(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201692134 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.02.28

(22) Дата подачи заявки
2015.04.22

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 33/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(54) 1H-ПИРРОЛО[2,3-C]ПИРИДИН-7(6H)-ОНЫ И ПИРАЗОЛО[3,4-C]ПИРИДИН-7(6H)-ОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКОВ BET

(31) **61/983,289**
(32) **2014.04.23**
(33) **US**
(86) **PCT/US2015/027047**
(87) **WO 2015/164480 2015.10.29**

(71) Заявитель:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
Комбс Эндрю П., Мадускуи Томас П., мл., Фалахатпишех Нику (US)

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

(57) Данное изобретение относится к замещенным пирролопиридинонам и замещенным пиразолопиридинонам, которые представляют собой ингибиторы белков BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, и являются применимыми при лечении таких заболеваний, как рак.

201692134 A1

201692134 A1

1Н-ПИРРОЛО[2,3-c]ПИРИДИН-7(6Н)-ОНЫ И ПИРАЗОЛО[3,4-c]ПИРИДИН-7(6Н)-ОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКОВ BET

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к замещенным пирролопиридинонам и замещенным пиразолопиридинонам, которые представляют собой ингибиторы белков BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t, и являются применимыми при лечении таких заболеваний, как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Геномы эукариотических организмов в пределах ядра клетки являются высокоорганизованными. ДНК упакована в хроматин путем обертывания вокруг ядра гистоновых белков, для образования нуклеосомы. Эти нуклеосомы дополнительно уплотняются с помощью агрегации и складываются для образования высококонденсированной структуры хроматина. Возможен диапазон различных состояний конденсации, а плотность этой структуре изменяется во время клеточного цикла, будучи наиболее компактной в процессе клеточного деления. Структура хроматина играет важную роль в регуляции транскрипции генов путем регулирования доступа белков к ДНК. Структура хроматина управляется серией посттрансляционных модификаций гистоновых белков, главным образом, в пределах хвостов гистонов Н3 и Н4, выходящих за рамки структуры ядра нуклеосомы. Данные обратимые модификации включают ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и СУМОилирование. Эти эпигенетические маркеры записываются и стираются специфическими ферментами, которые изменяют специфические остатки в пределах хвоста гистона, тем самым формируя эпигенетический код. Другие ядерные белки связываются с этими маркерами и влияют на продукты, предусмотренные этой информацией, посредством регулирования структуры хроматина и транскрипции генов. Накапливаемые данные связывают генетические изменения в генах, кодирующих эпигенетические модификаторы и регуляторы, ведущие к аномальным маркерам гистонов при таких заболеваниях, как нейродегенеративные расстройства, заболевания обмена веществ,

воспаление и рак.

Ацетилирование гистонов, как правило, связано с активацией транскрипции генов, тогда как модификация ослабляет взаимодействие между ДНК и гистоновыми белками, что открывает более широкий доступ к ДНК посредством транскрипционного аппарата. Специфические белки связываются с ацетилированными остатками лизина в пределах гистонов для "считывания" эпигенетического кода. Высоко консервативный модуль белка, называемый бромодомен, связывается с ацетилированными остатками лизина в гистоне и других белков. Существует более чем 60 содержащих бромодомен белков в геноме человека.

Семейство BET (бромодомен и экстра) бромодомена, содержащее белки, включает 4 белка (BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t), которые разделяют консервативную структурную организацию, содержащую тандемные N-концевые бромодомены, способные связываться с ацетилированными остатками лизина гистонов и других белков. BRD2, BRD3 и BRD4 экспрессируются повсеместно, тогда как BRD-t ограничен половыми клетками. Белки BRD играют существенные, но не пересекающиеся роли в регуляции транскрипции генов и контроле роста клеток. Белки BET связаны с большими белковыми комплексами, в том числе медиатором, PAFc и комплексом суперэлонгации, которые регулируют многие аспекты генной транскрипции. Белки BRD2 и BRD4, как было показано, остаются в комплексе с хромосомами во время митоза и являются необходимыми для промотирования транскрипции важнейших генов, в том числе циклина D и c-Myc, которые инициируют клеточный цикл (Mochizuki J Biol. Chem. 2008 283:9040-9048). BRD4 имеет важное значение для рекрутинга комплекса трансляционного фактора элонгации B белка к промотерам индуцибельных генов, что приводит к фосфорилированию РНК-полимеразы II и стимулирует продуктивную транскрипцию и элонгацию гена (Jang et al.. Mol. Cell 2005 19:523-534). В некоторых случаях активность киназы BRD4 может непосредственно фосфорилировать и активировать РНК-полимеразу II (Devaiah et al. PNAS 2012 109:6927-6932). Клетки, лишенные BRD4, демонстрируют нарушенное развитие клеточного цикла. BRD2 и BRD3, как сообщается, ассоциируются с гистонами,

наряду с активно транскрибируемыми генами, и могут быть вовлечены в содействие элонгации транскрипции (Leroy et al, Mol. Cell. 2008 30:51-60). В дополнение к ацетилированным гистонам, белки BET, как было показано, избирательно связываются с ацетилированными транскрипционными факторами, в том числе субъединицей RelA NF-kB и GATA1, таким образом непосредственно регулируя транскрипционную активность этих белков контролировать экспрессию генов, участвующих в воспалении и гемопоэтической дифференциации (Huang et al, Mol. Cell. Biol. 2009 29:1375-1387; Lamonica Proc. Nat. Acad. Sci. 2011 108:E159-168).

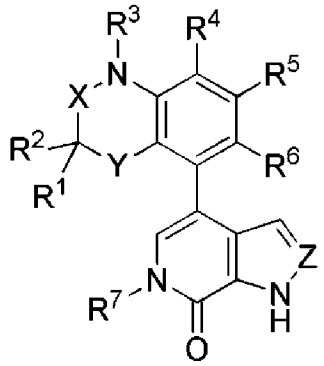
Рекуррентная транслокация с участием NUT (ядерный белок в яичках) с BRD3 или BRD4, для того, чтобы образовать новый гибридный онкоген, BRD-NUT, обнаружена в крайне злокачественной форме эпителиального новообразования (French et al, Cancer Research 2003 63:304-307; French et al, Journal of Clinical Oncology 2004 22:4135-4139). Селективная абляция указанного онкогена восстанавливает нормальную клеточную дифференциацию и полностью изменяет онкогенный фенотип (Filippakopoulos et al, Nature 2010 468:1068-1073). Генетический нокдаун BRD2, BRD3 и BRD4, как было показано, ухудшает рост и жизнеспособность широкого диапазона гематологических и солидных опухолевых клеток (Zuber et al, Nature 2011 478:524-528; Delmore et al, Cell 2011 146:904-917). Помимо роли в раке, белки BET регулируют воспалительные реакции на бактериальный вызов, а мышиная модель гипоморфа BRD2 продемонстрировала значительно более низкие уровни цитокинов и защиту от ожирения, индуцированного диабетом (Wang et al Biochem J.. 2009 425:71-83; Belkina et al. J. Immunol 2013). Кроме того, некоторые вирусы применяют эти белки BET для связывания их геномов с хроматином клетки-хозяина, как часть процесса репликации вируса или применения белков BET для облегчения транскрипции и репрессии вирусного гена (You et al, Cell 2004 117:349-60; Zhu et al, Cell Reports 2012 2:807-816).

Соответственно, существует потребность в соединениях, которые модулируют активность семейства белков BET, в том числе

BRD2 BRD3 и BRD4, которые могут быть применены для лечения связанных с белками BET заболеваний, таких как рак. Соединения в соответствии с данным изобретением помогают удовлетворить эту потребность.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к, кроме прочего, ингибитору белка BET, причем ингибитор представляет собой соединение Формулы (I):



I

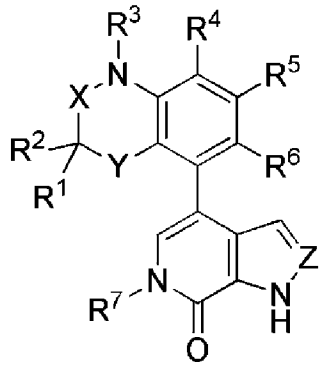
или его фармацевтически приемлемую соль; причем переменные имеют такие значения, как приведено в данном документе.

Данное изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Данное изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания или состояния, который связан с белком BET, включающий этап введения пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения Формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное изобретение относится к, кроме прочего, ингибитору белка BET, причем ингибитор представляет собой соединение Формулы (I):



I

или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X представляет собой C=O или CR^8R^9;

Y представляет собой O, S или NR^{10};

Z представляет собой CH или N;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, Cy^1, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, Cy, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ или $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B;

R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, CN, или OH;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^A независимо выбран из Cy^1, галогена, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый R^B независимо выбран из Cy^2, галогена, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый Cy независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^C;

каждый R^C независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$,

$NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^D;

каждый R^D независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членный гетероарил, и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый Cy^2 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^E;

каждый R^E независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 -членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 -членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или

3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6 -членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил, и 5-6 -членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 -членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членного гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 -членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6 -

членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6 -членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10 -членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10- членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10 -членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10 -членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6 -

членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6 -членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила, и C_{2-4} алкинила, причем указанный C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил, и C_{2-4} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила, и C_{1-4} галогеналкокси;

или любой R^{c5} и R^{d5} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила, и C_{1-4} галогеналкокси; и

каждый R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой C=O.

В некоторых вариантах реализации изобретения X представляет собой CR^8R^9.

В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой O.

В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой NR^{10}.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z

представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых вариантах реализации изобретения один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, и $C(=O)OR^{a2}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой H, метил, этил или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, -C(=O)NHCH$_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил) или -C(=O)OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, CN или OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, -C(=O)NH$_2$, -C(=O)NH(CH$_3$), -C(=O)N(CH$_3$)$_2$, -C(=O)-(морфолин-4-ил), -C(=O)CH$_3$, -CH$_2$OH, -CH$_2$OCH$_3$, -CH$_2$NH$_2$, -CH$_2$NHSO$_2$(CH$_2$CH$_3$), -CH$_2$NHC(=O)CH$_3$, -CH(OH)CH$_3$, -SO$_2$CH$_3$, -SO$_2$CH$_2$CH$_3$, -SO$_2$-(изопропил), -SO$_2$N(CH$_3$)$_2$, -SO$_2$NH(CH$_3$), -SO$_2$-NH(изопропил) или -SO$_2$-(пиперидин-1-ил).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой C_{1-4} алкил.

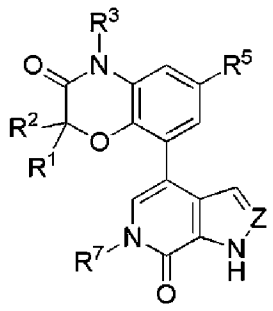
В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^8 и R^9 каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{10} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение в

соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa:



IIa.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, Z представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, Z представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила,

пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил, или циклогексил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ и $C(=O)OR^{a2}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^3 представляет собой H, метил, этил или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил) или -C(=O)OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу

IIa, R^3 представляет собой этил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$,$-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-$(морфолин-4-ил), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-$(изопропил), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-$NH(изопропил) или $-SO_2-$(пиперидин-1-ил).

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой $S(O)_2CH_3$.

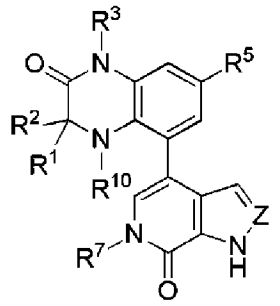
В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой $S(O)_2CH_2CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой $-C(=O)NH_2$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^5 представляет собой $-CH_2OCH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIa, R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb:



IIb.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, Z представляет собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, Z представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила,

пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^3 представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^5 представляет собой H или $S(O)_2R^{b4}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^5 представляет собой H или $-SO_2CH_3$.

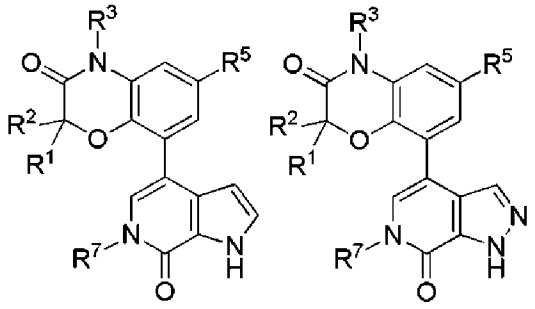
В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^5 представляет собой H или $-SO_2CH_2CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где

соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^7 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIb, R^{10} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения, соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb:



IIIa IIIb.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10 -членного гетероарила, и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому он присоединен, образует C_{3-6} циклоалкильную группу.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила,

этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$, и $C(=O)OR^{a2}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^3 представляет собой H, метил, этил, или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил) или -C(=O)OH.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где

соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)-$(морфолин-4-ил), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2-$(изопропил), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2-$NH(изопропил) или $-SO_2-$(пиперидин-1-ил).

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^5 представляет собой $S(O)_2CH_3$.

В некоторых вариантах реализации изобретения, где соединение в соответствии с данным изобретением имеет Формулу IIIa или IIIb, R^5 представляет собой $S(O)_2CH_2CH_3$.

Следует понимать, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации изобретения, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте реализации изобретения. С другой стороны, различные признаки изобретения, которые, для краткости, описаны в контексте одного варианта реализации изобретения, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Термин "необязательно замещенный", используемый в данном документе, означает незамещенный или замещенный. Термин "замещенный", используемый в данном документе, означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Следует понимать, что замещение в данном атоме ограничено валентностью.

Во всех определениях, термин "C_{i-j}" указывает диапазон,

который включает конечные точки, где i и j представляют собой целые числа и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C_{1-4}, C_{1-6}, и тому подобное.

Термин "z-членный" (где Z представляет собой целое число) обычно описывает количество образующих кольцо атомов в функциональной группе, где количество образующих кольцо атомов равно z. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, а 1,2,3,4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Термин "углерод" относится к одному или более атомов углерода.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j}алкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть неразветвленной цепью или разветвленной, содержащей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных функциональных групп включают, но без ограничения ими, химические группы, такие как метил, этил, *н*-пропил, изопропил, н-бутил, s-бутил и трет-бутил.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j} алкокси" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -O-алкил, где алкильная группа имеет от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа алкокси-группы имеет от 1 до 3 атомов углерода. Типовые алкокси-группы включают метокси, этокси и пропокси (например, н-пропокси и изопропокси).

Как применяют в данном документе, "C_{i-j}алкенил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ненасыщенной углеводородной группе, имеющей одну

или более двойных углерод-углеродных связей и имеющей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкенильная функциональная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Типовые алкенильные группы включают, но без ограничения ими, этенил, *н*-пропенил, изопропенил, *н*-бутенил, *втор*-бутенил и тому подобное.

Как применяют в данном документе, "C_{i-j} алкинил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ненасыщенной углеводородной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкинильная функциональная группа содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Типовые алкинильные группы включают, но без ограничения ими, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и тому подобное.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j} алкиламино" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -NH(алкил), где алкильная группа имеет от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4, или от 1 до 3 атомов углерода. Типовые алкиламинные группы включают, но без ограничения ими, метиламино, этиламино и пропиламино.

Как применяют в данном документе, термин "ди-C_{i-j} алкиламино" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -NH(алкил)$_2$, где каждая из двух алкильных групп имеет независимо от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения каждая алкильная группа независимо имеет от 1 до 6, от 1 до 4, или от 1 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения диалкиламинная группа представляет собой -N(C_{1-4} алкил)$_2$ такой как, например, диметиламино, диэтиламино, N-метил-N-этиламино или N-метил-N-пропиламино.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j} алкилтио" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -S-алкил, где алкильная группа

имеет от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения группа алкилтио представляет собой C_{1-4} алкилтио такой как, например, метилтио или этилтио.

Как применяют в данном документе, термин "амино" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы $-NH_2$.

Как применяют в данном документе, термин "арил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует моноциклическому или полициклическому (например, имеющему 2 или более конденсированных колец) ароматическому углеводороду, такому как, но без ограничения ими, фенилу, 1-нафтилу, 2-нафтилу и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения арил представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой нафталиновое кольцо или фенильное кольцо. В некоторых вариантах реализации изобретения арильная группа представляет собой фенил.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j} циклоалкил" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует неароматической циклической углеводородной функциональной группе, имеющей от i до j кольцообразующих атомов углерода, которая может необязательно содержать одну или более алкениленовых групп (-C=C-) в составе кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут содержать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 сконденсированных кольца) кольцевые системы. Кроме того, включенные в определение циклоалкила представляют собой функциональные группы, которые имеют одно или более ароматических колец, сконденсированных (т.е., имеющих связь, в общем, с) с циклоалкильным кольцом, например, бензопроизводные циклопентана, циклопентена, циклогексана и тому подобное. Один или более циклообразующих атомов углерода циклоалкильной группы может быть окислен с образованием карбонильных связей. В некоторых вариантах реализации изобретения циклоалкил представляет собой C_{3-10}

циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил или C_{5-6} циклоалкил. Иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил и тому подобное. Дополнительные иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Дополнительные иллюстративные циклоалкильные группы включают циклопропил.

Как применяют в данном документе, "C_{i-j} галогеналкокси" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует группе формулы -O-галогеналкил, имеющей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа является только фторированной. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4, или от 1 до 3 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкокси группа представляет собой C_{1-4} галогеналкокси. Типовая галогеналкокси группа представляет собой OCF_3. Дополнительная типовая галогеналкокси группа представляет собой $OCHF_2$.

Как применяют в данном документе, термин "галоген" применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует атому галогену, выбранному из F, Cl, I или Br. В некоторых вариантах реализации изобретения "галоген" соответствует атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации изобретения заместитель галоген представляет собой F.

Как применяют в данном документе, термин "C_{i-j} галогеналкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует алкильной группе, имеющей от одного атома галогена до 2s+1 атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или отличаться, где "s" представляет собой количество атомов углерода в алкильной группе, причем алкильная группа имеет от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильную группу только фторируют. В некоторых вариантах реализации изобретения алкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых вариантах реализации изобретения галогеналкильная группа представляет собой трифторметил.

Как применяют в данном документе, термин "гетероарил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует моноциклической или полициклической (например, имеющим 2 или более сконденсированных кольца) ароматической гетероциклической функциональной группе, имеющей атомы углерода и один или более гетероатомных членов кольца, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет 1, 2 или 3 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет 1 или 2 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа имеет 1 гетероатомный член кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа является 5-10-членной или 5-6-членной. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа является 5-членной. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероарильная группа является 6-членной.

При условии, что гетероарильная группа содержит более одного гетероатомного члена кольца, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Атомы азота в кольце(ах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Типовые гетероарильные группы включают, но без ограничения ими, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, пиррол, пиразол, азолил, оксазол, изооксазол, тиазол, изотиазол, имидазол, фуран, тиофен, триазол, тетразол, тиадиазол, хинолин, изохинолин, индол, бензотиофен, бензофуран, бензизоксазол, имидазо[1,2-b]тиазол, пурин, триазин или тому подобное.

5-членный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять кольцообразующих атомов, включающие при

этом один или более кольцообразующих атомов независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-членная гетероарильная группа имеет 1, 2 или 3 гетероатомных члена кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-членная гетероарильная группа имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения 5-членная гетероарильная группа имеет 1 гетероатомный член кольца. Пример кольцообразующих членов включает CH, N, NH, O и S. Пример пяти-членного кольцевого гетероарила представляет собой тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

6-членный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть кольцообразующих атомов, включающие при этом один или более кольцообразующих атомов, представляющих собой N. В некоторых вариантах реализации изобретения 6-членная гетероарильная группа имеет 1, 2 или 3 гетероатомных члена кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения 6-членная гетероарильная группа имеет 1 или 2 гетероатомных члена кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения 6-членная гетероарильная группа имеет 1 гетероатомный член кольца. Пример кольцообразующих членов включает CH и N. Пример шести-членных кольцевых гетероарилов представляют собой пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

Как применяют в данном документе, термин "гетероциклоалкил", применяемый отдельно или в комбинации с другими терминами, соответствует неароматической гетероциклической кольцевой системе, которая может необязательно содержать одну или более ненасыщенных групп в качестве части кольцевой структуры, и которая содержит атомы углерода и по меньшей мере один гетероатомный член кольца, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа

имеет 1, 2, 3 или 4 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа имеет 1, 2 или 3 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа имеет 1 или 2 гетероатомных членов кольца. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкильная группа имеет 1 гетероатомный член кольца. При условии, что гетероциклоалкильная группа содержит более чем один гетероатом в кольце, гетероатомы могут быть одинаковыми или разными. Типовые кольцообразующие члены включают CH, CH_2, C(O), N, NH, O, S, S(O) и $S(O)_2$. Гетероциклоалкильные группы могут содержать моно- или полициклические (например, имеющие 2, 3 или 4 сконденсированных кольца) кольцевые системы, в том числе спиросистемы. Кроме того, включенные в определение гетероциклоалкила представляют собой функциональные группы, которые имеют один или более ароматических колец, сконденсированных (т.е., имеющих связь, в общем, с) с неароматическим кольцом, например, 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, дигидробензофуран и тому подобное. Атомы углерода или гетероатомы в кольце(ах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи) или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации изобретения гетероциклоалкил является 5-10-членным, 4-10-членным, 4-7-членным, 4-членным, 5-членным, 6-членным или 7-членным. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 1,2,3,4-тетрагидрохинолин, дигидробензофуран, азетидин, азепан, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, тиоморфолин и пиран.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть ассиметрическими (например, имеющими один или более стереоцентров). Охватываются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры, если не указано иное. Соединения по данному изобретению, которые содержат ассиметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической формах. Способы того, как получить оптически активные формы из оптически неактивных

исходных материалов, известны в данной области техники, например, разделением рацемических смесей или с помощью стереоселективного синтеза. В настоящем изобретении рассматриваются многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и тому подобное, которые могут также присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все подобные стабильные изомеры. Цис и транс геометрические изомеры соединений по данному изобретению описаны и могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

При условии, что соединения в соответствии с данным изобретением содержат хиральный центр, соединения могут представлять собой любой из возможных стереоизомеров. В соединениях с одним хиральным центром, стереохимия хирального центра может быть (R) или (S). В соединениях с двумя хиральными центрами, стереохимия хиральных центров может быть, независимо, (R) или (S), таким образом, что конфигурация хиральных центров может быть (R) и (R), (R) и (S); (S) и (R) или (S) и (S). В соединениях с тремя хиральными центрами, стереохимия каждого из трех хиральных центров может быть, независимо, (R) или (S), таким образом, что конфигурация хиральных центров может быть (R), (R) и (R); (R), (R) и (S); (R), (S) и (R); (R), (S) и (S); (S), (R) и (R); (S), (R) и (S); (S), (S) и (R); или (S), (S) и (S).

