OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -NH-C(=O)- $C_{1-6}$  алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>- $C_{1-6}$  алкил или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>,

каждый  $R^5$  независимо представляет собой -OH или оксо,

каждый  $R^6$  независимо представляет собой -C(=O)-OH или -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, и

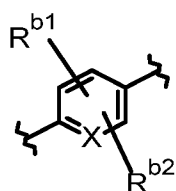
каждый  $R^7$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, - $C_{1-6}$  алкилен-OH, - $C_{1-6}$  алкилен-C(=O)-OH,  $C_{3-8}$  циклоалкил, -OH, -NH<sub>2</sub>, -C(=O)-OH, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, оксо, имино или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который может быть необязательно замещен одним или двумя оксо.



[Пункт 3]

Соединение или его соль по п. 2,  
отличающееся тем, что  
кольцо А представляет собой фенил, 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, пиразолил или 6-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил,

Кольцо В представляет собой формулу (V):



(V)

X представляет собой СН или N,  
R<sup>1</sup> представляет собой H, C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, 4-7-членный насыщенный гетероциклил, фенил или необязательно замещенный гетероарил,  
R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, который замещен одним или двумя R<sup>3</sup>, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, который замещен одним или двумя R<sup>4</sup> или 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя R<sup>5</sup>,  
или R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup>, при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя R<sup>7</sup>,  
R<sup>4</sup> представляет собой -ОН,  
при условии, что по меньшей мере один из R<sup>a1</sup>, R<sup>a2</sup>, R<sup>b1</sup> или R<sup>b2</sup> не представляет собой H.

[Пункт 4]

Соединение или его соль по п. 3,  
отличающееся тем, что  
R<sup>b1</sup> представляет собой H,  
R<sup>b2</sup> представляет собой галоген-C<sub>1-6</sub> алкил, и

$R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероцикла вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероцикл может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^7$ .

[Пункт 5]

Соединение или его соль по п. 3, отличающееся тем, что  
Кольцо А представляет собой фенил,  
 $R^{a1}$ ,  $R^{a2}$  и  $R^{b1}$  представляют собой H,  
 $R^{b2}$  представляет собой галоген- $C_{1-6}$  алкил,  
 $R^1$  представляет собой H,  
 $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  
или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием азетидинила, пирролидинила, пиперидинила или тиоморфолинила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или тиоморфолинил могут быть необязательно замещены одним или двумя  $R^7$ ,  
каждый  $R^3$  независимо представляет собой -ОН или -C(=O)-NH<sub>2</sub>, и  
каждый  $R^7$  независимо представляет собой - $C_{1-6}$  алкилен-ОН, -ОН, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, оксо или имино.

[Пункт 6]

Соединение или его соль по п. 1, отличающееся тем, что представляет собой соединение, выбранное из следующей группы:

$N^2$  -{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-L-серинамид,  
1-[(3*R*,4*R*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,  
1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил} пиперидин-4-карбоксамид,  
1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидрокси-пирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,  
1-[3,3-бис(гидроксиметил)азетидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,  
*N*-[(2*R*)-2,3-дигидрокси-пропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамид,

*N*-[(2*S*)-2,3-дигидроксипропил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-инамид,

1-[(3*S*,4*S*)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-ин-1-он,

(3*R*)-1-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}пирролидин-3-карбоксамид,

1-[(3*R*,4*S*)-3,4-дигидропирролидин-1-ил]-3-[6-фенил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил]проп-2-ин-1-он, и

1-имино-4-{3-[2-(трифторметил)[1,1'-бифенил]-4-ил]проп-2-иноил}-1λ<sup>6</sup>-тиоморфолин-1-он.

[Пункт 7]

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по п. 1 и один или большее количество фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[Пункт 8]

Ингибитор STING, содержащий соединение или его соль по п. 1.

[Пункт 9]

Фармацевтическая композиция по п. 7, отличающаяся тем, что представляет собой фармацевтическую композицию для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферонопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[Пункт 10]

Применение соединения или его соли по п. 1 для изготовления фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферонопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[Пункт 11]

Применение соединения или его соли по п. 1 для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[Пункт 12]

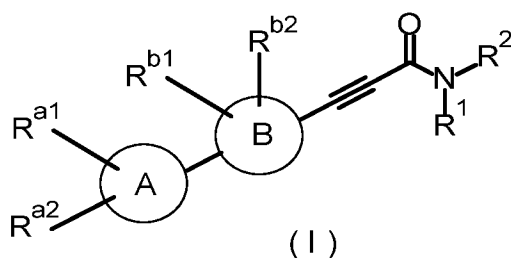
Соединение или его соль по п. 1 для применения в лечении аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.