Разделение рацемических смесей соединений может быть осуществлено с помощью любого из многочисленных способов, известных в данной области техники. Типовый способ включает фракционную перекристаллизацию с применением хиральной расщепляющей кислоты, которая является оптически активной, солеобразующей органической кислоты. Подходящие для способов фракционной перекристаллизации расщепляющие средства представляют собой, например, оптически активные кислоты, такие как D и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β-камфорсульфокислота. Иные

подходящие для способов фракционной перекристаллизации расщепляющие средства включают стереоизомерно чистые формы α-метилбензиламина (например, *S* и *R* формы или диастереоизомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1, 2-диаминоциклогексан и тому подобное.

Разделение рацемических смесей также может быть осуществлено с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным расщепляющим средством (например, динитробензоилфенилглицин). Подходящая композиция растворителя для элюирования может быть определена специалистом в данной области техники.

Соединения в соответствии с данным изобретением также включают таутомерные формы. Таутомерные формы получают сменой мест одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые представляют собой изомерные состояния протонирования, имеющие такую же эмпирическую формулу и полный заряд. Типовые прототропные таутомеры включают кетон-енольные пары, амид-имидные пары кислот, лактам-лактимные пары, амид-имидные пары кислот, енамин-иминные пары и кольцеобразные формы, где протон может занимать две или более позиции гетероциклической системы, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1, 2, 4-триазол, 1H- и 2H- изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокироваными в одной форме с помощью соответствующего замещения.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут также включать все изотопы атомов, встречающихся в интермедиатах или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но разные массовые числа.

Термин "соединение", как применяют в данном документе, предназначены для того, чтобы включать все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы проиллюстрированных

структур. Соединения в данном документе, идентифицированные по имени или структуре в виде одной конкретной таутомерной формы, предназначены для того, чтобы включать другие таутомерные формы, если не указано иное.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обнаружены вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением или их соли являются, по существу, выделенными. Под "по существу, выделенными" подразумевают, что соединение является по меньшей мере частично или существенно отделенным от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное разделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением в соответствии с данным изобретением. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений в соответствии с данным изобретением или их солей. Способы выделения соединения и их соли являются стандартными в данной области техники.

Фраза "фармацевтически приемлемый" применяют в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, в рамках обоснованного медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями человеческого существа и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, соразмерного разумному соотношению "польза/риск".

Выражения "температура окружающей среды" и "комнатная температура", как применяют в данном документе, известны в данной области техники, и, в целом, соответствует температуре, например, температуре реакции, то есть около температуры в помещении, в котором проводят реакцию, например, при

температуре от около 20 °C до около 30 °C.

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений, описанные в данном документе. Как применяют в данном документе, "фармацевтически приемлемые соли" соответствуют производным раскрытых соединений, причем исходное соединение модифицируют с помощью преобразования существующей кислой или основной функциональной группы в ее форму соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но без ограничения ими, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочи или органические соли кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению включают обычные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по данному изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную функциональную группу обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены путем реакции свободных кислых или основных форм указанных соединений со стехиометрическим количеством приемлемого основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в смеси двух; как правило, неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN) являются предпочтительными. Списки подходящих солей приведены в *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 1977, *66*(1), 1-19, and in Stahl *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (Wiley, 2002).

В данном документе могут быть применены следующие аббревиатуры: AcOH (уксусная кислота); Ac_2O (уксусный ангидрид); водн. (водный); атм. (атмосферный(ые)); Boc (*трет*-бутоксикарбонил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат); уш

(уширенный); Cbz (карбоксибензил); рассч. (рассчитанный); д (дублет); дд (дублет дублетов); DBU (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DIAD (*N*, *N*'-диизопропилазидодикарбоксилат); DIEA (N,N-диизопропилэтиламин); DIPEA (*N*, *N*-диизопропилэтиламин); DIBAL (гидрид диизобутилалюминия); ДМФА (*N*, *N*-диметилформамид); Et (этил); EtOAc (этилацетат); КФХ (колоночная флэш-хроматография); г (грамм(ы)); ч (час(ы)); HATU (гексафторфосфат *N*, *N*, *N*', *N*'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония); HCl (соляная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); LDA (диизопропиламид лития); м (мультиплет); М (молярный); *m*CPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); MS (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм(ы)); мин. минута(ы)); мл (миллилитр(ы)); ммоль (миллимоль(и)); н (нормальный); нМ (наномолярный); ЯМР (спектроскопия ядерного магнитного резонанса); OTf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомолярный); RP-ВЭЖХ (обращенно-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография); с (синглет); т (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); тт (триплет триплетов); ТФК (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм(ы)); мкл (микролитр(ы)); мкМ (микромолярный); % масс. (массовый процент).

СИНТЕЗ

Соединения в соответствии с данным изобретением, в том числе их соли, может быть получены с применением известных способов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции получения соединения в соответствии с данным изобретением могут быть осуществлены в подходящих растворителях, которые могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники органического синтеза. Подходящие растворители могут быть, по существу, инертными к исходным материалам (реагентам), промежуточным продуктам или при

температурах, при которых реакции проводят, например, при температурах, которые могут варьироваться от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данная реакция может быть осуществлена в одном растворителе или смеси из более чем одного растворителя. В зависимости от конкретной стадии реакции, специалистом в данной области могут быть выбраны подходящие для конкретной стадии реакции растворители.

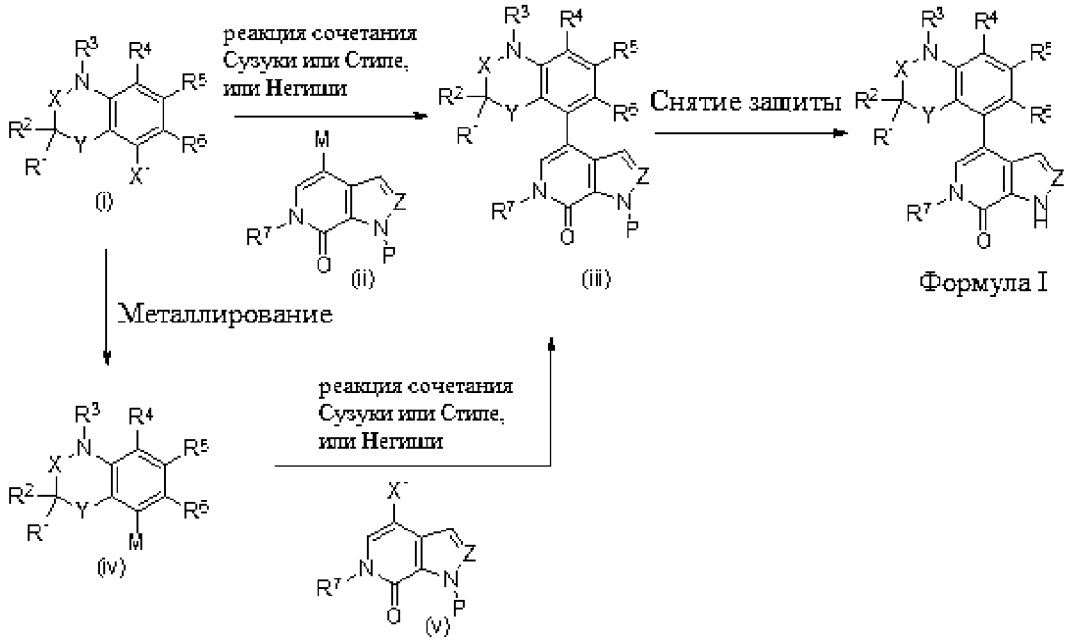
Получение соединений в соответствии с данным изобретением может включать защиту и снятие защиты различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор соответствующей защитной группы могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химия защитных групп приведена, например, в P. G. M. Wuts and T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006), которая включена в данный документе в качестве ссылки во всей своей полноте.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть получены, как показано на Схеме I. Промежуточное соединение (i), где X^1 представляет собой галоген, может быть соединено с (ii), где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_4$ или Zn, при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), для получения защищенного производного (iii). Защитная группа (например, P представляет собой тозил или SEM) могут быть удалены при стандартных условиях (например, NaOH для снятия защитной тозильной группы и ТФК для снятия SEM) с получением соединений в соответствии с данным изобретением.

В альтернативном варианте, X^1 галогенсодержащая группа соединения (i) может быть преобразована в соответствующим

образом замещенный металл (iv) (например, M представляет собой $B(OH)_2$, $Sn(Bu)_4$ или Zn) а затем соединена с гетероциклическим галогенидом (v) (X^1 представляет собой галоген) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) и основания (например, бикарбонатного или карбонатного основания) или стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), для получения защищенного производного (iii), с которого может быть удалена защитная группа для получения соединений в соответствии с данным изобретением.

Схема I

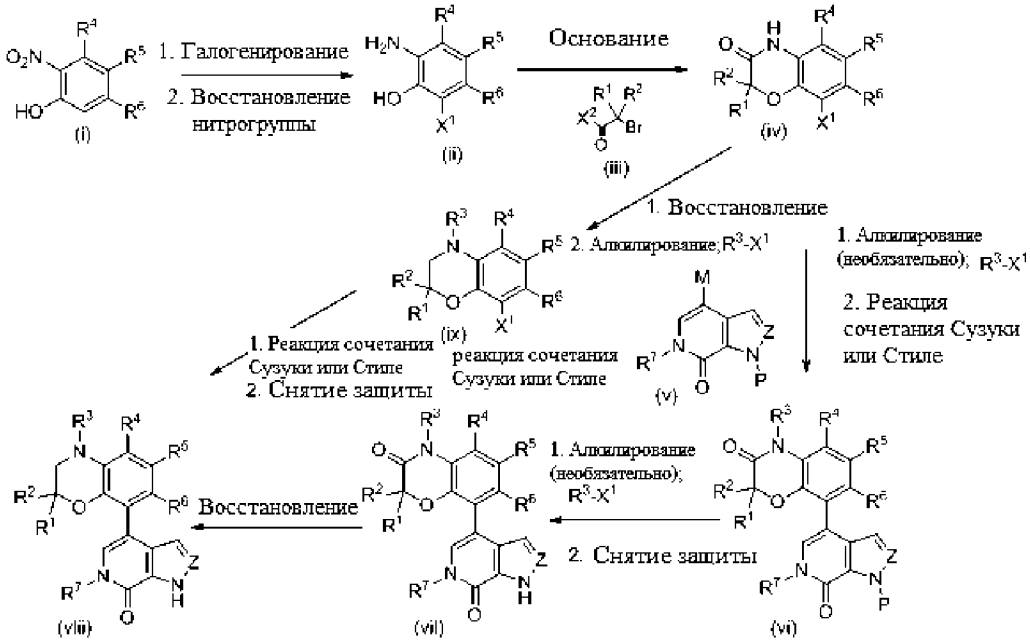


Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, как показано на Схеме II. Нитрофенол (i) может быть галогенирован с помощью подходящих реагентов, таких как *N*-хлорсукцинимид, *N*-бромсукцинимид, Br_2 или *N*-йодсукцинимид для получения галогенида, где X^1=Cl, Br или I, и последующее восстановление нитрогруппы в стандартных условиях (например, Fe или Zn) может привести к промежуточному амину (ii). Алкилирование (ii) с помощью $X^2C(=O)C(R^1R^2)$-Br (iii), где X^2 is C_{1-4} алкокси, такой как этокси, с применением стандартных условий алкилирования может давать простой эфир, который может

циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением бициклического производного (iv). В альтернативном варианте, ацилирование амина (ii) с помощью $BrC=OCR^1R^2$-Br (iii) при стандартных условиях ацилирования может давать амид, который может циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением бициклического производного (iv). После дополнительной стадии N-алкилирования для введения R^3, соединения (IV) могут быть соединены с промежуточными соединениями (v), где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_4$ или Zn, при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле, как уже упоминалось выше, с получением защищенного производного (vi). В альтернативном варианте, введение R^3 с помощью алкилирования может быть выполнено после образования производного (vi). Например, пиридон (vi) может быть алкилирован приведением в контакт с R^3-X^1, где X^1=галоген (Br, Cl или I), и основанием, таким как триэтиламин, NaH или Na_2CO_3, а затем проводят снятие защиты в стандартных условиях (например, NaOНдля снятия защитной тозильной группы и ТФК для снятия SEM) с получением соединений в соответствии с данным изобретением (vii).

Необязательно, восстановление карбонила (iv) с помощью восстанавливающего агента, такого как боран, с последующим алкилированием с помощью R^3-X^1 и основания может давать соединения в соответствии с данным изобретением (ix). Данные соединения могут быть соединены с (v) при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле для получения защищенного производного, с которого может быть впоследствии снята защитная группа в стандартных условиях с получением соединений в соответствии с данным изобретением (viii).

Схема II

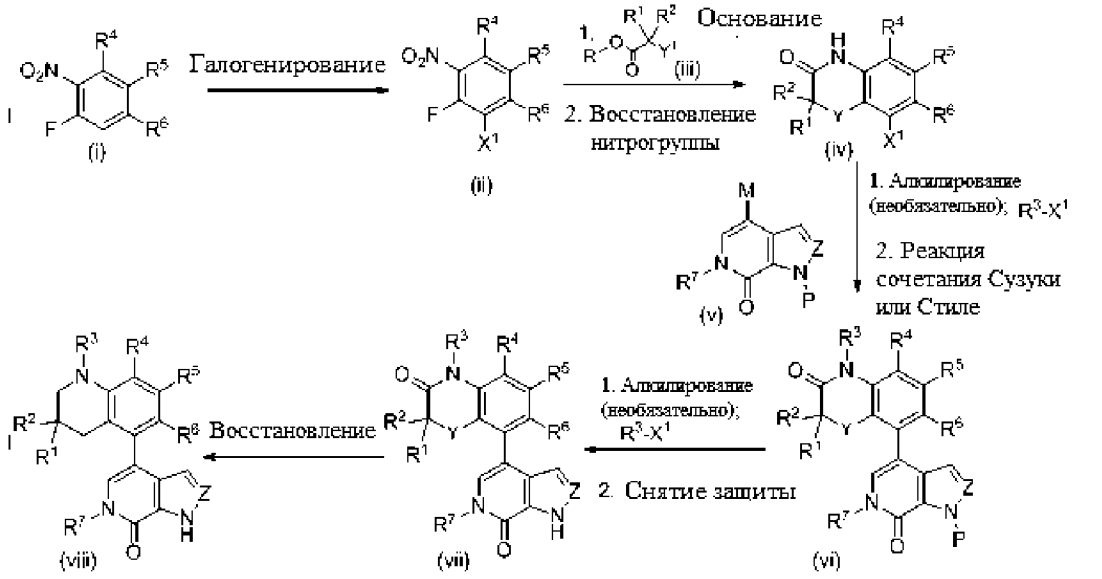


Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть образованы таким образом, как показано на Схеме III. Нитросоединение (i) может быть галогенировано с помощью подходящих реагентов, таких как *N*-хлорсукцинимид, *N*-бромсукцинимид или Br_2 или *N*-йодсукцинимид для получения галогенида, где X^1=Cl, Br или I. Приведение в контакт нитрогалогенида (ii) со сложным эфиром (iii), таким как $RO_2CCR^1R^2-Y^1$ (где R представляет собой C_{1-4} алкил и Y^1 представляет собой OH или NR^{10}), может давать промежуточное нитропроизводное, которое при восстановлении нитрогруппы в стандартных условиях (например, Fe или Zn) может давать соответствующий амин, который может затем циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением бициклического производного (iv). Промежуточное соединение (iv) может быть соединено с (v), где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_4$ или Zn, при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле с получением защищенного производного (vi). Пиридон (vi) может быть алкилирован приведением в контакт с R^3-X^1 где X^1=Br, Cl или I и основанием, таким как триэтиламином, NaH или Na_2CO_3. Затем удаление защитной группы может быть проведено в стандартных условиях с получением соединений в

соответствии с данным изобретением (vii).

Необязательно, соединение (iv) может быть сперва алкилировано с помощью R^3-X^1, затем соединено с (v), при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле, с получением защищенного производного (vi). Затем удаление защитной группы может быть проведено в стандартных условиях с получением соединений в соответствии с данным изобретением (vii). Восстановление карбонильной группы (vii) с помощью восстанавливающего агента, такого как боран, может давать соединения в соответствии с данным изобретением (viii).

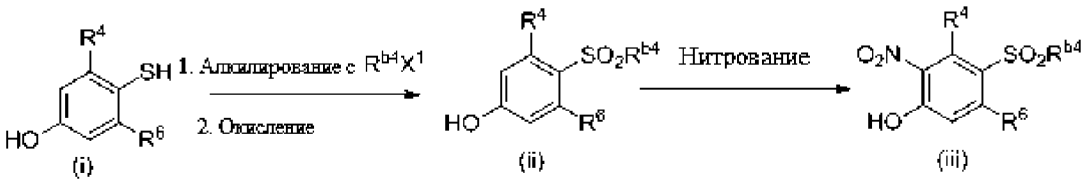
Схема III



Промежуточные соединения для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, как показано на Схеме IV. Тиофенол (i) может быть алкилирован с помощью $R^{b4}X^1$ (где X^1=Br, Cl или I) и основание, такое как триэтиламин, NaH или Na_2CO_3) с получением тиоэфира, который может быть окислен с помощью подходящего реагента, такого как *m*CPBA или H_2O_2, или диоксирана, для получения сульфоксида, который может быть дополнительно окислен с помощью окислителя, такого как *m*CPBA или H_2O_2 или диоксирана, для получения сульфона (ii). Сульфон (ii) может быть пронитрован в стандартных условиях (например, HNO_3 с или без катализатора Fe или H_2SO_4) для получения нитрофенола (iii). Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из

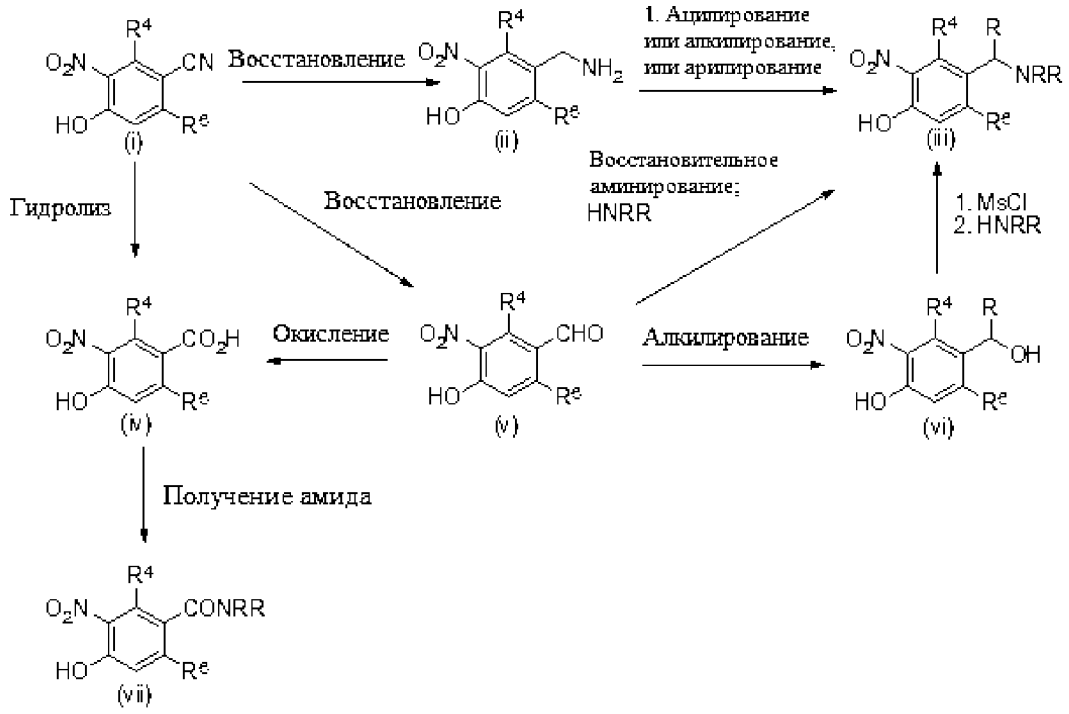
промежуточных соединений (iii) с использованием способов, описанных вСхеме II.

Схема IV



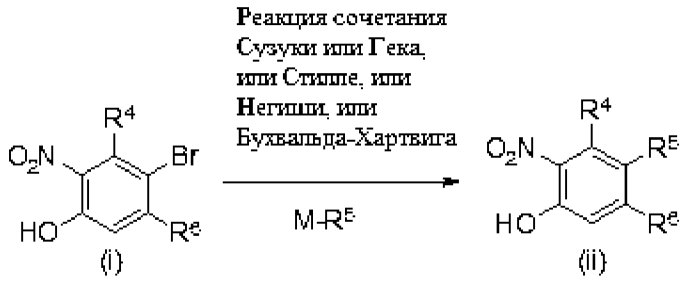
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, как показано на Схеме V. Цианофенол (i) может быть восстановлен с помощью подходящих реагентов (например, $LiBH_4$ или боран) для получения аминов (ii), которые могут быть ацилированны, арилированны или алкилированны при стандартных условиях. В альтернативном варианте, цианофенол (i) может быть восстановлен до альдегида (v) с помощью восстанавливающих реагентов, таких как DIBAL, а затем восстановительного аминирования в стандартных условиях (например, $NaCNBH_4$, HNRR, где каждый R независимо представляет собой, например, C_{1-6} алкил, -C(=O)(C_{1-6} алкил), циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил или их замещенные производные и тому подобное) давало аминопроизводное (iii). Альдегид (v) может также быть алкилирован в стандартных условиях (например, реактив Гриньяра формулы R-MgX^1 (X^1=галоген)) для получения спирта (vi), который может быть превращен в уходящую группу, такую как мезилат и замещен амином, HNRR, для получения производного (iii). Дополнительно, цианофенол (i) может быть гидролизован до его карбоновой кислоты (iv) и затем соединен с амином, HNRR, используя стандартные амидные связующие агенты (например, HBTU, HATU или EDC) для получения амида (vii). Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из данных производных нитрофенола (i-vii), с использованием способов, описанных в Схеме II.

Схема V



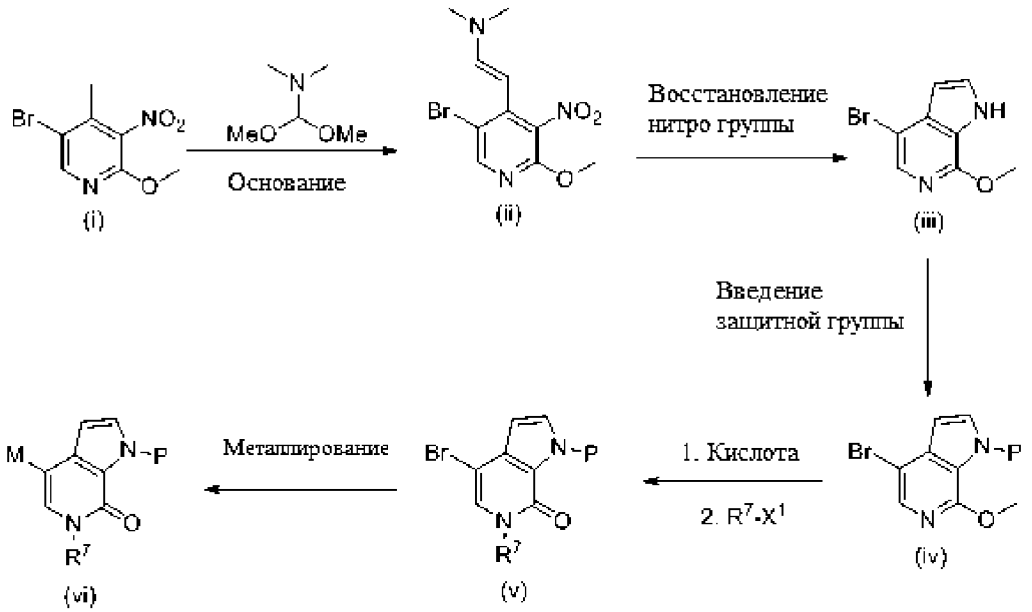
Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, как показано на Схеме VI. Галогенидсодержащее производное (i) может быть соединено с $M-R^5$, где M представляет собой борную кислоту, борный эфир или соответствующим образом замещенный металл $Sn(Bu)_4$ или Zn- R^5 при стандартных условиях Сузуки или стандартных условиях Стилле с получением производного (ii). $M-R^5$ может также быть аминосодержащим гетероциклом (где M представляет собой H и присоединен к азоту амина гетероцикла R^5) с присоединением к галогениду (i), которое осуществляют с помощью нагревания с основанием или при условиях Бухвальда-Хартвига (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0), и основания (например, алкоксидного основания)) для получения производного (ii). Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из (ii) с использованием способов, описанных в Схеме II.

Схема VI



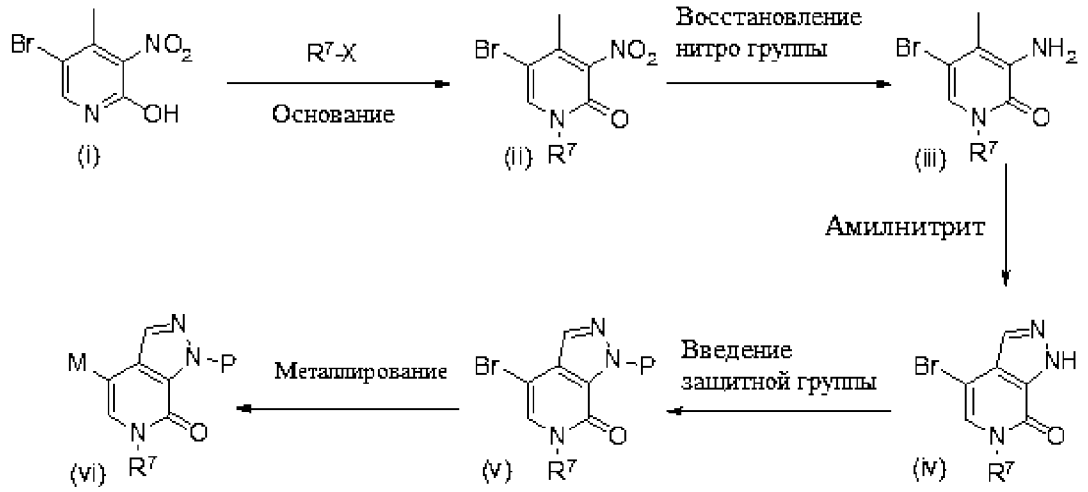
Промежуточные соединения для получения соединений в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены, как показано на Схеме VII. Производное пиридила (i) может быть приведено в контакт с 1,1-диметокси-*N*,*N*-диметилметанамином для получения олефина (ii). Восстановление нитрогруппы в стандартных условиях (например, Fe или Zn) дает аминосоединение, которое может циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением бициклического производного (iii). Амино группа (iii) может быть защищена подходящей защитной группой P, где, например, P представляет собой тозил или SEM, в стандартных условиях (например, тозил-Cl или SEM-Cl) для получения защищенного гетероцикла (iv). Кислотный гидролиз эфира и алкилирование амида с помощью R^7-X^1 в стандартных условиях (где X^1=галоген) и основания, такого как триэтиламин, NaH или Na_2CO_3) может дать пиридон (v). Превращение бромида (v) в метал (например, M представляет собой $B(OR)_2$, SnR_3, Zn) в стандартных условиях может давать промежуточные соединения (vi). Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из (vi) с использованием способов, описанных в Схеме I-III. (также смотри WO 2013/097601, стр. 92),

Схема VII



Промежуточные соединения для получения соединений в соответствии с данным изобретением могут быть получены, как показано на Схеме VIII. Производное пиридила (i) может быть алкилировано с помощью R^7-X^1 в стандартных условиях (где X^1=Br, Cl или I) и основания, такого как триэтиламин, NaH или Na_2CO_3) для получения пиридона (ii). Восстановление нитрогруппы (ii) в стандартных условиях (например, Fe или Zn) может давать аминосоединение, которое в условиях реакции с амилнитритом может циклизоваться *in situ* или при нагревании, с получением бициклического производного (iv). Гетероциклический амин (iv) может быть защищен подходящей защитной группой в стандартных условиях (например, тозил-Cl или SEM-Cl) для получения защищенного гетероцикла (v). Превращение бромида (v) в метал M (например, M представляет собой $B(OR)_2$, SnR_3, Zn) в стандартных условиях может давать промежуточные соединения (vi). Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть синтезированы из промежуточного соединения (vi) с использованием способов, описанных в Схеме I-III. (также смотри, WO 2013/097601, стр. 92).

Схема VIII



Для синтеза конкретных соединений, общие схемы, описанные выше, могут быть изменены. Например, продукты или интермедиаты могут быть изменены, для того, чтобы ввести определенные функциональные группы. В альтернативном варианте заместители могут быть изменены на любом этапе общего синтеза с помощью способов, известных специалисту в данной области техники, например, как описано в Larock, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations* (Wiley, 1999); и Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Functional Group Transformations* (Pergamon Press 1996).

Исходные материалы, реагенты и интермедиаты, синтез которых не описан в данном документе, являются либо коммерчески доступными, известными из литературы, либо могут быть получены с помощью способов, известных специалисту в данной области техники.

Специалист в данной области техники должен понимать, что описанные способы не являются исчерпывающими способами, с помощью которых могут быть синтезированы соединения по настоящему изобретению, и что широкий выбор синтетических органических реакций доступен для потенциально применения в синтезе соединений в соответствии с данным изобретением. Специалист в данной области техники знает, каким образом выбрать и осуществить соответствующие синтетические способы. Подходящие способы синтеза исходных материалов, интермедиатов и продуктов могут быть идентифицированы посредством ссылки на

литературу, в том числе справочные материалы, такие как: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vols. 1-107 (Elsevier, 1963-2012); *Journal of Heterocyclic Chemistry* Vols. 1-49 (Journal of Heterocyclic Chemistry, 1964-2012); Carreira, *et al.* (Ed.) *Science of Synthesis*, Vols. 1-48 (2001-2010) and Knowledge Updates KU2010/1-4; 2011/1-4; 2012/1-2 (Thieme, 2001-2012); Katritzky, *et al.* (Ed.) *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, (Pergamon Press, 1996); Katritzky *et al.* (Ed.); *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II* (Elsevier, 2nd Edition, 2004); Katritzky *et al.* (Ed.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Pergamon Press, 1984); Katritzky *et al.*, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, (Pergamon Press, 1996); Smith *et al.*, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed. (Wiley, 2007); Trost *et al.* (Ed.), *Comprehensive Organic Synthesis* (Pergamon Press, 1991).

Способы применения

Соединения в соответствии с данным изобретением представляют собой ингибиторы белков BET и, таким образом, являются применимыми при лечении заболеваний и расстройств, связанных с активностью белков BET. В случае применений, описанных в данном документе, может быть применено любое из соединений в соответствии с данным изобретением, в том числе любой из вариантов реализации изобретения.

Соединения в соответствии с данным изобретением могут ингибировать один или более белков BET BRD2, BRD3, BRD4 и BRD-t. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением выборочно ингибируют один или более белков BET, по сравнению с другим вариантом. "Селективный" означает, что соединение связывается с или ингибирует белок BET с более высоким сродством или эффективностью, соответственно, по сравнению с контролем, таким как другой белок BET. Например, соединения могут быть селективными по отношению к BRD2 больше, чем к BRD3, BRD4 и BRD-t, селективными по отношению к BRD3 больше, чем к BRD2, BRD4 и BRD-t, селективными по отношению к BRD4 больше, чем к

BRD2, BRD3 и BRD-t или селективными по отношению к BRD-t больше, чем к BRD2, BRD3 и BRD4. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения ингибируют два или более белков BET или все белки BET. В общем, селективность может быть по меньшей мере около 5-кратной, по меньшей мере около 10-кратной, по меньшей мере около 20-кратной, по меньшей мере около 50-кратной, по меньшей мере около 100-кратной, по меньшей мере около 200-кратной, по меньшей мере около 500-кратной или по меньшей мере около 1000-кратной.

Соединения в соответствии с данным изобретением поэтому являются применимыми для лечения расстройств, опосредованных белком BET. Термин "BET-опосредованное" соответствует любому заболеванию или расстройству, при котором один или более белков BET, таких как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t, или их мутант, играет роль, или при условии, что заболевание или состояние связано с экспрессией или активностью одного или более белков BET. Поэтому соединения в соответствии с данным изобретением могут быть применены для лечения или уменьшения тяжести заболеваний и состояний, при которых белки BET, такие как BRD2, BRD3, BRD4 и/или BRD-t или их мутант, как известно, играют важную роль.

Заболевания и состояния, которые поддаются лечению с применением соединений в соответствии с данным изобретением, включают рак и другие пролиферативные заболевания, аутоиммунное заболевание, хронические воспалительные заболевания, острые воспалительные заболевания, сепсис и вирусную инфекцию. Заболевания могут быть вылечены с помощью введения индивидууму (например, пациенту), нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества или дозы соединения в соответствии с данным изобретением или любого из их вариантов реализации, или их фармакологической композиции. Данное описание также предлагает соединение в соответствии с данным изобретением, любой из их вариантов реализации или их фармакологическую композицию для применения при лечении BET-опосредованного заболевания или расстройства. Также предложено применение соединения в соответствии с данным изобретением, любого из их

вариантов реализации или их фармакологической композиции в производстве лекарственного средства для лечения BET-опосредованного заболевания или расстройства.

Заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, включают виды рака. Виды рака могут включать рак надпочечников, ацинозную клеточную карциному, неврому слухового нерва, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый эритроидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый промиелолейкоз, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, аденосквамозную карциному, новообразование в жировой ткани, карциному коры надпочечников, лейкемию взрослых Т-клеток/лимфому, агрессивную лейкемию НК-клеток, связанную со СПИДом лимфому, альвеолярную рабдомиосаркому, альвеолярную мягкую саркому, амелобластическую фиброму, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластомную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, астроцитому, атипичную тератоидную палочковидную опухоль, хронический В-клеточный лимфолейкоз, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, В-клеточную лимфому, базально-клеточную карциному, рак желчных путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль Бреннера, опухоль Брауна, лимфому Беркитта, рак молочной железы, рак мозга, карциному, карциному in situ, карциносаркому, опухоль хряща, цементому, миелоидную саркому, хондрому, хордому, хориокарциному, папиллому хороидального сплетения, светлоклеточный рак почки, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, рак шейки матки, колоректальный рак, болезнь Дегоса, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную В-крупноклеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, дисгерминому, эмбриональный рак, новообразование эндокринных желез, опухоль эндодермального синуса, связанную с энтеропатией Т-клеточную лимфому, рак пищевода, включенный плод, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак

щитовидной железы, ганглионеврому, рак двенадцатиперстной кишки, опухоль половых клеток, гестационную хориокарциному, гигантоклеточную фибробластому, гигантоклеточную опухоль клеток кости, глиальную опухоль, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, гинандробластому, рак желчного пузыря, рак желудка, лейкоз ворсистых клеток, гемангиобластому, рак головы и шеи, гемангиоперицитому, гематологические злокачественные новообразования, гепатобластому, Т-клеточную лимфому печени и селезенки, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, инвазивную очаговую карциному, рак кишечника, рак почки, рак гортани, злокачественное лентиго, смертельную срединную карциному, лейкоз, опухоль клеток Лейдига, липосаркому, рак легкого, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфому, острый лимфолейкоз, острый миелобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфому MALT-типа, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную периферическую опухоль нервных оболочек, злокачественную тритон-опухоль, лимфому мантийных клеток, лимфому из В-клеток маргинальной зоны, лейкоз тучных клеток, медиастинальную опухоль половых клеток, медуллярный рак молочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, меланому, менингиому, рак клеток Меркеля, мезотелиому, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную опухоль Мюллера, коллоидную опухоль, множественную миелому, новообразование в мышечной ткани, грибовидный микоз, миксоидную липосаркому, миксому, миксосаркому, карциному носоглотки, невриному, нейробластому, нейрофиброму, невриному, нодулярную меланому, рак глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, опухоль глазного нерва, рак полости рта, остеосаркому, рак яичников, опухоль Панкоста, папиллярный рак щитовидной железы, параганглиому, пинеалобластому, пинеоцитому, питуицитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоцитому, полиэмбриому, лимфому предшественников Т-лимфобластов, первичную лимфому

центральной нервной системы, лимфому полостей тела, первичный перитонеальный рак, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, псевдомиксому брюшины, рак почки, почечный медуллярный рак, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, преобразование Рихтера, рак прямой кишки, саркому, шванноматоз, семиному, опухоль клеток Сертоли, опухоль стромы полового тяжа яичников, рак из перстневидных клеток, рак кожи, синие мелкокруглоклеточные опухоли, мелкоклеточный рак, саркому мягких тканей, соматостатиному, эпителиому мошонки, опухоль спины, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточную карциному, синовиальную саркому, болезнь Сезари, мелкоклеточный рак кишечника, плоскоклеточный рак, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, текому, рак щитовидной железы, карциному переходных клеток, рак горла, рак мочевого протока, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, увеальную меланому, рак матки, бородавчатый рак, глиому зрительного пути, рак вульвы, вагинальный рак, макроглобулинемия Вальденстрема, опухоль Уортина и опухоль Вильмса. В некоторых вариантах реализации изобретения рак может представлять собой аденокарциному, лейкемию взрослых Т-клеток/лимфому, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легкого, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДККЛ), рак глаза, опухоль оптического нерва, рак полости рта, рак яичника, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, рак почки, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спины, мелкоклеточный рак кишечника, рак желудка, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, мочеполовой рак,

уротелиальную карциному, рак матки, вагинальный рак или опухоль Вильмса.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой гематологический рак.

В некоторых вариантах реализации изобретения рак представляет собой множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДККЛ).

Заболевания, которые могут быть вылечены с применением соединений в соответствии с данным изобретением, также включают MYC-зависимые виды рака, причем рак связан с по меньшей мере одной экспрессией РНК myc или экспрессией белка MYC. Пациент может быть идентифицирован для такого лечения с помощью определения экспрессии РНК myc или экспрессии белка MYC в раковой ткани или клетках.

Заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, также включают незлокачественные пролиферативные расстройства. Примеры пролиферативных расстройств, которые могут быть вылечены, включают, но без ограничения ими, доброкачественные опухоли мягких тканей, опухоли кости, мозга и опухоли позвоночника, опухоли века и орбитальные опухоли, гранулему, липому, менингиомы, множественную эндокринную неоплазию, носовые полипы, опухоли гипофиза, пролактиному, доброкачественную внутричерепную гипертензию, себорейный кератоз, полипы желудка, узловой зоб, кистозные новообразования поджелудочной железы, гемангиомы, узелки на голосовых связках, полипы и кисты, болезнь Кастлемена, хроническую пилонидальную болезнь, дерматофиброму, волосяная кисту, пиогенная гранулему и синдром юношеского полипоза.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, также включают хронические аутоиммунные и воспалительные состояния. Примеры аутоиммунных и воспалительных состояний, которые могут быть вылечены, включают острое, сверхострое или хроническое отторжение трансплантированных органов, острую подагру, острые

воспалительные реакции (такие как острый респираторный дистресс-синдром и ишемию/реперфузионное повреждение), болезнь Аддисона, агаммаглобулинимию, аллергический ринит, аллергию, алопецию, болезнь Альцгеймера, аппендицит, атеросклероз, астму, остеоартрит, ювенильный артрит, псориатический артрит, ревматоидный артрит, атопический дерматит, аутоиммунную алопецию, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, аутоиммунный гипопитуитаризм, аутоиммунное полигландулярное заболевание, болезнь Бехчета, буллезные заболевания кожи, холецистит, хроническую идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), цирроз печени, дегенеративное заболевание суставов, депрессию, дерматит, дерматомиозит, экзему, энтерит, энцефалит, гастритный гломерулонефрит, гигантоклеточный артериит, синдром Гудпасчера, синдром Гийена-Барре, гингивит, болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, гепатит, гипофизит, воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит), воспалительное заболевание таза, синдром раздраженного кишечника, болезнь Кавасаки, ЛПС-индуцированный эндотоксический шок, менингит, рассеянный склероз, миокардит, миастению, грибовидный микоз, миозит, нефрит, остеомиелит, панкреатит, болезнь Паркинсона, перикардит, пернициозную анемию, пневмонию, первичный билиарный склерозирующий холангит, узелковый полиартерит, псориаз, ретинит, склерит, склераденит, склеродермию, синусит, болезнь Шегрена, сепсис, септический шок, солнечный ожог, системную красную волчанку, отторжение ткани трансплантата, тиреоидит, сахарный диабет I типа, синдром Такаясу, уретрит, увеит, васкулит, васкулит, включающий гигантоклеточный артериит, васкулит с поражением органов, такой как гломерулонефрит, витилиго, гранулематоз Вальденстрема и макроглобулинемию Вегенера.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, также включают заболевания и состояния, которые вовлекают воспалительные реакции к инфекциям с бактериями, вирусами,

грибками, паразитами или их токсинами, такие как сепсис, септический синдром, септический шок, эндотоксикоз, синдром системного воспалительного ответа (ССВО), синдром мультиорганной дисфункции, синдром токсического шока, острое повреждение легких, РДСВ (синдром расстройства дыхания у взрослых), острую почечную недостаточность, молниеносный гепатит, ожоги, острый панкреатит, послеоперационные синдромы, саркоидоз, реакции Герксгеймера, энцефалит, миелит, менингит, малярия, господа, ССВО, связанные с вирусными инфекциями, такими как грипп, опоясывающий лишай, простой герпес и коронавирус.

Другие заболевания, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, включают вирусные инфекции. Примеры вирусных инфекций, которые могут быть вылечены, включают вирус Эпштейна-Барр, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус папилломы человека, аденовирус, поксвирус и другие ДНК вирусы на основе эписом. Поэтому соединения могут быть применены для лечения заболеваний и состояний, таких как инфекции и реактивации простого герпеса, герпесы губ, инфекции и реактивации опоясывающего герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай, вирус папилломы человека, неоплазия шейки матки, аденовирусные инфекции, в том числе острое респираторные заболевание и поксвирусные инфекции, такие как коровья оспа, натуральная оспапа и вирус африканской лихорадки свиней. В одном конкретном варианте реализации соединения в соответствии с данным изобретением показаны для лечения вирусных инфекций папилломы человека кожи или эпителия шейки матки.

Заболевания и состояния, которые могут быть вылечены с помощью соединений в соответствии с данным изобретением, также включают состояния, которые связаны с ишемически-реперфузионным повреждением. Примеры подобных состояний включают, но без ограничения ими, состояния, такие как инфаркт миокарда, цереброваскулярную ишемию (инсульт), острые коронарные синдромы, почечное реперфузионное повреждение, трансплантацию органов, шунтирование коронарной артерии, процедуры в условиях

искусственного кровообращения и эмболию легкого, почек, печени, желудочно-кишечного тракта или периферической конечностей.

Соединения в соответствии с данным изобретением также применимы при лечении расстройств липидного обмена путем регулирования APO-A1, таких как гиперхолестеринемия, атеросклероз и болезнь Альцгеймера.

Соединения в соответствии с данным изобретением также полезны для лечения фиброзных состояний, таких как идиопатический легочный фиброз, фиброз почек, послеоперационная стриктура, келоидное образование, склеродермия и фиброз сердца.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть применены для лечения офтальмологических признаков, таких как сухость глаз.

Соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть использованы для лечения заболеваний сердца, таких как сердечная недостаточность.

Как применяют в данном документе, термин "приведение в контакт" соответствует объединение вместе указанных функциональных групп в *in vitro* системе или *in vivo* системе. Например, "приведение в контакт" белка BET с соединением в соответствии с данным изобретением включает введение соединения по данному изобретению индивидууму или пациенту, такому как человек, имеющему белок BET, таким же образом, как, например, вводят соединение в соответствии с данным изобретением в образец, который содержит клеточный или очищенный препарат, содержащий белок BET.

Как применяют в данном документе, термин "индивидуум" или "пациент", применяемые взаимозаменяемо, соответствуют любому животному, в том числе млекопитающим, предпочтительно, мыши, крысе, другим грызунам, кроликам, собакам, кошкам, свинье, крупному рогатому скоту, овце, лошадям или приматам и, наиболее предпочтительно, людям.