[Пункт 13]

Способ лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его соли по п. 1.

[Пункт 14]

Применение соединения формулы (I) или его соли для изготовления фармацевтической композиции для лечения аутоиммунного заболевания, нейродегенеративного заболевания, интерферопатии I типа и/или другого STING-опосредованного заболевания.



отличающееся тем, что

Кольцо А представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с 5-членным гетероциклилом, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или 6-членным насыщенным или частично ненасыщенным гетероциклилом,

Кольцо В представляет собой фенил, который может быть необязательно конденсирован с фенилом или 6-членным гетероарилом, содержащим один или два

атома азота, 6-членным гетероарилом, содержащим один или два атома азота, пиразолилом или имидазолилом,

$R^{a1}$  и  $R^{a2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкенил,  $-O-C_{1-6}$  алкилен- $C_{2-6}$  алкинил, галоген, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил или  $-OH$ ,

$R^{b1}$  и  $R^{b2}$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $-O_{1-6}$  алкил, галоген- $C_{1-6}$  алкил,  $-O$ -галоген- $C_{1-6}$  алкил, галоген,  $-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-C_{1-6}$  алкилен- $NR^cR^d$ ,  $-C(=O)-NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-CN$  или  $-OH$ ,

$R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой H,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $-C(=O)-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,

или  $R^c$  и  $R^d$  могут быть необязательно связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^c$  и  $R^d$ , при этом гетероциклил может быть необязательно замещен одним или двумя  $R^e$ ,

$R^e$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил,  $-O-C_{1-6}$  алкил или галоген,

$R^1$  представляет собой H, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный 4-7-членный насыщенный гетероциклил, необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный гетероарил,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил, который замещен одним или двумя  $R^3$ ,  $C_{3-8}$  циклоалкил, который замещен одним или двумя  $R^4$ , 4-7-членный насыщенный гетероциклил, который замещен одним или двумя  $R^5$ , или фенил, который замещен одним или двумя  $R^6$ ,

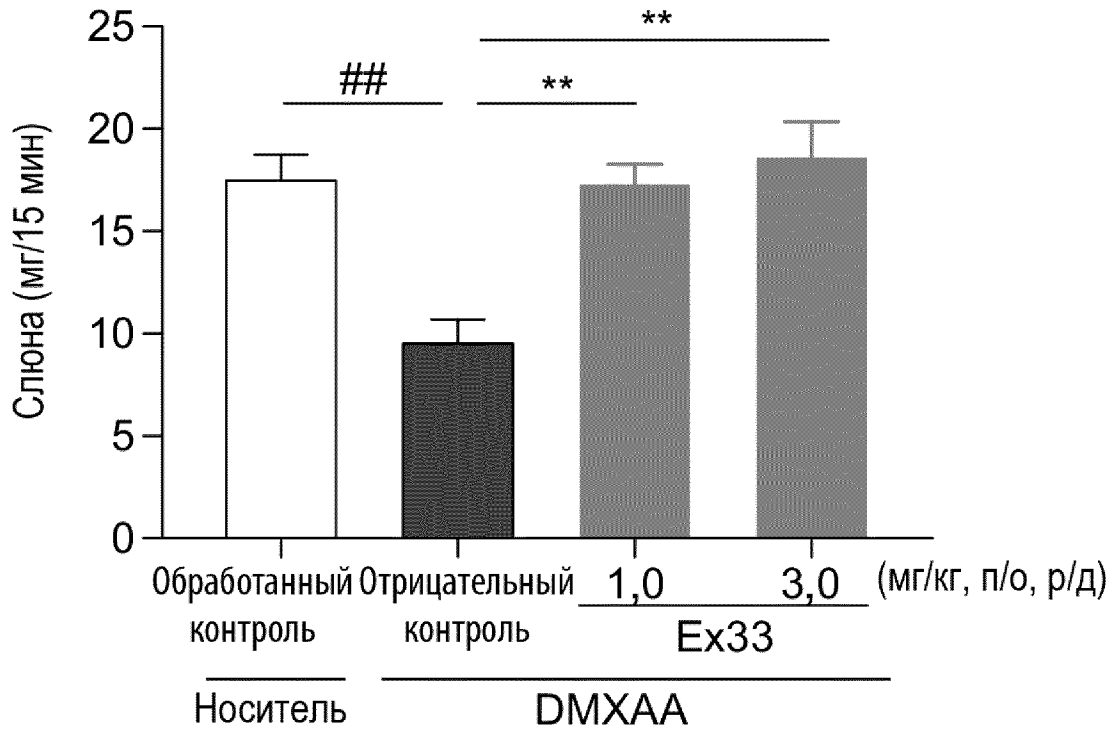
или  $R^1$  и  $R^2$  связаны друг с другом с образованием 4-7-членного насыщенного гетероциклила вместе с атомом азота, к которому присоединены  $R^1$  и  $R^2$ , при этом гетероциклил может быть необязательно конденсирован с фенилом, а гетероциклил и/или конденсированный фенил может быть необязательно замещен одним-тремя  $R^7$ ,