Как применяют в данном документе, фраза "терапевтически эффективное количество" соответствует количеству активного соединения или фармацевтического средства, вызывающему биологический или медицинский ответ, которое обнаруживается в

ткани, системе, животном, у индивидууму или человека исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом.

Как применяют в данном документе, термин "лечить" или "лечение" соответствует ингибированию заболевания; например, ингибированию заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или свидетельствует о патологии или симптоматике заболевания, состояния или расстройства (т.е., угнетая дальнейшее развитие патологии и/или симптоматики); и уменьшению интенсивности заболевания; например, уменьшению интенсивности заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания, состояния или расстройства (т.е., купирование патологии и/или симптоматики), такую как уменьшение тяжести заболевания.

Как применяют в данном документе, термин "предотвращать" или "предотвращение" соответствует предотвращению заболевания; например, предотвращению заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или свидетельствует о патологии или симптоматике заболевания.

Комбинированные способы лечения

Соединения в соответствии с данным изобретением могут быть применены в комбинированных способах лечения, при условии, что соединение в соответствии с данным изобретением вводят в сочетании с другими методами лечения, такими как введение одного или более дополнительных терапевтических средств. Дополнительные терапевтические средства, как правило, представляют собой обычно применяемые для лечения конкретного состояния, которое подлежит лечению. Дополнительные терапевтические средства могут содержать, например, химиотерапевтические средства, противовоспалительные средства, стероиды, иммунодепрессанты, а также ингибиторы Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK и JAK-киназы для лечение связанных с белками BET заболеваний, расстройств или состояний. Одно или более дополнительных фармацевтических средств могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением могут быть применены в комбинации с терапевтическим средством, которое нацелено на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают гистоновые лизинметилтрансферазы, гистоновые аргининметилтрансферазы, гистоновые деметилазы, гистоновые деацетилазы, гистоновые ацетилазы и метилтрансферазы ДНК. Ингибиторы гистоновых деацетилаз включают, например, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть применены в комбинации с химиотерапевтическими средствами, или другими антипролиферативными средствами. Соединения в соответствии с данным изобретением также могут быть применены в комбинации с лекарственной терапией, такой как операция или лучевая терапия, например, гамма-излучение, ралиотерапия пучком нейтронов, ралиотерапия пучком электронов, протонная терапия, брахитерапия и системные радиоактивные изотопы. Примеры подходящих химиотерапевтических средств включают любые из: абареликса, альдеслейкина, алемтузумаба, алитретиноина, аллопуринола, алтретамина, анастрозола, триоксида мышьяка, аспарагиназы, азацитидина, бевацизумаба, бексаротена, блеомицина, бортезомби, бортезомиба, бусульфана внутривенно, бусульфана орально, калустерона, капецитабина, карбоплатина, кармустина, цетуксимаба, хлорамбуцила, цисплатина, кладрибина, клофарабина, циклофосфамида, цитарабина, дакарбазина, дактиномицина, дальтепарина натрия, дазатиниба, даунорубицина, децитабина, денилейкина, денилейкина дифлитокса, дексразоксана, доцетаксела, доксорубицина, дромостанолона пропионата, экулизумаба, эпирубицина, эрлотиниба, эстрамустина, этопозида фосфат, этопозида, эксеместана, филграстима, флоксуридина, флударабина, фторурацила, фулвестранта, гефитиниба, гемцитабина, гемтузумаба озогамицина, госерелина ацетата, гистрелина ацетата, ибритумомаба тиуксетана, идарубицина, ифосфамида, иматиниба мезилата, интерферона альфа 2а, иринотекана, лапатиниба дитозилата, леналидомида, летрозола,

лейковорина, леупролида ацетата, левамизола, ломустина, мехлоретамина, мегестрола ацетата, мелфалана, меркаптопурина, метотрексата, метоксалена, митомицина С, митотана, митоксантрона, нандролона фенпропионата, неларабина, нофетумомаба, оксалиплатина, паклитаксела, памидроната, панитумумаба, пэгаспаргазы, пэгфилграстима, пеметрекседа динатрия, пентостатина, пипобромана, пликамицина, прокарбазина, хинакрина, расбуриказы, ритуксимаба, руксолитиниба, сорафениба, стрептозоцина, сунитиниба, сунитиниба малеата, тамоксифена, темозоломида, тенипозида, тестолактона, талидомида, тиогуанина, тиотепа, топотекана, торемифена, тозитумомаба, трастузумаба, третиноина, урамустина, валрубицина, винбластина, винкристина, винорелбина, вориностата и золедроната.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть применены в комбинации с руксолитинибом.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение в соответствии с данным изобретением может быть введено в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флюоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение в соответствии с данным изобретением может быть введено в комбинации с иммунодепрессантом, таким как флуоцинолон ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний, соединение в соответствии с данным изобретением может быть введено в комбинации с один или более дополнительными средствами, выбранными из Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевимелина,

доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина A (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Duramycin, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метил-оксолан-2-карбамила, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог ресолвина, Resolvyx), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania and Temple University), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетранатрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение в соответствии с данным изобретением могут быть введены в комбинации с одним или более средствами, выбранными из антибиотических, противовирусных, противогрибковых, обезболивающих, противовоспалительных средств, в том числе стероидных и нестероидных противовоспалительных средств и противоаллергических средств. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлорамфеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол;

кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; хромолин; лодоксамида; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или антибиотик группы азалидов.

Другие примеры средств, с одним или более из которых предложенное соединение также может быть объединено, включают: лечение в случае болезни Альцгеймера, такое как донепезил и ривастигмин; лечение в случае болезни Паркинсона, такое как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромкриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; средство для лечения рассеянного склероза (РС), такое как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), ацетат латирамера и митоксантрон; лечение в случае астмы, такое как албутерол и монтелукаст; средство для лечения шизофрении, такое как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительное средство, такое как кортикостероид, такой как дексаметазон или преднизолон, ФНО-блокатор, ИЛ-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующее средство, в том числе иммунодепрессанты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолята мофетил, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор МАО, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионного канала, рилузол или средство против болезни Паркинсона; средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такое как бета-блокатор, ингибитор АСЕ, диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статин; средство для лечения заболеваний печени, такое как кортикостероид, холестирамин, интерферон и антивирусное средство; средство для лечения расстройств крови, такое как кортикостероид, противолейкемическое средство или фактор роста; или средство для лечения иммунологических недостаточностей, таких как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения в соответствии с данным изобретением вводят в сочетании с ингибитором Янус-киназы (например, руксолитиниба, тофацитиниба, барицитиниба, CYT387, GLPG0634, лестауртиниба, пакритиниба,

TG101348 или селективного ингибитора Янус-киназы), ингибиторов Pim-киназы (включая ингибиторы одного или более из PIM1, PIM2 и PIM3), ингибиторов PI3-киназы, в том числе PI3K-дельта селективных ингибиторов и ингибиторов PI3K широкого спектра действия), ингибиторов MEK, ингибиторов циклинзависимой киназы, ингибиторов b-RAF, ингибиторов mTOR, ингибиторов протеосом (например, бортезомиб, карфилзомиб), HDAC-ингибиторов (например, панобиностата, вориностата), ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, дексаметазона, мелфалана и иммуномодуляторов (таких, как ленолидомид и помалидомид).

Состав, лекарственные формы и введение

При применении в качестве фармацевтических средств, соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть введены в форме фармацевтических композиций. Эти композиции могут быть получены способом, хорошо известным в фармацевтической области техники, и могут быть введены различными путями, в зависимости от того, является ли необходимое лечение местным или системным, и от площади, которая подлежит обработке. Введение может быть наружным (в том числе трансдермальным, эпидермальным, офтальмологическим и на слизистые оболочки, включая интраназальный, вагинальный и ректальный отпуск), ингаляционным (например, с помощью вдыхания или вдувания порошков или аэрозолей, в том числе с помощью распылителя; внутритрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным. Парентеральное введение включают внутривенное, внутриартериальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутримышечное или инъекцию или инфузию; или внутричерепное, например, интратекальное или интравентрикулярное введение. Парентеральное введение может быть осуществлено в форме единичной болюсной дозы, или может быть осуществлено, например, путем непрерывного перфузионного насоса. Фармацевтические композиции и составы для местного введения могут включать трансдермальные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, аэрозоли, растворы и порошки. Обычные фармацевтические носители на водной, порошковой или масляной основах, загустители и тому подобное могут быть необходимыми

или желательными.

Изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат, в качестве активного ингредиента, соединение в соответствии с данным изобретением или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными средствами). В некоторых вариантах реализации изобретения композиция является подходящей для наружного применения. При изготовлении композиций в соответствии с данным изобретением, активный ингредиент обычно смешивают со вспомогательным средством, разбавляют вспомогательным средством или заключают в подобный носитель, в форме, например, капсулы, саше, в бумагу или другой контейнер. При условии, что вспомогательное средство служит разбавителем, оно может быть твердым, полутвердым или жидким материалом, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, порошков, лепешек, саше, облаток, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

При получении композиции, активное соединение может быть измельчено для обеспечения соответствующего размера частиц перед объединением с другими ингредиентами. Если активное соединение является по существу нерастворимым, оно может быть измельчено до размера частиц менее чем 200 меш. Если активное соединение является по существу растворимым в воде, размер частиц может регулироваться путем измельчения для обеспечения по существу равномерного распределения в композиции, например, около 40 меш.

Соединения в соответствии с данным изобретением может быть измельчено с применением известных процедур помола, таких как влажный размол с получением размера частиц, подходящих для формирования таблеток и для других типов препаратов. Мелкодисперсные (в форме наночастиц) препараты соединений в

соответствии с данным изобретением могут быть получены способами, известными в данной области техники, например, смотри международную заявку № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных средств включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акацию аравийскую, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил- и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители; и ароматизаторы. Композиции в соответствии с данным изобретением могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, длительное или замедленное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с применением процедур, известных в данной области техники.

Композиции могут быть составлены в стандартной лекарственной форме, каждая дозировка содержит от около 5 до около 1000 мг (1 г), чаще от около 100 мг до около 500 мг активного ингредиента. Термин "стандартные лекарственные формы" соответствует физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных дозировки для человека и других млекопитающих, причем каждая стандартная лекарственная форма содержит заранее определенное количество активного материала, рассчитанное на получение желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным средством.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне дозировок и его, как правило, вводят в фармацевтически эффективном количестве. Следует понимать, однако, что фактически вводимое количество соединения обычно будет определяться лечащим врачом в соответствии с соответствующими обстоятельствами, в том числе состоянием, подлежащим лечению, выбранным способом введения, конкретным

вводимым соединением, возрастом, массой и реакцией индивидуального пациента, тяжестью симптомов у пациента и тому подобным.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным средством для образования твердой композиции до придания ей лекарственной формы, которая содержит однородную смесь соединения по данному изобретению. При ссылке на указанные композиции до придания им лекарственной формы как гомогенные, активный ингредиент обычно рассредоточен равномерно по всей композиции таким образом, что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Указанную твердую композицию до придания ей лекарственной формы затем разделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, которые содержат от, например, около 0,1 до около 1000 мг активного ингредиента по данному изобретению.

Таблетки или пилюли по данному изобретению могут быть покрыты или составлены иным способом, для того, чтобы обеспечить лекарственную форму, получая преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний компонент дозировка, причем последний имеет форму оболочки над первым. Два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для того, чтобы противостоять разрушению в желудке и позволить внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или задержаться при высвобождении. Для таких кишечных слоев или покрытий могут быть применено множество материалов, такие материалы включают ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которых соединения и композиции по данному изобретению могут быть включены для введения перорально или с помощью инъекции, включают водные растворы, соответствующим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как

хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и аналогичные фармацевтические наполнители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смеси, и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, как описано выше. В некоторых вариантах реализации изобретения композиции вводят через ротовой или носовой дыхательный путь для местного или системного эффекта. Композиции могут быть распылены с применением инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть присоединено к тампону лицевой маски или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Композиции в виде раствора, суспензии или порошка могут быть введены перорально или интраназально из устройств, которые доставляют композиции соответствующим способом.

Композиции для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации изобретения, мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных из, например, жидкого парафина, простого алкилового эфира полиоксиэтилена, пропиленгликоля, белого вазелина и тому подобного. Композиции носителей кремов могут быть основаны на воде в комбинации с глицерином и одном или более других компонентов, например, глицеринмоностеаратом, PEG-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с применением изопропилового спирта и воды, соответственно, в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксиэтилцеллюлоза и тому подобное. В некоторых вариантах реализации изобретения, составы для наружного применения содержат по меньшей мере около 0,1, по меньшей мере около 0,25, по меньшей мере около 0,5, по меньшей мере около 1, по меньшей мере около 2 или по меньшей мере около 5 масс. % соединения в соответствии с данным изобретением. Составы для

наружного применения может быть соответствующим образом упакованы в тубах, например, 100 г, которые являются необязательно связанными с инструкциями для лечения отдельного симптома, например, псориаза или другого кожного заболевания.

Количество соединения или композиции, вводимое пациенту, будет меняться в зависимости от того, что вводят, от цели введения, такой как профилактика или лечение, состояния пациента, способа введения и тому подобного. При терапевтических применениях, композиции могут быть введены пациенту, уже страдающему от заболевания, в количестве, достаточном для лечения, или по меньшей мере для того, чтобы частично остановить симптомы заболевания в и его осложнения. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, состояния, которое лечат, а также решения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса, общее состояние пациента и тому подобное.

Композиции, вводимые пациенту, могут быть в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Указанные композиции могут быть стерилизованы с помощью способов обычной стерилизации или могут подвергаться стерилизующему фильтрованию. Водные растворы могут быть упакованы для применения без изменений, или лиофилизированы, лиофилизированный препарат перед введением объединяют со стерильным водным носителем. pH препаратов с соединением обычно составляет между 3 и 11, более предпочтительно, от 5 до 9 и, наиболее предпочтительно, от 7 до 8. Следует понимать, что применение некоторых из вышеописанных вспомогательных средств, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая дозировка соединения по данному изобретению может варьироваться в зависимости, например, от конкретного применения, при котором осуществляют лечение, способа введения соединения, здоровья и состояния пациента и решения лечащего врача. Пропорция или концентрация соединения в соответствии с данным изобретением в фармацевтической композиции может варьироваться в зависимости от целого ряда

факторов, в том числе дозировки, химических характеристик (например, гидрофобности) и пути введения. Например, соединения в соответствии с данным изобретением могут быть предложены в водном буферном физиологическом растворе, содержащем от около 0,1 до около 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз представляют собой от около 1мкг/кг до около 1 г/кг массы тела в день. В некоторых вариантах реализации изобретения диапазон доз составляют от около 0,01 мг/кг до около 100 мг/кг массы тела в день. Дозировка, вероятно, зависит от таких переменных, как тип и степень прогрессирования заболевания или расстройства, общего состояние здоровья конкретного пациента, относительной биологической эффективности выбранного соединения, состава вспомогательного средства и его пути введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных от *in vitro* тест-систем или тест-систем животной модели.

Композиции в соответствии с данным изобретением могут дополнительно включать один или более дополнительных фармацевтических средств, таких как химиотерапевтическое средство, стероид, противовоспалительное соединение или иммунодепрессант, примеры которых приведены выше.

Меченые соединения и способы анализа

В другом аспекте данного изобретения предлагаются меченые соединения в соответствии с данным изобретением (радиоизотопно-меченые, люминесцентно-меченые и т.д.), которые могут быть применимы не только в способах формирования изображения, но также и в анализах, и *in vitro*, и *in vivo*, с целью локализации и количественного анализа белков BET в образцах тканей, в том числе человека, и для идентификации лигандов белка BET путем подавления связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение включает анализы белков BET, которые содержат подобные меченые соединения.

Данное изобретение дополнительно включает изотопно-меченые соединения в соответствии с данным изобретением. "Изотопно" или "радиоизотопно-меченое" соединение представляет собой соединение в соответствии с данным изобретением, где один или

более атомов заменены или замещены атомом, имеющим массовое число или атомную массу, отличную от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (*т.е.*, природного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть включены в соединения по данному изобретению включают, но не ограничиваясь ими, ^{3}H (также описываемый как T в случае трития), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I и ^{131}I. Радионуклид, который содержится в данных радиоизотопно-меченых соединениях, будет зависеть от конкретного применения этого радиоизотопно-меченого соединения. Например, в случае *in vitro* мечения белка BET и конкурентных анализов, соединения, которые содержат ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I или ^{35}S как правило, будут наиболее применимыми. В случае применений для формирования изображения с помощью радиоизотопа ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br или ^{77}Br как правило, будут наиболее применимыми.

Следует понимать, что "радиоизотопно-меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, которое содержит по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации изобретения радионуклид выбран из группы, состоящей из ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S и ^{82}Br. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение содержит 1, 2 или 3 атома дейтерия.

Данное изобретение могут дополнительно включать синтетические способы для включения радиоизотопов в соединения в соответствии с данным изобретением. Синтетические способы включения радиоизотопов в органические соединения известны в данной области техники, а специалист в данной области техники легко определит способы, применимые в случае соединений в соответствии с данным изобретением.

Меченое соединение в соответствии с данным изобретением может быть применено в скрининговом исследовании для идентифицирования/исследования соединений. Например, только что синтезированное или идентифицированное соединение (*т.е.*, исследуемое соединение) которое является помеченым, можно оценивать по его способности связывать белок BET путем мониторинга изменения его концентрации при приведении в контакт

с белком BET, посредством отслеживания метки. Например, исследуемое соединение (меченое) может быть оценено по его способности снижать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с белком BET (*т.е.*, стандартное соединение). Соответственно, способность исследуемого соединения конкурировать со стандартным соединением в связывании с белком BET прямо коррелируется с его аффинностью связывания. И наоборот, в каких-то других скрининговых исследованиях стандартное соединение является меченым, а исследуемые соединения являются немечеными. Соответственно, концентрацию меченого стандартного соединения контролировали для того, чтобы оценить конкуренцию между стандартным соединением и исследуемым соединением, и, таким образом, устанавливают относительную аффинность связывания исследуемого соединение.

Изобретение далее будет описано более подробно посредством конкретных примеров. Следующие примеры предлагаются для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Специалист в данной области техники легко определит различные некритические параметры, которые могут быть изменены или модифицированы, для того, чтобы получить, по существу, те же результаты. Соединения Примеров, как было обнаружено, являются ингибиторами одного или более белков BET, как описано ниже.

ПРИМЕРЫ

Методики синтеза соединений изобретения приведены ниже. Очистку некоторых полученных соединений выполняли с помощью ЖХ/МС в режиме свободного доступа на системах фракционирования Waters с масс-спектрометрическим детектором. Основное оборудование, протоколы и управляющее программное обеспечение для эксплуатации этих систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J.

Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (2004). Выделенные соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ/МС) для чистоты при следующих условиях: Прибор: серия Agilent 1100, ЖХ/МСД, Колонка: Waters Sunfire™ C_{18} 5 мкм, 2,1×50 мм, буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФК в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2%-80% В в 3 мин. со скоростью потока 2,0 мл/мин.

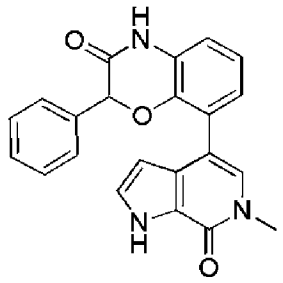
Некоторые полученные соединения также разделяли в препаративном масштабе с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) с масс-спектрометрическим детектором или флэш-хроматографией (силикагель) как указано в Примерах. Обычные условия препаративной колоночной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ОФ-ВЭЖХ) были следующими:

очистка при pH=2: Колонка Waters Sunfire™ C_{18} 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФК (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока была 30 мл/мин, разделительный градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации метода для конкретного соединения, описанный в литературе [см."Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Как правило, используемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/минуту.

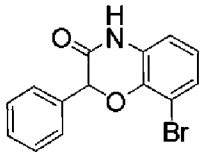
очистка при pH=10 Waters XBridge C_{18} 5 мкм, 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH_4OH в воде, и подвижной фазой В: в ацетонитриле; скорость потока составила 30 мл/минуту, разделительный градиент оптимизировали для каждого соединения, используя протокол оптимизации метода для конкретного соединения, описанный в литературе [см. "Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific

Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, 6, 874-883 (2004)]. Как правило, используемая скорость потока с колонкой 30×100 мм составляла 60 мл/минуту.

Пример 1. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

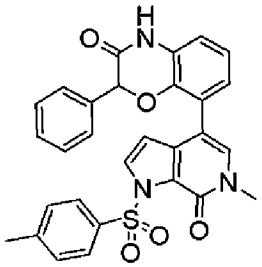


Стадия 1. 8-бром-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



2-амино-6-бромфенол (0,10 г, 0,53 ммоль) (Frinton № кат. FR-2404) и метиловый эфир α-бромбензолуксусной кислоты (0,084 мл, 0,53 ммоль) (Aldrich, кат. № 365270) были объединены с *N*-метилпирролидиноном (2,0 мл) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-еном (0,080 мл, 0,53 ммоль) в запаянной трубке. Смесь нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение 5 минут. Затем реакционную смесь охлаждали, растворяли в этилацетате и промывали 1 н HCl, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали для получения темного масла. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 8-бром-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде полутвердого вещества (0,1 г, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{11}BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=304,0, 306,0; найдено: 303,8, 305,8.

Стадия 2. 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он.



8-бром-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (0,02 г, 0,06 ммоль) объединяли с 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-оном (0,028 г, 0,066 ммоль) (WO2013097601, стр. 92) в смеси 1,4-диоксана (1,5 мл) и карбоната калия (0,018 г, 0,13 ммоль) в воде (0,50 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,005 г, 0,006 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке до 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали с получением 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она (0,025 г, 83%) в виде темного масла. ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=526,1; найдено: 526,1.

Стадия 3. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

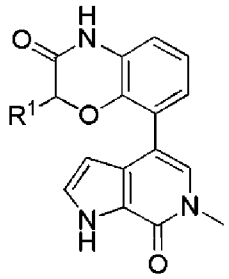
8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он растворяли в смеси этанола (3,0 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1,0 мл) и нагревали до 80°C в масляной бане в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли трифторуксусной кислотой (ТФК). Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого аморфного твердого вещества (25 мг). ЖХМС рассчитано для

$C_{22}H_{18}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=372,1; найдено: 372,1. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,28 (ддд, *J*=8,5, 6,4, 3,9 Гц, 5H), 7,17 (т, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,05-6,89 (м, 3H), 6,02-5,95 (м, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,47 (с, 3H).

Примеры 2-4.

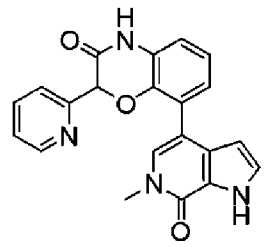
Соединения Примера 2-4 и методы синтеза, используемые для их синтеза, изложены ниже в Таблице 1.

Таблица 1

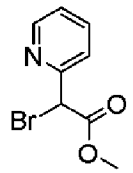


Пр. №	Название	R^1	Способ синтеза
2	2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	*изо*-проп	Пр. № 1
3	2-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	Me	Пр. № 1
4	2-этил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	Et	Пр. № 1

Пример 5. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2-трифторацетат

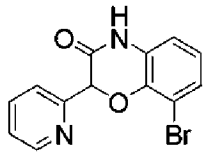


Стадия 1. метилбром(пиридин-2-ил)ацетат



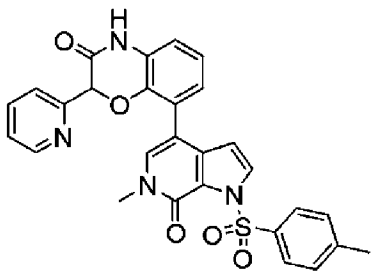
Перекись бензоила (80 мг, 0,3 ммоль) добавляли в виде одной порции к раствору метил-2-пиридилацетата (500 мг, 3 ммоль) (Aldrich, кат. № M78305) и *N*-бромсукцинимида (600 мг, 3 ммоль) в четыреххлористом углероде (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали для удаления твердых веществ. Растворитель упаривали для получения метилбром(пиридин-2-ил)ацетата в виде темно-желтого полутвердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_8H_9BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=229,9, 231,9; найдено= 229,9, 231,8.

Стадия 2. 8-бром-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Смесь 2-амино-6-бромфенола (100 мг, 0,5 ммоль), метилбром(пиридин-2-ил)ацетата (100 мг, 0,5 ммоль) и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-ена (80мкл, 0,5 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (3 мл) нагревали в микроволновой печи при 140°C в течение 10 мин. Реакцию охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением 8-бром-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она (0,15 г, 90%) в виде неочищенного продукта. ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{10}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=304,9 306,9; найдено= 305,0, 307,0.

Стадия 3. 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2-трифторацетат



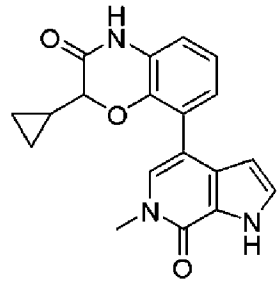
8-бром-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (15 мг, 0,049 ммоль) и 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-он (25 мг, 0,059 ммоль) растворили в смеси 1,4-диоксана (2 мл) и карбоната калия (10 мг, 0,07 ммоль) в воде (0,8 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавили катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (5 мг, 0,006 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали и распределяли между водой и EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали. Продукт очищали с помощью преп. ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2-трифторацетат в виде белого твердого вещества (0,015 г, 58%). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{23}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=527,1; найдено 527,1.

Стадия 4. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2 трифторацетат

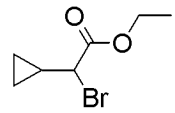
8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2 трифторацетат 0,015 г, 0,028 ммоль) растворяли в смеси этанола (2 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1 мл) и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали без выделения продукта реакции с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,004 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{17}N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=373,1; найдено= 373,0.

Пример 6. 2-циклопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-

пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. этилбром(циклопропил)ацетат



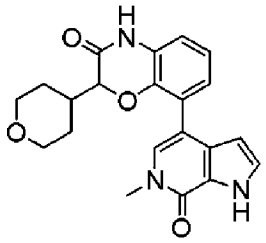
К раствору циклопропилуксусной кислоты (0,5 г, 5 ммоль) (Oakwood № кат,003710) в 1,2-дихлорэтане (5,2 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли тионилхлорид (0,46 мл, 6,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, в течение чего последовательно добавляют *N*-бромсукцинимид (1,12 г, 6,27 ммоль) и бромоводород (2мкл, 0,04 ммоль) (48% водный раствор). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этанол (4 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в четыреххлористом углероде и пропускали через небольшую колонку с силикагелем, и упаривали с получением этилбром(циклопропил)ацетата (0,70 г, 70%) в виде масла.

Стадия 2. 2-циклопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

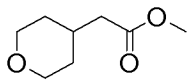
Используя способы, аналогичные Примеру 5, но используя этилбром(циклопропил)ацетат, получали указанное в заголовке соединение и очищали посредством препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 2-циклопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде

белого аморфного твердого вещества (0,007 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{18}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=336,1; найдено= 336,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,68 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 6,92 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 6,66 (д, *J*=4,6 Гц, 2H), 6,55 (кв, *J*=4,7, 4,1 Гц, 1H), 5,83 (т, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,72 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 0,82 (ддт, *J*=13,0, 8,2, 4,3 Гц, 1H), 0,21 (т, *J*=9,2 Гц, 1H), 0,14 - -0,05 (м, 3H).

Пример 7. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

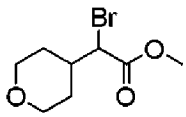


Стадия 1. Метилтетрагидро-2H-пиран-4-илацетат



Смесь тетрагидро-2H-пиран-4-илуксусной кислоты (500 мг, 3 ммоль) (Combi Blocks № кат. AM-1005) и серной кислоты (20 мкл, 0,4 ммоль) в метаноле(10 мкл) нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь затем охлаждали и упаривали для удаления метанола. Полученный остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным $NaHCO_3$, сушили и упаривали с получением метилтетрагидро-2H-пиран-4-илацетата (510 мг, 100%) в виде неочищенного продукта.

Стадия 2. Метилбром(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетат



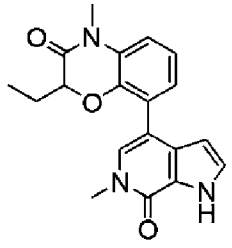
n-бутиллитий в смеси изомеров гексана 1,6 М (2 мл, 3 ммоль) по каплям добавляли к раствору *N,N*-диизопропилэтиламина (0,6 мл, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли к охлажденному раствору метилтетрагидро-2H-пиран-4-

илацетата (500 мг, 3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, с последующим добавлением хлортриметилсилана (0,4 мл, 3 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч, охлаждали до -78 °C, и добавляли *N*-бромсукцинимид (0,6 г, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Суспензию фильтровали через слой силикагеля и твердые вещества промывали этиловым эфиром. Органический раствор упаривали для получения метилбром(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетата в виде масла (0,30 г, 40%).

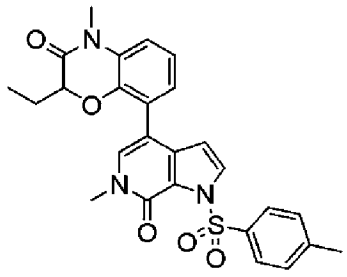
Стадия 3. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные Примеру 5, но используя метилбром(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)ацетат, получали указанное в заголовке соединение в виде белого аморфного твердого вещества (0,008 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=380,1; найдено= 380,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,00 (с, 1H), 10,73 (с, 1H), 7,25 (д, *J*=3,9 Гц, 2H), 7,03-6,97 (м, 2H), 6,88 (дд, *J*=6,6, 2,7 Гц, 1H), 6,21-6,11 (м, 1H), 4,45 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 3,73 (т, *J*=10,8 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,24-3,12 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H), 1,46-1,26 (м, 4H).

Пример 8. 2-этил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. 2-этил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



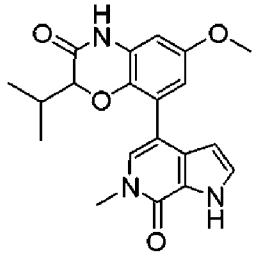
2-этил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (20 мг, 0,04 ммоль) из Примера 4 растворяли в *N,N*-диметилформамиде (1 мл), добавляли гидрид натрия в минеральном масле (2 мг, 0,08 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли метилйодид (4мкл, 0,06 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 30 мин. Реакционную смесь затем распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали с получением неочищенного 2-этил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она в виде стеклообразного вещества (20 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{26}H_{26}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=492,1; найдено= 491,9.

Стадия 2. 2-этил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он

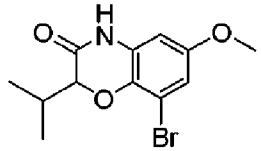
Неочищенный 2-этил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он (20 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси этанола (2 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1 мл), и реакционную смесь нагревали при 80°С в течение 1 ч. Реакционную смесь затем очищали без выделения продукта реакции на препаративной ЖХ-МС с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 2-этил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она в виде белого твердого вещества (6 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{20}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=338,1; найдено= 338,1. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1Н), 7,24 (д, *J*=5,3 Гц, 2Н),

7,19-7,03 (м, 3H), 6,14 (с, 1H), 4,54 (дд, *J*=8,0, 4,2 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 1,81 (дд, *J*=11,5, 7,2 Гц, 1H), 1,65 (дт, *J*=14,4, 7,6 Гц, 1H), 0,76 (т, *J*=7,3 Гц, 3H).

Пример 9. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

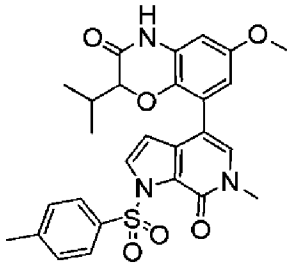


Стадия 1. 8-бром-2-изопропил-6-метокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



2-амино-6-бром-4-метоксифенол (0,1 г, 0,4 ммоль) (Aldrich, кат. № 653705) и этил-2-бром-3-метилбутаноат (0,11 мл, 0,69 ммоль) (Alpha, № кат. B22525) объединяли в *N*-метилпирролидоне (1,0 мл) с 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундек-7-еном (0,14 мл, 0,92 ммоль) в запаянной трубке. Реакционную смесь нагревали до 140°C в микроволновой печи в течение 15 минут. Затем реакционную смесь охлаждали и распределяли между этилацетатом и 1 н раствором HCl. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали для получения темного масла. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 8-бром-2-изопропил-6-метокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде полутвердого вещества (0,03 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{15}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=300,1, 302,1; найдено= 300,0, 302,0.

Стадия 2. 2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



8-бром-2-изопропил-6-метокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (0,03 г, 0,1 ммоль) объединяли с 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-оном (0,043 г, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и карбонатом калия (0,031 г, 0,22 ммоль) в воде (0,84 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,009 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке до 100°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением 2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде темного масла (0,03 г, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{28}N_3O_6S$ $(M+H)^+$: m/z=522,1; найдено= 522,1.

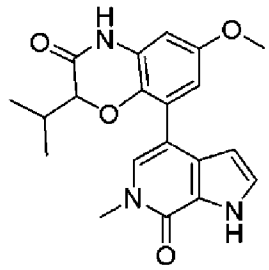
Стадия 3. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (0,03 г, 0,06 mol) растворяли в смеси этанола (5,1 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1,7 мл) и нагревали до 80°C в масляной бане в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли ТФК. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18 элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением указанного в

заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,02 г, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=368,1; найдено= 368,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 6,57 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,45 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,20 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,30 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,28-2,09 (м, 1H), 0,80 (дд, *J*=11,7, 6,8 Гц, 6H).

Пример 9A. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 1)

Пример 9B. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 2)



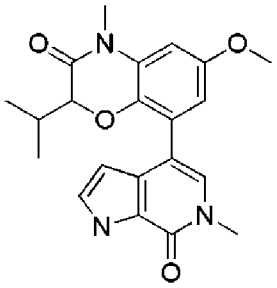
Энантиомеры из Примеров 9 разделяли с помощью преп. хроматографии на хиральной колонке с применением следующих условий: Колонка: Chiralpak IA C-2 5 мкм, 21, 2×250 мм; Подвижная фаза: 30% EtOH/Смесь изомеров гексана; градиентное состояние: изократическое при14 мл/мин; Загрузка: 1,0 мг в 900 мкл; время удержания: 17 мин. время пика: 11,0 и 14,4 мин.

Пример 9A, Пик 1 в виде твердого осадка (11,0 мин) ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=368,1; найдено= 368,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 6,57 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,45 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,20 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,30 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,28-2,09 (м, 1H), 0,80 (дд, *J*=11,7, 6,8 Гц, 6H).

Пример 9B, Пик 2 в виде твердого осадка (14,4). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=368,1; найдено= 368,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,35-7,20 (м, 2H), 6,57 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,45 (д, *J*=2,9 Гц, 1H),

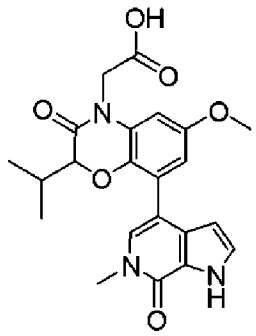
6,20 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,30 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,28-2,09 (м, 1H), 0,80 (дд, *J*=11,7, 6,8 Гц, 6H).

Пример 10. 2-изопропил-6-метокси-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

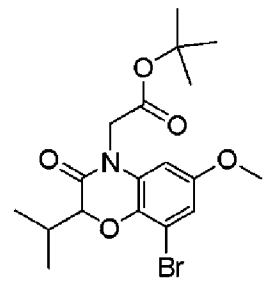


Соединение Примера 10 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 8. ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$: 382,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 7,27 (д, *J*=4,5 Гц, 2H), 6,71 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,65 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,19 (уш с, 1H), 4,32 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 3,31 (с, 3H), 2,22-2,10 (м, 1H), 0,77 (дд, *J*=15,1, 6,8 Гц, 6H).

Пример 11. [2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]уксусная кислота

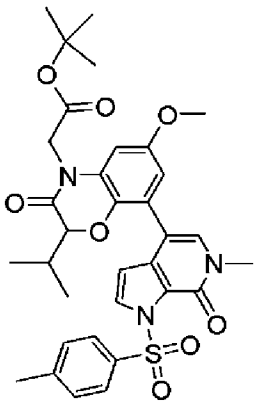


Стадия 1. трет-бутил (8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетат



8-бром-2-изопропил-6-метокси-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (0,15 г, 0,50 ммоль) из Примера 10 растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл, 26 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли гидрид натрия в минеральном масле (0,024 г, 0,60 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут. Затем добавляли уксусную кислоту, бром, 1,1-диметилэтиловый эфир (0,11 мл, 0,75 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали с получением неочищенного продукта в виде полутвердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением *трет*-бутил (8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетата в виде стеклообразного вещества (0,15 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{25}BrNO_5$ $(M+H)^+$: m/z=414,1, 416,1; найдено= 358,1, 360,1 (M+H-*трет*-бутил).

Стадия 2. трет-бутил (2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетат



трет-Бутил-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетат (0,030 г, 0,072 ммоль) объединяли с 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-оном (0,031 г, 0,072 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) и карбонате калия (0,022 г, 0,16 ммоль) в

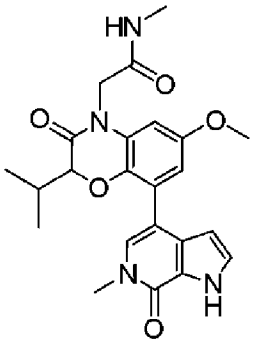
воде (0,61 мл). Смесь дегазировали азотом и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,006 г, 0,008 ммоль). Реакционную смесь нагревали в запаянной трубке до 100°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали с получением *трет*-бутил (2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетата в виде темного масла (0,04 г, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{33}H_{38}N_3O_8S$ $(M+H)^+$: m/z=636,2; найдено= 636,2.

Стадия 3. [2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]уксусная кислота

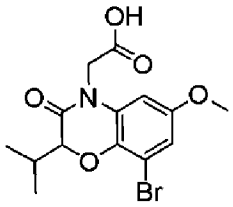
трет-Бутил-(2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетат (0,04 г, 0,06 ммоль) растворяли в этаноле (3,7 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1,2 мл). Смесь нагревали до 80°C в масляной бане в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и подкисляли ТФК. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке продукта в виде белого аморфного твердого вещества (0,02 г, 65%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{24}N_3O_6$ $(M+H)^+$: m/z=426,1; найдено= 426,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 13,02 (с, 1H), 12,03 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 2H), 6,66 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,58 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,20 (уш. с., 1H), 4,64 (с, 2H), 4,34 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,13 (дд, *J*=12,3, 6,5 Гц, 1H), 0,81 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 0,74 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Пример 12. 2-[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-

1,4-бензоксазин-4-ил]-N-метилацетамид

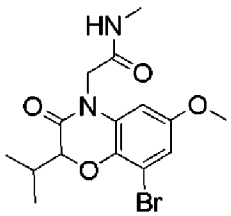


Стадия 1. 2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)уксусная кислота



трет-Бутил 2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)ацетат (0,190 г, 0,459 ммоль) из Примера 11 растворяли в метиленхлориде (3,0 мл) и трифторуксусной кислоте (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали *in vacuo* с получением неочищенной 2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)уксусной кислоты (0,163 г, 100%) в виде масла. ЖХМС рассчитано для $C_{14}H_{17}BrNO_5$ $(M+H)^+$: m/z=358,1, 360,1; найдено= 358,0, 360,0.

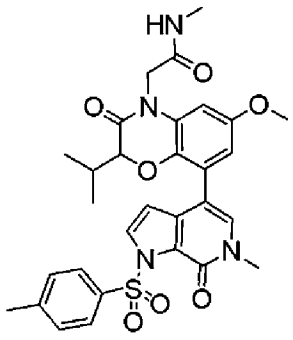
Стадия 2. 2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-N-метилацетамид



2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)уксусную кислоту (0,05 г, 0,1 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл), и добавляли 2,0 М метиламин в метаноле (0,35 мл, 0,70 ммоль), *N,N,N',N'*-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уронил гексафторфосфат (0,064 г, 0,17 ммоль) (Oakwood № кат. 023926). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали 1 н HCl, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали с получением неочищенного 2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-N-метилацетамида в виде масла (0,05 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{20}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=371,1, 373,1; найдено= 371,0, 373,0.

Стадия 3. 2-(2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-N-метилацетамид



2-(8-бром-2-изопропил-6-метокси-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-N-метилацетамид (0,027 г, 0,072 ммоль) объединяли с 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-оном (0,031 г, 0,072 ммоль) в 1,4-диоксане (1,8 мл) и карбонатом калия (0,022 г, 0,16 ммоль) в воде (0,61 мл). Смесь дегазировали азотом и добавили [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,006 г, 0,008 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали в запаянной трубке до 100°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали с получением неочищенного 2-(2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-N-метилацетамида в виде темного масла (0,035

г, 83%). ЖХМС рассчитано для $C_{30}H_{33}N_4O_7S$ $(M+H)^+$: m/z=593,1; найдено= 593,2.

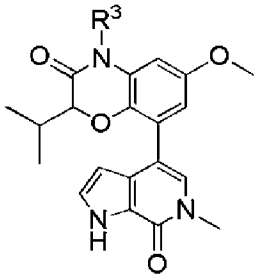
Стадия 4. 2-[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4ил]-N-метилацетамид

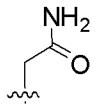
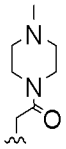
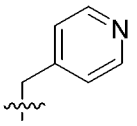
2-(2-изопропил-6-метокси-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил)-*N*-метилацетамид (0,035 г, 0,059 ммоль) растворяли в смеси этанола (3,7 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1,2 мл) и нагревали до 80°C в масляной бане в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли ТФК. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференного до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества (0,015 г, 47%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{27}N_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z=439,1; найдено= 439,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 8,09 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=2,6 Гц, 2H), 6,65 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,44 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,23-6,14 (м, 1H), 4,58-4,38 (м, 2H), 4,35 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,63 (д, *J*=4,5 Гц, 3H), 2,16 (дд, *J*=11,9, 6,9 Гц, 1H), 0,81 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 0,75 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Примеры 13-16.

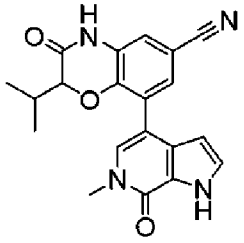
Соединения Примеров 13-16 и экспериментальные методики, используемые для их получения, изложены ниже в Таблице 2.

Таблица 2

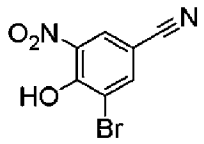


Пр. №	Название	R^3	Способ синтеза
13	2-[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетамид		Пр. № 12
14	2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он		Пр. № 12
15	2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он		Пр. № 8
16	2,4-диизопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	*изо*-проп	Пр. № 8

Пример 17. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил



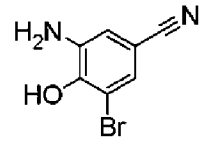
Стадия 1. 3-бром-4-гидрокси-5-нитробензонитрил



К смеси 4-гидрокси-3-нитробензонитрила (500 мг, 3 ммоль) (Aldrich, кат. № 344575), хлорида железа (100 мг, 0,9 ммоль) и уксусной кислоты (20 мл) при комнатной температуре добавляли бром (500 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Медленно образующийся осадок собирали, промывали

водой и сушили для получения 3-бром-4-гидрокси-5-нитробензонитрила (0,50 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС рассчитано для $C_7H_4BrN_2O_3$ (M+H)+: m/z=242,9, 244,9; найдено= 242,9, 244,9.

Стадия 2. 3-амино-5-бром-4-гидроксибензонитрил



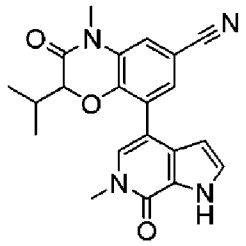
К смеси 3-бром-4-гидрокси-5-нитробензонитрила (400 мг, 2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) добавляли железные опилки (300 мг, 5 ммоль). Затем смесь дегазировали азотом и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали для удаления уксусной кислоты и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 3-амино-5-бром-4-гидроксибензонитрила в виде темного твердого вещества (250 мг, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_6BrN_2O$ $(M+H)^+$: m/z=212,9, 214,9; найдено= 212,9, 214,9.