каждый  $R^3$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $OH$ ,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкилен- $C(=O)-OH$ ,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^4$  независимо представляет собой  $-OH$ ,  $-O-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-NH_2$ ,  $-C(=O)-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-C(=O)-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH-C_{1-6}$  алкил,  $-N(C_{1-6} \text{ алкил})_2$ ,  $-NH-C(=O)-C_{1-6}$  алкил,  $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил,  $-S(=O)_2-NH_2$ ,  $-S(=O)_2-C_{1-6}$  алкил или  $-S(=O)(=NH)-C_{1-6}$  алкил,

каждый  $R^5$  независимо представляет собой -ОН, оксо или имино,  
каждый  $R^6$  независимо представляет собой -C(=O)-ОН, -S(=O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>  
алкил, -S(=O)(=NH)-C<sub>1-6</sub> алкил или -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, и  
каждый  $R^7$  независимо представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, -C<sub>1-6</sub> алкилен-ОН, -C<sub>1-6</sub>  
алкилен-C(=O)-ОН, C<sub>3-8</sub> циклоалкил, -ОН, -О-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub> алкил -N(C<sub>1-6</sub>  
алкил)<sub>2</sub>, -NH-C(=O)-C<sub>1-6</sub> алкил, -NH-S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub> алкил, -S(=O)(=NH)-  
C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-ОН, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)-NH-C<sub>1-6</sub> алкил, -C(=O)-N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, оксо,  
имино или 4-7-членный насыщенный гетероцикл. который может быть необязательно  
замещен одним или двумя оксо.