Стадия 3. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил

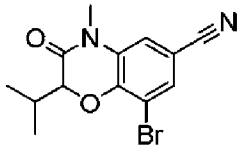
Используя способы с аналогичными условиями Примера 9, но используя 3-амино-5-бром-4-гидроксибензонитрил, получали указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила в виде белого аморфного твердого вещества (0,007 г, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{19}N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=363,1; найдено= 363,0. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 7,46 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,18 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 6,24-6,13 (м, 1H),

4,62 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,29-2,16 (м, 1H), 0,78 (дд, *J*=6,8, 3,9 Гц, 6H).

Пример 18. 2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил

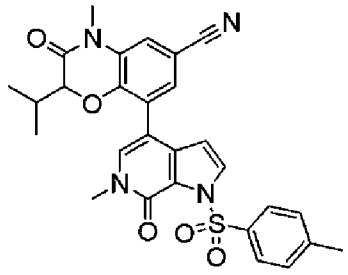


Стадия 1. 8-бром-2-изопропил-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил



Гидрид натрия в минеральном масле (2 мг, 0,07 ммоль) добавляли к смеси 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила (20 мг, 0,07 ммоль) из Примера 17, в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, добавляли метилйодид (5,1 мкл, 0,081 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч. Затем реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 8-бром-2-изопропил-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила в виде стеклообразного вещества (0,020 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{14}BrN_2O_2$ $(M+H)^+$: m/z=309,1, 311,1; найдено= 308,9, 310,7.

Стадия 2. 2-изопропил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил



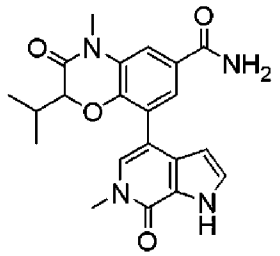
8-бром-2-изопропил-4-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил (16 мг, 0,051 ммоль) и 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-он (26 мг, 0,061 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (2 мл) с карбонатом калия (10 мг, 0,08 ммоль) в воде (0,9 мл) и полученную смесь дегазировали азотом. Добавляли катализатор [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) комплекс с дихлорметаном (1:1) (5 мг, 0,006 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и распределяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои сушили с $MgSO_4$ и упаривали с получением неочищенного 2-изопропил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила в виде стеклообразного вещества (0,027 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{27}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=531,1; найдено= 531,2.

Стадия 3. 2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил

2-изопропил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил (0,027 г, 0,051 ммоль) растворяли в смеси этанола (2 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1 мл). Смесь затем нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали без выделения продукта реакции с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением

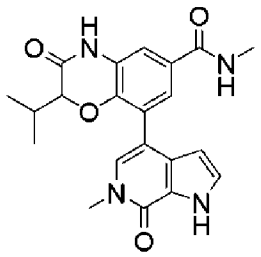
указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,005 г, 26%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{21}N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=377,1; найдено= 377,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,56 (д, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 6,21-6,14 (м, 1H), 4,62 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 2,27-2,18 (м, 1H), 0,75 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

Пример 19. 2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида

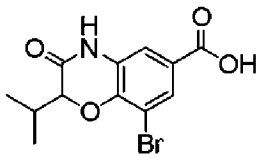


2-изопропил-4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрил из Примера 18 растворяли в смеси этанола (2 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (1 мл). Смесь затем нагревали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь очищали без выделения продукта реакции с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,007 г, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=395,1; найдено= 395,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,61 (д, *J*=1,5 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (т, *J*=2,5 Гц, 1H), 6,15 (т, *J*=2,1 Гц, 1H), 4,51 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 2,21 (дд, *J*=11,4, 6,7 Гц, 1H), 0,77 (дд, *J*=6,6 Гц, 6H).

Пример 20. 2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид

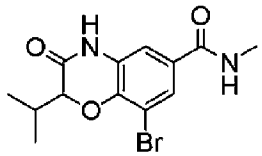


Стадия 1. 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоновая кислота



Раствор 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила (из Примера 18, 30 мг, 0,1 ммоль) в концентрированной соляной кислоте (1 мл, 30 ммоль) нагревали при 100°C в течение 10 ч. Реакционную смесь охлаждали и упаривали *in vacuo*, затем распределяли между водой и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением неочищенной 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоновой кислоты в виде твердого осадка (30 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}BrNO_4$ $(M+H)^+$: m/z=314,0, 316,0; найдено= 313,9, 315,9.

Стадия 2. 8-бром-2-изопропил-N-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид



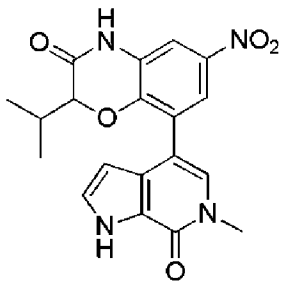
N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазола-1-ил)уронил гексафторфосфат (54 мг, 0,14 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (30мкл, 0,2 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоновой кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в ДМФА (2 мл). Добавляли метиламин в этаноле (3 М, 48мкл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между 1 н HCl и этилацетатом. Объединенные

органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного 8-бром-2-изопропил-N-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида в виде стеклообразного вещества (30 мг, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{16}BrN_2O_3$ $(M+H)^+$: m/z=327,1, 329,1; найдено= 327,0, 329,0.

Стадия 3. 2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 8-бром-2-изопропил-N-метил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид из Стадии 2, получали указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида в виде белого аморфного твердого вещества (5 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=395,1; найдено= 395,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 8,38-8,28 (м, 1H), 7,50 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,18 (с, 1H), 4,49 (д, *J*=4,1 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,73 (д, *J*=4,4 Гц, 3H), 2,27-2,14 (м, 1H), 0,79 (дд, *J*=6,9, 2,0 Гц, 6H).

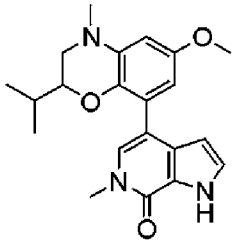
Пример 21. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-нитро-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



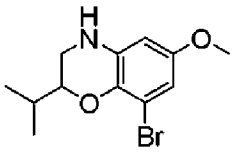
Соединение Примера 21 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 9. ЖХ-МС найдено$(M+H)^+$: 383,1. ^{1}H ЯМР

(300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1Н), 11,11 (с, 1Н), 7,90 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,36-7,22 (м, 2Н), 6,23 (с, 1Н), 4,70 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 3,55 (с, 3Н), 2,30-2,19 (м, 1Н), 0,80 (д, J=6,8 Гц, 6Н).

Пример 22. 4-(2-изопропил-6-метокси-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-8-Пример 22. 4-(2-изопропил-6-метокси-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-8-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он



Стадия 1. 8-бром-2-изопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин



2,0 М Боран-диметилсульфид комплекс (Aldrich, кат. №194824) в толуоле (400 мкл, 0,7 ммоль) по каплям добавляли к смеси 8-бром-2-изопропил-6-метокси-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она (100 мг, 0,4 ммоль) из Примера 9 при комнатной температуре и смесь затем нагревали при 60°С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли МеОН и нагревали при 60°С в течение дополнительных 30 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и упаривали для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 8-бром-2-изопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазина в виде прозрачного масла (70 мг, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{17}BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=286,1, 288,1; найдено= 286,0, 288,0.

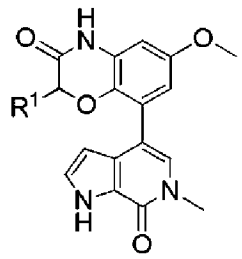
Стадия 2. 4-(2-изопропил-6-метокси-4-метил-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-8-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

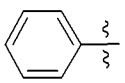
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 8, но используя 8-бром-2-изопропил-6-метокси-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин из Стадии 1, получали указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 4-(2-изопропил-6-метокси-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-8-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-она в виде белого аморфного твердого вещества (5 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{26}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=368,1; найдено= 368,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,90 (с, 1H), 7,21 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,12 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,75-3,67 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,51 (с, 3H), 3,30 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 1,68-1,57 (м, 1H), 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,7 Гц, 3H).

Примеры 23-24.

Соединения Примеров 23-24 и экспериментальные методики, используемые для их получения, изложены ниже в Таблице 3.

Таблица 3

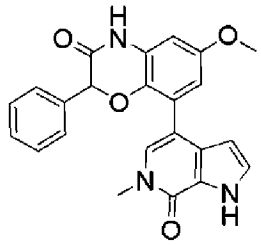


Пр. №	Название	R^1	Способ синтеза
23	2-циклопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она		Пр. № 6
24	6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он		Пр. № 6

Пример 24A. 6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 1)

Пример 24B. 6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-

пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 2)

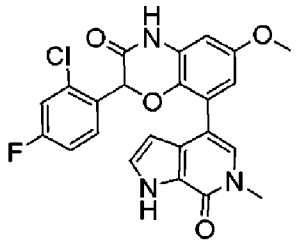


Энантиомеры Примера 24 разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с использованием следующих условий: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 21,2×25 мм; Подвижная фаза: 30% этанол в смеси изомеров гексана; градиент: 18 мл/мин; Загрузка: 2 мг в 1800 мкл; время удержания: 28 мин. Пиковые значения времени удерживания: 20,9 и 24,0 минут.

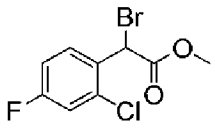
Пример 24A, Пик 1 (20,9 мин. в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{20}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=402,1; найдено: 402,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 4H), 7,13 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,49 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,46 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

Пример 24B, Пик 2 (24,0 мин. в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{20}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=402,1; найдено: 402,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 4H), 7,13 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,49 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,46 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

Пример 25. 2-(2-хлор-4-фторфенил)- 6-метокси -8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. метилбром(2-хлор-4-фторфенил)ацетат

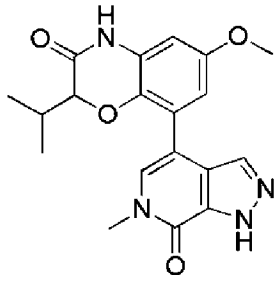


Раствор метил (2-хлор-4-фторфенил)ацетата (100 мг, 0,5 ммоль) (Acros Organics, № кат. 30478) и *N*-бромсукцинимида (90 мг, 0,5 ммоль) в четыреххлористом углероде (0,7 мл) нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением неочищенного метилбром-(2-хлор-4-фторфенил)ацетата в виде светло-желтого полутвердого вещества (120 мг, 90%).

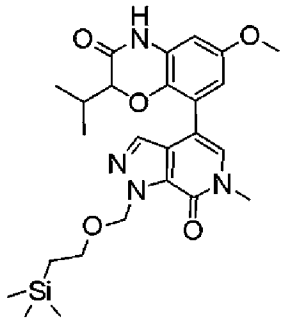
Стадия 2. 2-(2-хлор-4-фторфенил)- 6-метокси -8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя метилбром(2-хлор-4-фторфенил)ацетат из Стадии 1, получали указанное в заголовке соединение и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением 2-(2-хлор-4-фторфенил)- 6-метокси -8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде белого аморфного твердого вещества (4 мг, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{18}ClFN_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=454,1; найдено= 454,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,94 (с, 1H), 11,00 (с, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,36-7,13 (м, 2H), 7,11 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,46 (с, 3H).

Пример 26. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



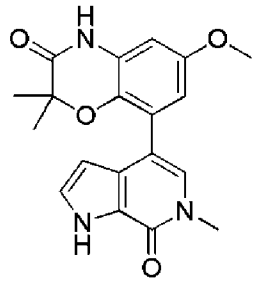
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 6-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,6-дигидро-7H-пиразоло[3,4-c]пиридин-7-он (0,081 г, 0,20 ммоль) (WO2013097601), получали указанное в заголовке соединение в виде масла. ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{35}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z=499,2; найдено= 499,2.

Стадия 2. 2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он растворяли в смеси метиленхлорида и ТФК (2:1), и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* для получения маслянистого остатка. Данный остаток растворяли в этаноле (3 мл) и гидроксиде аммония (1 мл), и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали *in vacuo* для получения стекловидного остатка. Продукт очищали с помощью препаративной

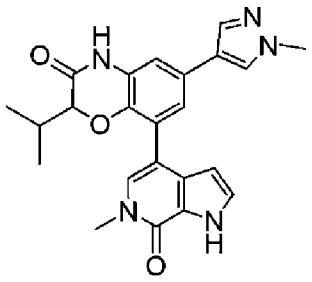
ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (25 мг, 42%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{21}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=369,1; найдено= 369,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 6,58 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,48 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 4,39 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 2,28-2,11 (м, 1H), 0,76 (дд, *J*=6,6, 3,4 Гц, 6H).

Пример 27. 6-метокси-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

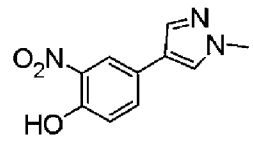


Соединение Примера 27 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 9 с получением белого аморфного твердого вещества (15 мг, 25%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$: 354,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,26 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 6,56 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,47 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,22-6,12 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).

Пример 28. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

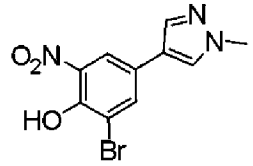


Стадия 1. 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитрофенол



4-бром-2-нитрофенол (1,0 г, 4,6 ммоль) (Aldrich, кат. № 309877) объединяли с 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразолом (1,0 г, 5,0 ммоль) (Acros Organics, № кат. 38296) в 1,4-диоксане (20 мл) и фторидом цезия (1,5 г, 10 ммоль) в воде (10 мл). Смесь дегазировали азотом, добавляли катализатор 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N*,*N*-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1) (0,1 г, 0,2 ммоль) и смесь нагревали в запаянной трубке до 100°C в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали для получения темного масла. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитрофенола в виде желтого твердого вещества (0,20 г, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_{10}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=220,1; найдено=220,1.

Стадия 2. 2-бром-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-нитрофенол



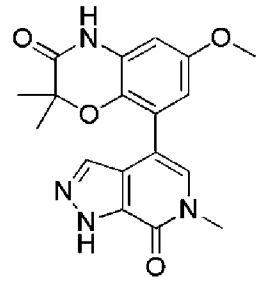
4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2-нитрофенол (0,10 г, 0,46 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (3,9 мл) и добавляли хлорид железа (0,01 г, 0,09 ммоль) в воде (0,56 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, с последующим добавлением брома (0,073 г, 0,46 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре, затем разбавляли водой для получения суспензии. Данную суспензию фильтровали и твердые вещества промывали водой, и сушили. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 2-бром-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-6-нитрофенол в виде полутвердого вещества (0,12 г, 85%). ЖХМС

рассчитано для $C_{10}H_9BrN_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=298,1, 300,1; найдено= 297,9, 299,9.

Стадия 3. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 2-бром-4-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-6-нитрофенол из Стадии 2, получали неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до рН 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (18 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{23}H_{24}N_5O_3$ $(M+H)^+$: m/z=418,2; найдено= 418,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,00 (с, 1Н), 10,71 (с, 1Н), 8,00 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 7,28-7,23 (м, 1Н), 7,17 (д, *J*=1,9 Гц, 1Н), 6,97 (д, *J*=1,9 Гц, 1Н), 6,19 (с, 1Н), 4,38 (д, *J*=4,2 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н), 3,55 (с, 3Н), 2,29-2,11 (м, 1Н), 0,87-0,73 (м, 6Н).

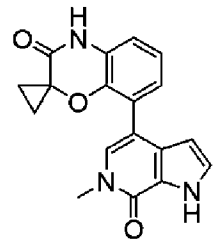
Пример 29. 6-метокси-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он



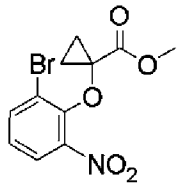
Соединение Примера 29 синтезировали в соответствии с экспериментальной процедуры, аналогичной той, что используется для синтеза соединений Примеров 9 и 26 с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества (22 мг, 37%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$: 355,1. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,62 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 6,60 (д, *J*=2,9 Гц, 1Н), 6,49 (д, *J*=2,9 Гц, 1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,56 (с, 3Н), 1,30 (с, 6Н).

Пример 30. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-

c]пиридин-4-ил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

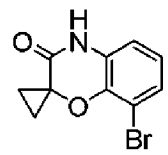


Стадия 1. метил 1-(2-бром-6-нитрофенокси)циклопропанкарбоксилат



Гидрид натрия в минеральном масле (22 мг, 0,94 ммоль) добавляли к раствору метил 1-гидроксициклопропанкарбоксилата (40 мг, 0,4 ммоль) (Acros Organics, № кат. 30211) в тетрагидрофуране (2 мл). После 10 мин. добавляли 15-краун-5 (5мкл, 0,02 ммоль) и 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (100 мг, 0,4 ммоль) (Ark Pharma, № кат. AK-35754). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили метанолом (1 мл) и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением метил 1-(2-бром-6-нитрофенокси)циклопропанкарбоксилат в виде полутвердого вещества (50 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}BrNO_5$ $(M+H)^+$: m/z=316,1, 318,1; найдено= 315,9, 318,0.

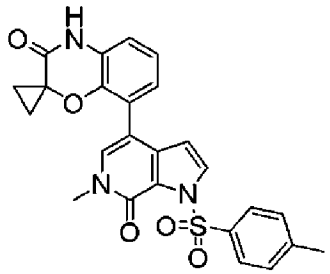
Стадия 2. 8-бромспиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



Железный порошок (40 мг, 0,8 ммоль) добавляли к смеси метил-1-(2-бром-6-нитрофенокси)циклопропанкарбоксилата (50 мг,

0,2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл), которую дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч и затем концентрировали для удаления уксусной кислоты. Полученный остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением неочищенного 8-бромспиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она (40 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{10}H_9BrNO_2$ $(M+H)^+$: m/z=254,1, 256,1; найдено= 253,9, 256,0.

Стадия 3. 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



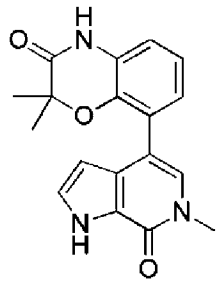
8-бромспиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он (13 мг, 0,050 ммоль) и 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-он (26 мг, 0,060 ммоль) растворили в смеси 1-бутанола (4 мл) и фторида цезия (26 мг, 0,17 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь затем дегазировали азотом и добавляли 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N*,*N*-диметиланилин - дихлорпалладий (2:1) (20 мг, 0,02 ммоль). Полученную смесь нагревали до 100°C в течение 3 ч. Затем эту смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она в виде полутвердого вещества (20

мг, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{25}H_{22}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=476,1; найдено= 476,1.

Стадия 4. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он растворяли в смеси этанола (4 мл) и 1,0 М гидроксида натрия в воде (2 мл) и полученную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (7 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{16}N_3O_3$ $(M+H)^+$: m/z=322,1; найдено= 322,1 ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 10,82 (с, 1H), 7,25 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 6,91 (дд, *J*=7,3, 2,0 Гц, 1H), 6,09 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 1,25-1,14 (м, 2H), 1,09-0,99 (м, 2H).

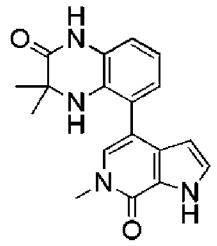
Пример 31. 2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



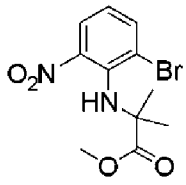
Соединение Примера 31 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 1 с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества (15 мг, 25%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$: 324,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц,

ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1Н), 10,66 (с, 1Н), 7,26 (т, *J*=2,7 Гц, 1Н), 7,17 (с, 1Н), 7,00 (с, 1Н), 6,99 (д, *J*=2,1 Гц, 1Н), 6,88 (дд, *J*=5,7, 3,6 Гц, 1Н), 6,13 (с, 1Н), 3,54 (с, 3Н), 1,33 (с, 6Н).

Пример 32. 3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-он



Стадия 1. метил 2-[(2-бром-6-нитрофенил)амино]-2-метилпропаноат



Бикарбонат натрия (70 мг, 0,83 ммоль) добавляли к раствору 1-бром-2-фтор-3-нитробензола (100 мг, 0,4 ммоль) и метил 2-амино-2-метилпропаноат гидрохлорида (90 мг, 0,6 ммоль) (Aldrich, кат. № A8754) в *N*-метилпирролидоне (1 мл) и полученный раствор нагревали до 100°С в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного остатка. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением метил-2-[(2-бром-6-нитрофенил)амино]-2-метилпропаноата в виде полутвердого вещества (50 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{14}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=317,1, 319,1; найдено= 317,0, 319,0.

Стадия 2. 3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1Н)-он

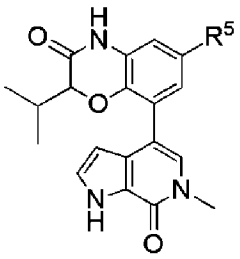
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 30, но используя метил 2-[(2-бром-6-нитрофенил)амино]-2-

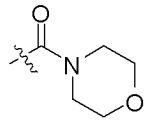
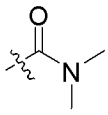
метилпропаноата из Стадии 1, получали неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (4 мг, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{18}H_{19}N_4O_2$ $(M+H)^+$: m/z=323,1; найдено= 323,1.

Примеры 33-34.

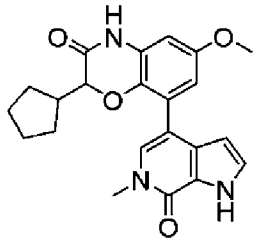
Соединения Примеров 33-34 и экспериментальных процедур, применяемых для их получения, приводится в таблице 4 ниже.

Таблица 4

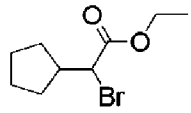


Пр. №	Название	R^5	Способ синтеза
33	2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(морфолин-4-илкарбонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он		20
34	2-изопропил-N,N-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид		20

Пример 35. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. этилбром(циклопентил)ацетат



К раствору циклопентануксусной кислоты (0,5 г, 4 ммоль) (Alfa Aesar, № кат. A15696) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли тионилхлорид (0,35 мл, 4,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, в это время последовательно добавляли *N*-бромсукцинимид (850 мг, 4,8 ммоль) и бромоводород (5мкл, 0,09 ммоль) (48% водный раствор). Данную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 дней. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этанол (5 мл, 80 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь затем концентрировали для получения неочищенного остатка. Данный остаток суспендировали в четыреххлористом углероде, пропуская через тонкий слой силикагеля, и упаривали с получением неочищенного этилбром(циклопентил)ацетата в виде масла (0,8 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_9H_{16}BrO_2$ $(M+H)^+$: m/z=235,1; найдено= 235,1.

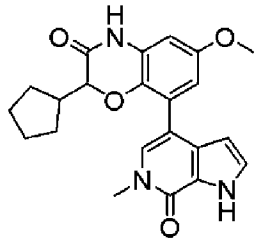
Стадия 2. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя этилбром(циклопентил)ацетат из Стадии 1, получали неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (8 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=394,1; найдено= 394,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,58 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,47 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,36 (д, *J*=6,1 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,63-1,18 (м, 8H).

Пример 35A. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-

дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 1)

Пример 35B. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 2)

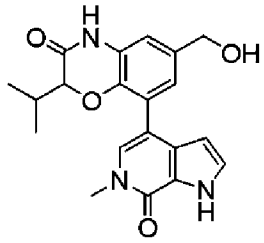


Энантиомеры соединения Примера 35 были разделены на хиральной ВЭЖХ колонке, используя следующие условия: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 21,2×250 мм; Подвижная фаза: 60% этанол в гексане; Градиент: 18 мл/мин изократический; Загрузка: 1 мг в 900 мкл; время удержания: 11 мин. время удерживания: 7,7 и 8,7 минут.

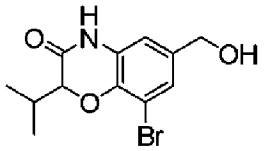
Пример 35A, Пик 1 (7,7 мин). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=394,1; найдено= 394,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,58 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,63-1,18 (м, 8H).

Пример 35B, Пик 2 (8,7 минут). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=394,1; найдено= 394,2. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 10,56 (с, 1H), 7,27 (с, 2H), 6,58 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,39-2,29 (м, 1H), 1,63-1,18 (м, 8H).

Пример 36. 6-(гидроксиметил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. 8-бром-6-(гидроксиметил)-2-изопропил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



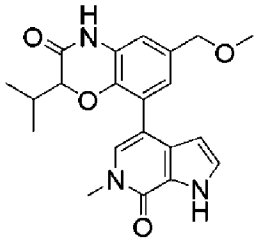
Изобутилхлорформиат (50мкл, 0,38 ммоль) по каплям добавляли к раствору 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоновой кислоты (из Примера 20, 100 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и триэтиламине (53мкл, 0,38 ммоль), охлажденном до 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли к перемешиваемой смеси натрий тетрагидробората (40 мг, 1 ммоль) в воде (4 мл) при 0 °C. Данную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 18 ч. Затем смесь подкисляли с помощью 1 н раствора HCl и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 8-бром-6-(гидроксиметил)-2-изопропил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде полутвердого вещества (80 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{15}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=300,1, 302,1; найдено= 300,0, 302,1.

Стадия 2. 6-(гидроксиметил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

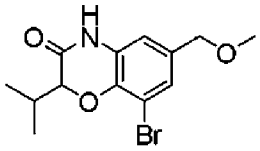
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 8-бром-6-(гидроксиметил)-2-изопропил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он Стадии 1, получали неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением

колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (50 мг, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=368,1; найдено= 368,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 6,95 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,24-6,15 (м, 1H), 4,45 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,42 (с, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,29-2,11 (м, 1H), 0,89-0,72 (м, 6H).

Пример 37. 2-изопропил-6-(метоксиметил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. 8-бром-2-изопропил-6-(метоксиметил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



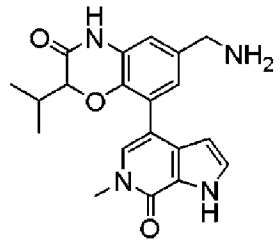
Раствор 8-бром-6-(гидроксиметил)-2-изопропил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (20 мг, 0,07 ммоль) Примера 36 в метаноле (2 мл, 50 ммоль) обрабатывали *п*-толуолсульфокислотой моногидратом (10 мг, 0,07 ммоль) и полученную смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 40 мин. Данную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением 8-бром-2-изопропил-6-(метоксиметил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде прозрачного масла (20 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{17}BrNO_3$ $(M+H)^+$: m/z=314,1, 316,1; найдено= 314,0, 316,1.

Стадия 2. 2-изопропил-6-(метоксиметил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-

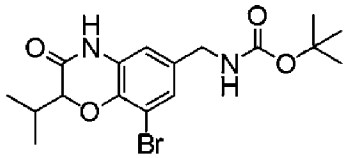
3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 8-бром-2-изопропил-6-(метоксиметил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он из Стадии 1, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 2 с помощью ТФК с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (6 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=382,1; найдено= 382,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 6,96 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,18 (т, *J*=2,3 Гц, 1H), 4,39 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,54 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,25-2,17 (м, 1H), 0,82 (дд, *J*=15,5, 6,8 Гц, 6H).

Пример 38. 6-(аминометил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Стадия 1. трет-бутил [(8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]карбамат



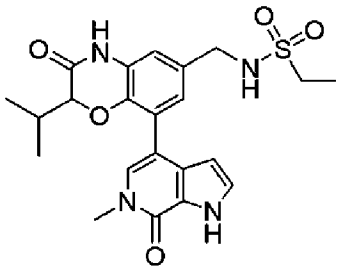
К охлажденному льдом раствору 8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила (из Примера 17, 100 мг, 0,3 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (100 мг, 0,7 ммоль) и хлорид никеля гексагидрат (8 мг, 0,03 ммоль), с последующим добавлением порциями тетрагидроборат натрия (90 мг, 2 ммоль). Полученный черный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем

добавляли *N*[1]-(2-аминоэтил)этан-1,2-диамин (10 мг, 0,1 ммоль) и смесь упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в этилацетате и промывали 10% лимонной кислотой, затем насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением *трет*-бутил [(8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]карбамата в виде полутвердого вещества (100 мг, 70%). ЖХМС рассчитано для $C_{17}H_{23}BrN_2O_4$ $(M+H)^+$: m/z=399,1, 401,1; найдено= 399,1, 401,0.

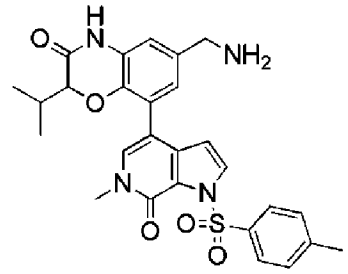
Стадия 2. 6-(аминометил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя *трет*-бутил [(8-бром-2-изопропил-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]карбамат из Стадии 1, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (5 мг, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{23}N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z=367,1; найдено= 367,2.

Пример 39. N-{[2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]метил}этансульфонамид

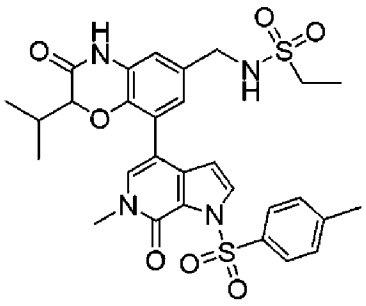


Стадия 1. 6-(аминометил)-2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он гидрохлорид



трет-бутил[(2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]карбамат (100 мг, 0,2 ммоль) Примера 38 растворяли в 4 М соляной кислоте в диоксане (5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь затем упаривали с получением неочищенного 6-(аминометил)-2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он гидрохлорида в виде белой соли (100 мг, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{29}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=521,1; найдено= 521,2.

Стадия 2. N-[(2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]этансульфонамид



Этансульфонил хлорид (4,1 мг, 0,032 ммоль) добавляли к раствору 6-(аминометил)-2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-он гидрохлорида (16 мг, 0,029 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) и триэтиламине (8мкл, 0,06 ммоль) при 0°С и смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой затем промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением

неочищенного *N*-[(2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]этансульфонамида в виде полутвердого вещества (15 мг, 85%). ЖХМС рассчитано для $C_{29}H_{33}N_4O_7S_2$ $(M+H)^+$: m/z=613,1; найдено= 613,2.

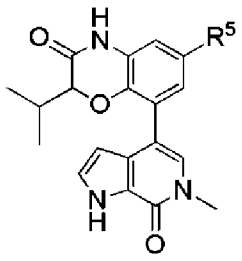
Стадия 3. N-{[2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил]метил}этансульфонамид

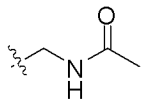
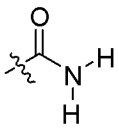
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя *N*-[(2-изопропил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-ил)метил]этансульфонамид из Стадии 2, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (6 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{22}H_{27}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=459,1,1; найдено= 459,2. ^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1Н), 10,74 (с, 1Н), 7,57 (т, *J*=6,2 Гц, 1Н), 7,32-7,26 (м, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 7,01 (д, *J*=1,9 Гц, 1Н), 6,85 (д, *J*=1,8 Гц, 1Н), 6,23 (д, *J*=2,5 Гц, 1Н), 4,37 (д, *J*=4,3 Гц, 1Н), 4,06 (д, *J*=6,2 Гц, 2Н), 3,54 (с, 3Н), 2,94 (кв, *J*=7,3 Гц, 2Н), 2,29-2,12 (м, 1Н), 1,16 (т, *J*=7,4 Гц, 3Н), 0,81 (дд, *J*=14,0, 6,8 Гц, 6Н).

Примеры 40-41.

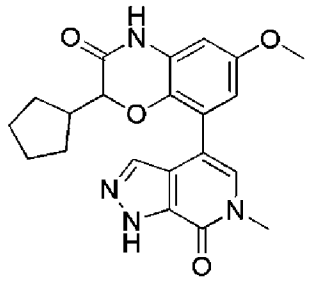
Соединения Примеров 40-41 и экспериментальных процедур, применяемых для их получения, представлены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5



Пр. №	Название	R^5	Способ синтеза
40	N-{[2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]метил}ацетамид		Пр. № 39
41	2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамид		Пр. № 20

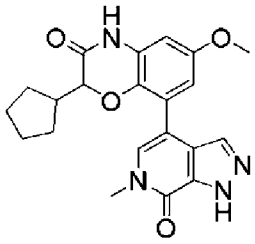
Пример 42. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



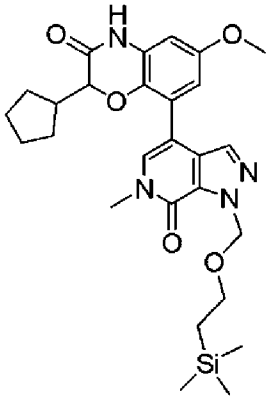
Соединение Примера 42 синтезировали в соответствии с экспериментальной процедуры, аналогичной той, что используется для синтеза соединений Примеров 35 и 26 с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества (50 мг, 50%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$=395,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,59 (д, J=2,9 Гц, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,44 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,39-2,23 (м, 1H), 1,59-1,19 (м, 8H).

Пример 42A. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 1)

Пример 42B. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 2)



Стадия 1. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Используя способы, аналогичные условиям в Примере 42, промежуточный продукт 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он получен в виде пары энантиомеров. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной ВЭЖХ колонки, используя следующие условия: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 21,2×250 мм; Подвижная фаза: 60% этанол в гексане; Градиент: 18 мл/мин изократический; Загрузка: 1 мг в 900 мкл; время удержания: 7 мин.; Время удерживания: 2,9 и 5,0 минут.

Промежуточный Пик 1 (2,9 минут). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z=525,1; найдено= 525,2.

Промежуточный Пик 2 (5,0 минут). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{37}N_4O_5Si$ $(M+H)^+$: m/z=525,1; найдено= 525,2.

Стадия 2. 2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

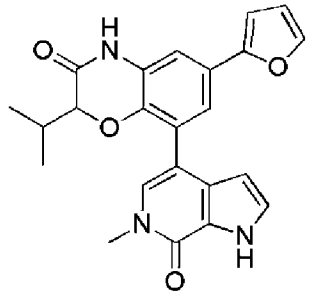
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 42, но используя очищенные энантиомеры Стадии 1, получали неочищенный

продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества.

Пример 42A. Пик 1. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=395,1; найдено= 395,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,59 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,44 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,39-2,23 (м, 1H), 1,59-1,19 (м, 8H).

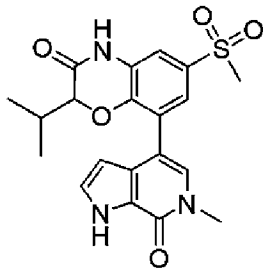
Пример 42B. Пик 2. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{23}N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z=395,1; найдено= 395,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 10,61 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,59 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,49 (д, 1H), 4,44 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,39-2,23 (м, 1H), 1,59-1,19 (м, 8H).

Пример 43. 6-(2-фурил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

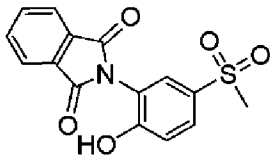


Соединение Примера 43 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 28 с получением указанного в заголовке соединения в виде аморфного белого твердого вещества (15 мг, 25%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$=404,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,22 (с, 1H), 10,76 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,31 (д, *J*=20,1 Гц, 2H), 7,02 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 6,85 (с, 2H), 6,77 (с, 1H), 4,38 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,02 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 0,94 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).

Пример 44. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

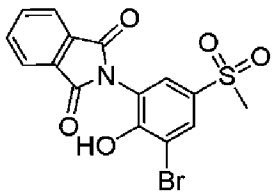


Стадия 1. 2-[2-гидрокси-5-(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



Ангидрид фталевой кислоты (1,7 г, 12 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-4-(метилсульфонил)фенола (2,0 г, 11 ммоль) (TCI № кат.A2198) в уксусной кислоте (40,0 мл) и полученную смесь нагревали до 120°C в течение 18 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду (150 мл), при этом медленно образовывался осадок. Осадок собирали и сушили с получением 2-[2-гидрокси-5-(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона в виде желтовато-коричневого кристаллического твердого вещества (3,0 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{12}NO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=318,1; найдено= 318,0.

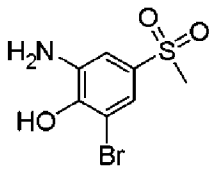
Стадия 2. 2-[3-бром-2-гидрокси-5-(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион



Бром (0,52 мл, 10 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) медленно добавляли к раствору 2-[2-гидрокси-5-(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (3,2 г, 10. ммоль) в уксусной кислоте (160 мл) и хлорида железа (0,3 г, 2 ммоль) в воде (32 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем разбавляли водой для получения суспензии. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 2-[3-бром-2-гидрокси-5-

(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона в виде почти белого порошка (3,1 г, 78%). ЖХМС рассчитано для $C_{15}H_{11}BrNO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=396,1, 398,1; найдено= 396,0, 398,0.

Стадия 3. 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенол



Гидразин (0,48 мл, 15 ммоль) добавляли к раствору 2-[3-бром-2-гидрокси-5-(метилсульфонил)фенил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (3,0 г, 7,6 ммоль) в этаноле (150 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, формируя суспензию. Смесь затем нагревали до 100°C в течение 18 ч, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и маточный раствор концентрировали *in vacuo* для получения полутвердого остатка. Этот остаток суспендировали в этилацетате, фильтровали, и упаривали с получением 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенола в виде вязкого масла (1,8 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_9BrNO_3S$ $(M+H)^+$: m/z=266,1, 268,1; найдено= 265,9, 267,9.

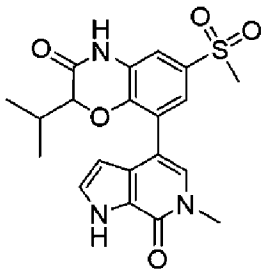
Стадия 4. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенол из Стадии 1, получали неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (55 мг, 68%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=416,1; найдено= 416,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,55 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,29 (т, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,62 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 1H), 0,80 (д, *J*=6,7 Гц, 6H).

Пример 44A. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-

пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Пример 44B. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Энантиомеры соединения Примера 44 разделяли с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии, используя следующие условия: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-4, 5 мкм, 21, 2×250 мм; Подвижная фаза: 80% EtOH/Смесь изомеров гексана; условия градиента: изократическое при 18 мл/мин; Загрузка: 1,5 мг в 900 мкл; время удержания: 17 мин; Пик время удерживания: 11,6 и 14,8 мин.

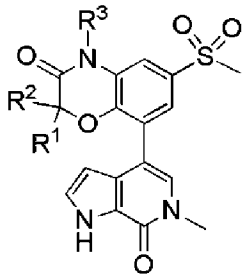
Пример 44A. Пик 1 (11,6 мин) в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=416,1; найдено= 416,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,29 (т, J=2,6 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,62 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 1H), 0,80 (д, J=6,7 Гц, 6H).

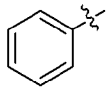
Пример 44B. Пик 2 (14,8 мин) в виде твердого осадка. ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=416,1; найдено= 416,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 11,03 (с, 1H), 7,55 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,38 (с, 2H), 7,29 (т, J=2,6 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,62 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,32-2,18 (м, 1H), 0,80 (д, J=6,7 Гц, 6H).

Примеры 45-47.

Соединения Примеров 45-47 и экспериментальные процедуры, используемые для их подготовки, изложены в Таблице 6 ниже.

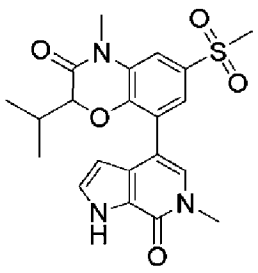
Таблица 6



Пр. №	Название	R^1	R^2	R^3	Способ синтеза
45	2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H	44
46	8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он		H	H	44
47	2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	*изо*-проп	H	Me	44,8

Пример 47A. 2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

Пример 47B. 2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Энантиомеры соединения Примера 47 разделяли с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии, используя следующие условия: Колонка: Chiralpak IA, 5 мкм, 21, 2×250 мм; Подвижная фаза: 80% EtOH/Смесь изомеров гексана; условия

градиента: изократическое при 8 мл/мин; Загрузка: 16,0 мг в 900 мкл; время удержания: 70 мин. Пик время удерживания: 27,3 и 51,3 мин.

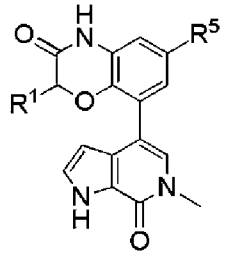
Пример 47A, Пик 1 (27,3 мин) ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=430,1; найдено= 430,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,58 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,15 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,59 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,25-2,13 (м, 1H), 0,73 (дд, *J*=6,7, 4,8 Гц, 6H).

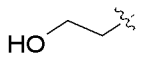
Пример 47B, Пик 2 (51,3 мин). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=430,1; найдено= 430,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1H), 7,58 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,15 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 4,59 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 2,25-2,13 (м, 1H), 0,73 (дд, *J*=6,7, 4,8 Гц, 6H).

Примеры 48-49.

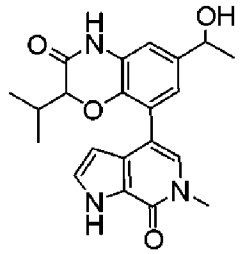
Соединения Примеров 48-49 и экспериментальные процедуры, используемые для их подготовки, изложены в Таблице 7 ниже.

Таблица 7



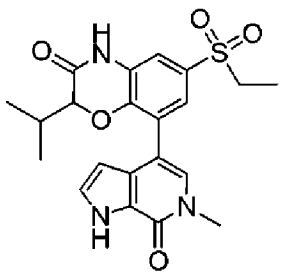
Пр. №	Название	R^1	R^5	Способ синтеза
48	2-(2-гидроксиэтил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он			Пр. № 44
49	6-ацетил-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	*изо*-проп		Пр. № 9

Пример 50. 6-(1-гидроксиэтил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

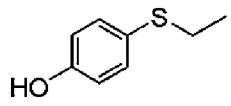


6-ацетил-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (из Примера 49, 0,050 г, 0,13 ммоль) растворяли в метаноле (5,0 мл) при комнатной температуре и добавляли натрий тетрагидроборат (0,010 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и продукт очищали без обработки с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (25 мг, 50%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=382,1; найдено: 382,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,96 (с, 1H), 10,61 (с, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 6,93 (дд, *J*=5,3, 1,9 Гц, 1H), 6,82 (дд, *J*=5,8, 1,9 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,09 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 4,68-4,52 (м, 1H), 4,30 (д, *J*=3,7 Гц, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,23-2,05 (м, 1H), 1,25 (д, *J*=6,3 Гц, 3H), 0,76 (дд, *J*=12,5, 6,8 Гц, 6H).

Пример 51. 6-(этилсульфонил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

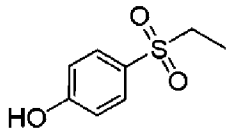


Стадия 1. 4-(этилтио)фенол



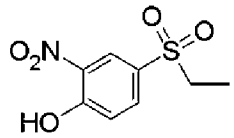
4-Меркаптофенол (0,5 г, 4 ммоль) (Aldrich, кат. № 559938-5) растворяли в ацетоне (10,0 мл) и добавляли карбонат калия (0,684 г, 4,95 ммоль) и йодэтан (0,396 мл, 4,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Органический слой концентрировали *in vacuo* для получения желтого масла. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 4-(этилтио)фенола в виде прозрачного масла, которое кристаллизовали под насыщением (0,5 г, 80%).

Стадия 2. 4-(этилсульфонил)фенол



К раствору 4-(этилтио)фенола (0,50 г, 3,2 ммоль) в этаноле (10,0 мл) и воды (10,0 мл) при комнатной температуре порциями добавляли оксон (0,99 г, 6,5 ммоль) (Aldrich, кат. № 22803-6). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали *in vacuo* с получением 4-(этилсульфонил)фенола в виде полутвердого вещества (0,58 г, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{11}O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=187,0; найдено: 187,0.

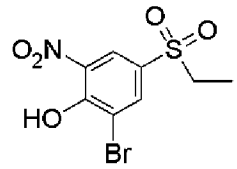
Стадия 3. 4-(этилсульфонил)-2-нитрофенол



Азотную кислоту (0,1 мл, 3 ммоль) добавляли к смеси 4-(этилсульфонил)фенола (0,5 г, 3 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные

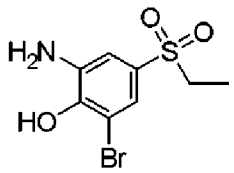
органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт кристаллизовали из этилацетата с получением 4-(этилсульфонил)-2-нитрофенола в виде бледно-желтого твердого вещества (0,59 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{10}NO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=232,1; найдено: 232,0.