Фиг. 1

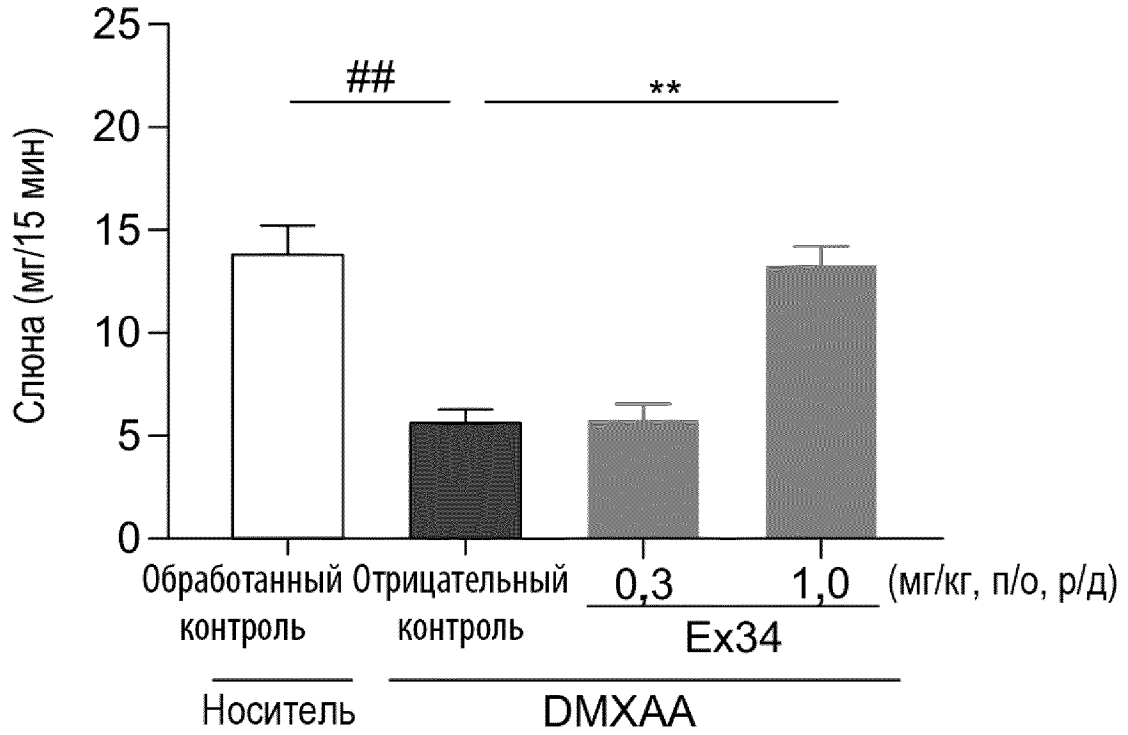


n = 10, среднее значение  $\pm$  SEM

##; P < 0,01, Т-критерий Стьюдента

\*\* ; P < 0,01, Тест множественного сравнения Даннетта

Фиг. 2



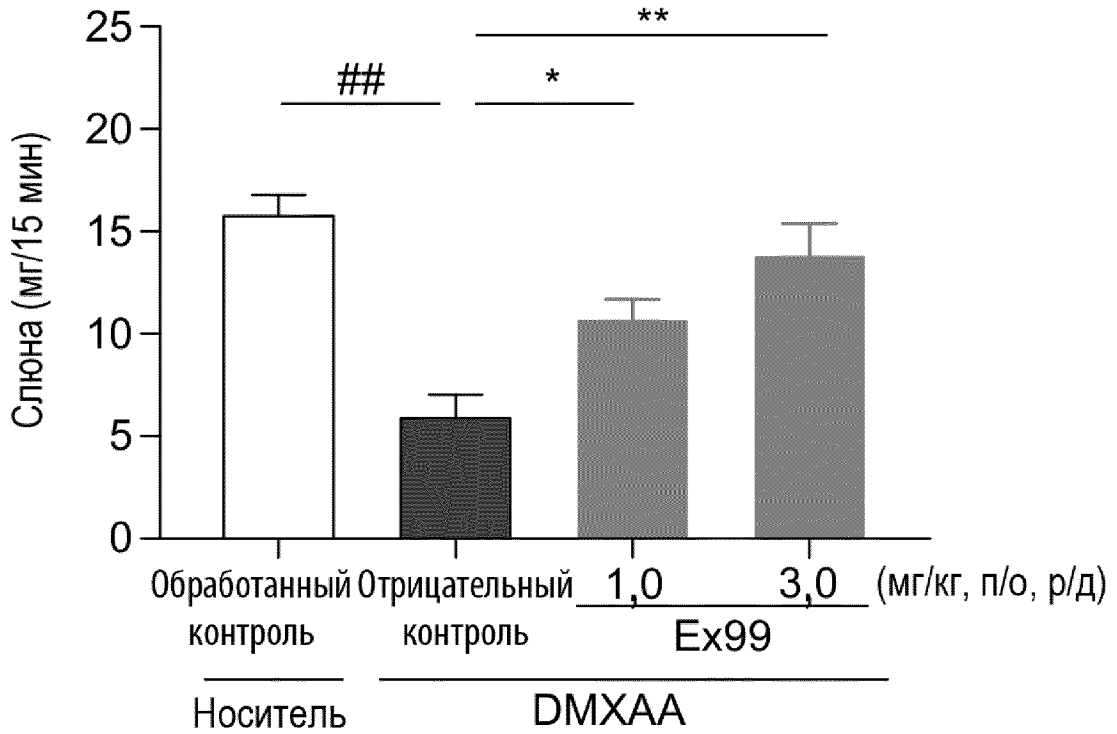
n = 10, среднее значение ± SEM

##; P < 0,01, Т-критерий Стьюдента

\*\* ; P < 0,01, Тест множественного сравнения Даннетта



Фиг. 3



n = 10, среднее значение ± SEM

##; P < 0,01, Т-критерий Стьюдента

\* ; P < 0,05, \*\*; P < 0,01, Тест множественного сравнения Даннетта