Стадия 4. 2-бром-4-(этилсульфонил)-6-нитрофенол



Бром (0,41 г, 2,6 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли к раствору 4-(этилсульфонил)-2-нитрофенола (0,6 г, 2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и хлорида железа (0,08 г, 0,5 ммоль) в воде (0,3 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Данную смесь затем разбавляли водой (70 мл), формируя суспензию. Твердые вещества собирали, промывали водой и сушили с получением 2-бром-4-(этилсульфонил)-6-нитрофенола в виде белого порошка (0,72 gm, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_9BrNO_5$ $(M+H)^+$: m/z=310,0, 312,0; найдено: 310,0, 311,9.

Стадия 5. 2-амино-6-бром-4-(этилсульфонил)фенол



2-бром-4-(этилсульфонил)-6-нитрофенол (0,20 г, 0,64 ммоль) растворяли в этаноле (7,0 мл, 120 ммоль), дегазировали азотом, и добавляли никель Ренея (75 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смесь декантировали от осадка и упаривали *in vacuo* с получением 2-амино-6-бром-4-(этилсульфонил)фенола в виде твердого аморфного вещества (0,11 г, 47%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{11}BrNO_3S$ $(M+H)^+$: m/z=280,1, 282,1; найдено: 280,0, 282,0.

Стадия 6. 6-(этилсульфонил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-

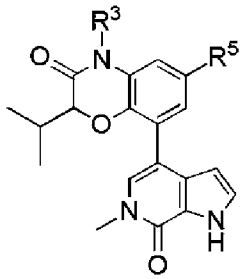
3(4H)-он

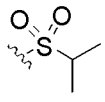
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 44, но используя 2-амино-6-бром-4-(этилсульфонил)фенол из Стадии 5, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (25 мг, 20%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=430,1; найдено430,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 10,95 (уш. с, 1H), 7,43 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,27 (дд, *J*=10,2, 2,4 Гц, 2H), 6,14 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,57 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,21 (кв, 2H), 2,28-2,12 (м, 1H), 1,07 (т, *J*=7,3 Гц, 3H), 0,76 (д, *J*=6,7 Гц, 6H).

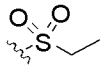
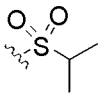
Примеры 52-56.

Соединения Примеров 52-56 и экспериментальные процедуры, используемые для их подготовки, изложены в Таблице 8 ниже.

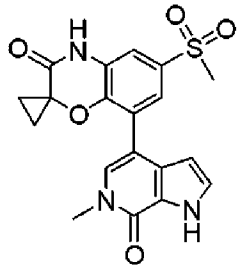
Таблица 8



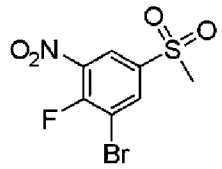
Пр. №	Название	R^3	R^5	Способ синтеза
52	2-изопропил-6-(изопропилсульфонил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	H		44
53	4-(циклопропилметил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он			44, 8

54	4-этил-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	Et		44, 8
55	6-(этилсульфонил)-2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	Me		44, 8
56	2-изопропил-6-(изопропилсульфонил)-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	Me		44, 8

Пример 57. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



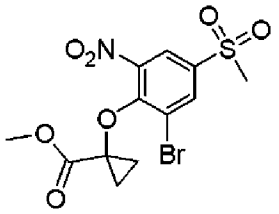
Стадия 1. 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензол



Бром (1 г, 9 ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-фтор-4-(метилсульфонил)-2-нитробензола (2 г, 9 ммоль) (Oakwood № кат,009288) в серной кислоте (10 мл), с последующим добавлением по каплям азотной кислоты (0,42 мл, 10. ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч, затем охлаждали и выливали на лед. Водный слой экстрагировали метиленхлоридом, и объединенные органические слои промывали насыщенным $Na_2S_2O_3$, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$,

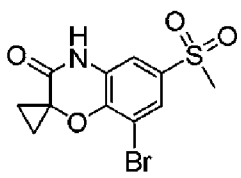
фильтровали, и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензола в виде твердого аморфного вещества (0,80 г, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_6BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=298,1, 300,1; найдено277,9, 299,7.

Стадия 2. метил 1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенокси]циклопропанкарбоксилат



Гидрид натрия в минеральном масле (45 мг, 1,9 ммоль) добавляли к раствору метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата (40 мг, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После 10 мин добавляли 15-краун-5 (10 мкл, 0,05 ммоль) и 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензол (100 мг, 0,3 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем гасили MeOH (1 мл). Полученную смесь распределяли между этилацетатом и водой, и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением метил 1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенокси]циклопропанкарбоксилата в виде стеклообразного вещества (45 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}BrNO_7S$ $(M+H)^+$: m/z=394,1, 396,1; найдено393,7, 395,8.

Стадия 3. 8-бром-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он



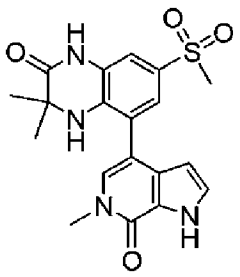
Железные опилки (20 мг, 0,4 ммоль) добавляли к раствору метил-1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-

нитрофенокси]циклопропанкарбоксилата (40 мг, 0,1 ммоль) в уксусной кислоте (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч, разбавляли этилацетатом, фильтровали, и упаривали. Остаток затем растворяли в этилацетате и промывали насыщенным $NaHCO_3$. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением 8-бром-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она в виде неочищенного вещества. ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=332,0, 334,0; найдено331,8, 333,8.

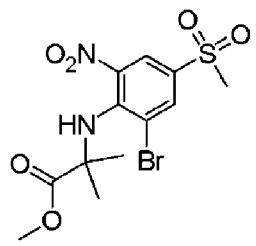
Стадия 4. 8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 44, но используя 8-бром-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он из Стадии 3, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода: ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (10 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{18}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=400,1; найдено= 400,0.

Пример 58. 3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он



Стадия 1. метил 2-{[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенил]амино}-2-метилпропаноат



Смесь 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензола (70 мг, 0,2 ммоль) из Примера 57, метил-2-амино-2-метилпропаноат гидрохлорида (50 мг, 0,3 ммоль) (Sigma № кат. Aldrich A8754), и бикарбонат натрия (40 мг, 0,5 ммоль) в *N*-метилпирролидоне (4 мл) нагревали в течение ночи при 100 °C. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением метил 2-{[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенил]амино}-2-метилпропаноата в виде стеклообразного вещества (60 мг, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{16}BrN_2O_6S$ $(M+H)^+$: m/z=395,1, 397,1; найдено= 395,0, 397,0.

Стадия 2. 3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он

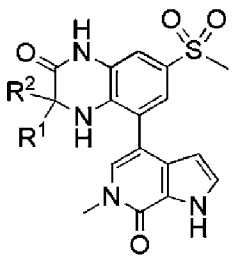
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 57, но используя метил 2-{[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенил]амино}-2-метилпропаноат из Стадии 1, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого аморфного твердого вещества (12 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{19}H_{21}N_4O_4S$ $(M+H)^+$: m/z=401,1; найдено= 401,1. ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,21 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).

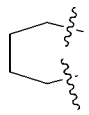
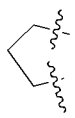
Примеры 59-62.

Соединения Примеров 59-62 и экспериментальные процедуры,

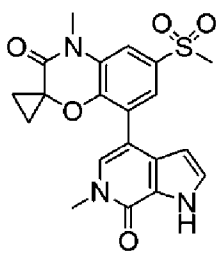
используемые для их подготовки, изложены в Таблица 9 ниже.

Таблица 9

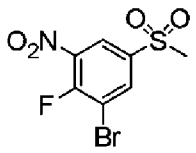


Пр. №	Название	R^1	R^2	Способ синтеза
59	8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-он	 R^1 и R^2 взяты вместе		Пр. № 58
60	(3S)-3-изопропил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он		H	Пр. № 58
61	(3R)-3-изопропил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-он		H	Пр. № 58
62	8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин]-3'-он	 R^1 и R^2 взяты вместе		Пр. № 58

Пример 63. 4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

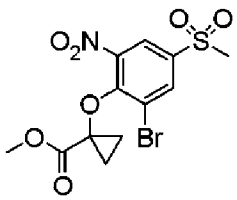


Стадия 1. 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензол



Азотную кислоту (0,42 мл, 10. ммоль) по каплям добавляли к раствору 1-фтор-4-(метилсульфонил)-2-нитробензола (2 г, 9 ммоль) в серной кислоте (10 мл) и брома (1 г, 9 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 часов. Реакцию охлаждали до кт и выливали на лед. Водный слой экстрагировали с помощью метиленхлорида. Объединенный органический слой промывали насыщенным $Na_2S_2O_3$, насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат для получения 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензола в виде белого твердого вещества (0,80 г, 30%).

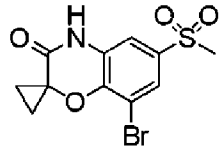
Стадия 2. метил 1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенокси]циклопропанкарбоксилат



К раствору метил-1-гидроксициклопропанкарбоксилата (100 мг, 0,8 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия в минеральном масле (110 мг, 4,7 ммоль) После 5 мин добавляли 1-бром-2-фтор-5-(метилсульфонил)-3-нитробензол (250 мг, 0,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили MeOH (3 мл) и распределяли между водой и этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя градиентом гексан:этилацетат для получения метил-1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенокси]циклопропанкарбоксилата в виде желтого масла (0,10 г, 67%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}BrNO_7S$

$(M+H)^+$: m/z=394,0 396,0; найдено: 394,0, 395,9.

Стадия 3. 8-бром-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

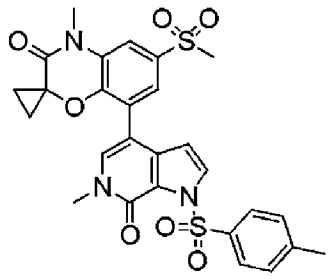


Порошок железа (500 мг, 8 ммоль) добавляли к раствору метил-1-[2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенокси]циклопропанкарбоксилата (700 мг, 2 ммоль) в уксусной кислоте (40 мл), который дегазировали азотом. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали до кт, разбавляли этилацетатом, фильтровали и упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным $NaHCO_3$. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества в виде твердого вещества (0,50 г, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{11}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=331,9, 333,9; найдено: 331,9, 333,8.

Стадия 4. 8-бром-4-метил-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он

Гидрид натрия в минеральном масле (30. мг, 1,3 ммоль) добавляли к смеси 8-бром-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она (280 мг, 0,84 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (50 мл) при 0 °C. Реакцию перемешивали в течение 20 мин и добавляли метилйодид (63мкл, 1,0 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при кт. Реакцию гасили метанолом и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищалис помощью КФХ на силикагеле, элюируя градиентом гексан:этилацетат для получения 8-бром-4-метил-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она в виде полутвердого вещества (0,286 г, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{13}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=346,1 и 348,1; найдено: 346,1, 348,1.

Стадия 5. 4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-он



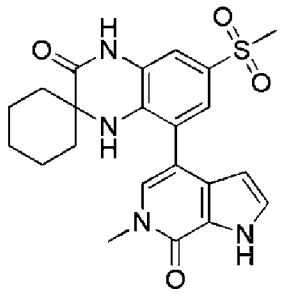
8-бром-4-метил-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-он (260 мг, 0,75 ммоль) и 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он (390 мг, 0,90 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (40 мл) с фторидом цезия (300 мг, 2 ммоль) в воде (10 мл) и реакционную смесь дегазировали азотом. Добавляли катализатор 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилин-дихлорпалладий (2:1) (200 мг, 0,2 ммоль), дегазировали азотом и реакционную смесь нагревали до 100°С в течение 2 часов. Реакцию охлаждали до кт и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя градиентом гексан:этилацетат для получения 4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-она в виде твердого остатка (0,27 г, 63%). ЖХМС рассчитано для $C_{27}H_{26}N_3O_7S_2$ $(M+H)^+$: m/z=568,1; найдено:568,1.

Стадия 6. 4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-он

1,0 М гидроксид натрия в воде (2 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору 4-метил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил}-6-

(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она в этаноле (6 мл). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 2 ч, затем охлаждали до кт. Продукт очищали без обработки с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-19, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 10 для получения указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (0,12 г, 39%). ^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,09 (с, 1H), 7,62 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 3,42 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 1,32-1,25 (м, 2H), 1,16-1,10 (м, 2H). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{20}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=414,1; найдено:414,1.

Пример 64. 8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклогексан-1,2'-хиноксалин]-3'-он

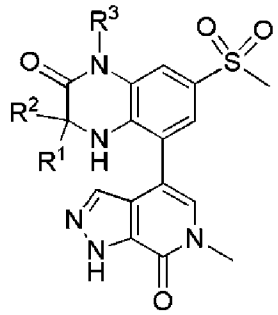


Соединение Примера 64 синтезировали в соответствии с экспериментальной методикой, аналогичной использованной для синтеза соединения Примера 58 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (5 мг, 10%). ЖХ-МС найдено $(M+H)^+$=441,2.

Примеры 65-66.

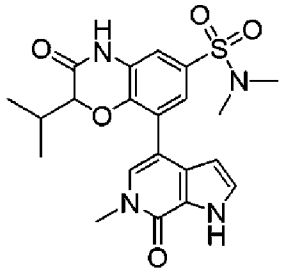
Соединения Примеров 65-66 и экспериментальные процедуры, используемые для их подготовки, изложены в Таблица 10 ниже.

Таблица 10

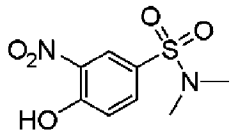


Пр. №	Название	R^1	R^2	R^3	Способ синтеза
65	8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он	R^1 и R^2 взяты вместе		H	Пр. №. 57, 26
66	4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-он	R^1 и R^2 взяты вместе		CH_3-	Пр. №. 57, 26, 8

Пример 67. 2-изопропил-N,N-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид



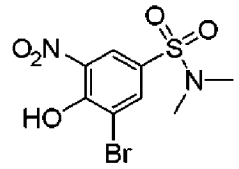
Стадия 1. 4-гидрокси-N,N-диметил-3-нитробензолсульфонамид



2,0 М Диметиламин в ТГФ (0,2 мл, 0,4 ммоль) добавляли к смеси 4-гидрокси-3-нитробензолсульфонил хлорида (100 мг, 0,4 ммоль) (Matrix № кат. 084425) и 4-*N,N*-диметиламинопиридина (50 мг, 0,4 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной

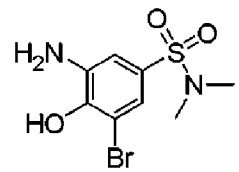
температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем распределяли между этилацетатом и 1 н HCl. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением неочищенного 4-гидрокси-*N,N*-диметил-3-нитробензолсульфонамида в виде твердого вещества (90 мг, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{11}N_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=247,1; найдено= 247,0.

Стадия 2. 3-бром-4-гидрокси-N,N-диметил-5-нитробензолсульфонамид



Бром (10 мкл, 0,2 ммоль) добавляли к раствору 4-гидрокси-*N,N*-диметил-3-нитробензолсульфонамида (50 мг, 0,2 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) и хлорида железа (7 мг, 0,04 ммоль) в воде (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакцию перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем распределяли между насыщенным $NaHCO_3$ и этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали, и упаривали с получением неочищенного 3-бром-4-гидрокси-*N,N*-диметил-5-нитробензолсульфонамида (60 мг, 80%) в виде твердого аморфного вещества. ЖХМС рассчитано для $C_8H_{10}BrN_2O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=325,1, 327,1; найдено= 324,9, 326,9.

Стадия 3. 3-амино-5-бром-4-гидрокси-N,N-диметилбензолсульфонамид



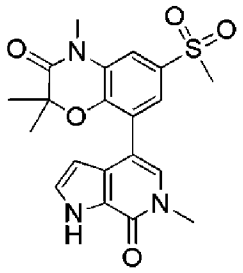
Никель Ренея (25 мг) добавляли к раствору 3-бром-4-гидрокси-*N,N*-диметил-5-нитробензолсульфонамида (50 мг, 0,2 ммоль) в этаноле (5 мл) в шейкере Парра. Смесь дегазировали азотом и заполняли водородом при 30 фунт/кв. дюйм. Смесь встряхивали в течение 2 ч, фильтровали, и упаривали с

получением неочищенного 3-амино-5-бром-4-гидрокси-*N,N*-диметилбензолсульфонамида в виде желтого масла(40 мг, 90%). ЖХМС рассчитано для $C_8H_{12}BrN_2O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=295,1, 297,1; найдено= 295,0, 297,0.

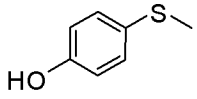
Стадия 4. 2-изопропил-N,N-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид

Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 3-амино-5-бром-4-гидрокси-*N,N*-диметилбензолсульфонамид из Стадии 3, получают неочищенный продукт. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (4 мг, 40%). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{25}N_4O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=445,1; найдено= 445,2. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,1 (с,1H), 7,35 (с, 1H), 7,29 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,11 (м, 1H), 6,16 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,4 (д,1H), 3,54 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,3-2,2 (м,1H), 0,80 (дд, 6H).

Пример 75. 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



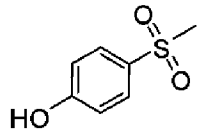
Стадия 1. 4-(метилтио)фенол



4-меркаптофенол (0,5 г, 4 ммоль) (Aldrich, кат. № 559938-5) растворяли в ацетоне (10,0 мл), затем добавляли калий карбонат (0,684 г, 4,95 ммоль) и йодметан (0,396 мл, 4,95 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

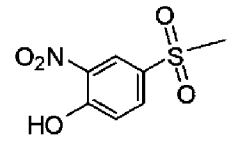
температуре в течение 2 ч, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Органический слой концентрировали *in vacuo* для получения желтого масла. Продукт очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя с градиентом гексан: этилацетат с получением 4-(метилтио)фенола в виде прозрачного масла, которое кристаллизовали при насыщении (0,55 г, 80%).

Стадия 2. 4-(метилсульфонил)фенол



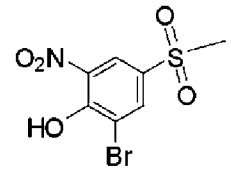
Порциями добавляли оксон (0,99 г, 6,5 ммоль) (Aldrich, кат. №22803-6) к раствору 4-(метилтио)фенола (0,50 г, 3,2 ммоль) в этаноле (10,0 мл) и воде (10,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, затем распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния, и упаривали *in vacuo* с получением 4-(метилсульфонил)фенола в виде полутвердого вещества (0,60 г, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_9O_3S$ $(M+H)^+$: m/z=173,0; найдено: 173,0.

Стадия 3. 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенол



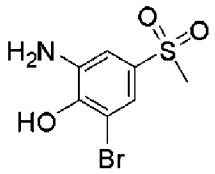
Азотную кислоту (0,1 мл, 3 ммоль) добавляли к смеси 4-(метилсульфонил)фенола (0,5 г, 3 ммоль) в уксусной кислоте (9 мл) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного продукта. Продукт кристаллизовали из этилацетата с получением 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенола в виде бледно-желтого твердого вещества (0,59 г, 100%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_8NO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=218,1; найдено: 218,0.

Стадия 4. 2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенол



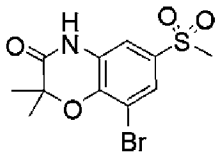
Бром (0,41 г, 2,6 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) добавляли к раствору 4-(метилсульфонил)-2-нитрофенола (0,63 г, 2 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл) и хлорида железа (0,08 г, 0,5 ммоль) в воде (0,3 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч. Данную смесь затем разбавляли водой (70 мл), формируя суспензию. Твердые вещества собирали, промывали водой и сушили с получением 2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенола в виде почти белого порошка (0,75 мг, 80%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_7BrNO_5S$ $(M+H)^+$: m/z=295,9, 297,9; найдено: 296,0, 298,0.

Стадия 5. 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенол



2-бром-4-(метилсульфонил)-6-нитрофенол (0,20 г, 0,64 ммоль) растворяли в этаноле (7,0 мл, 120 ммоль), дегазировали азотом, и добавляли никель Ренея (75 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смесь декантировали от твердых веществ и упаривали *in vacuo* с получением 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенола в виде твердого аморфного вещества (0,19 г, 95%). ЖХМС рассчитано для $C_7H_9BrNO_3S$ $(M+H)^+$: m/z=266,1, 268,1; найдено: 266,0, 268,0.

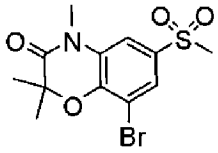
Стадия 6. 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



2-бром-2-метил-пропаноил бромид (0,41 мл, 3,4 ммоль) (Aldrich, кат. №252271) медленно добавляли к раствору 2-амино-6-бром-4-(метилсульфонил)фенола (0,75 г, 2,8 ммоль) в

ацетонитриле (49,7 мл) и карбоната калия (1,6 г, 11 ммоль) в воде (16 мл) при кт. Реакцию перемешивали в течение 1 ч и нагревали до 80°C в масляной бане для циклизации. Реакционную смесь нагревали в течение 18 ч и охлаждали до кт. Реакцию распределяли между этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали для получения темного масла. Продукт очищалис помощью КФХ на силикагеле элюируя градиентом гексан:этилацетатдля получения 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде твердого вещества (0,84 г, 89%). ЖХМС рассчитано для $C_{11}H_{13}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=334,1, 336,1; найдено: 334,0, 336,0.

Стадия 7. 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



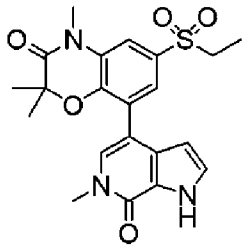
Гидрид натрия (0,12 г, 2,9 ммоль) добавляли к раствору 8-бром-2,2-диметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она (0,82 г, 2,4 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (23,4 мл) в атмосфере азота при кт. Реакцию перемешивали в течение 30 минут и добавляли метилйодид (0,30 мл, 4,9 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над сульфатом магния и упаривали для получения 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде твердого остатка (0,83 г, 97%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=348,1, 350,1; найдено: 348,0, 350,0.

Стадия 8. 2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

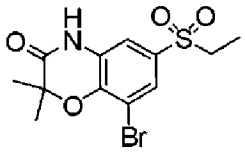
Используя способы, аналогичные условиям в Примере 9, но используя 8-бром-2,2,4-триметил-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он из Стадии 7, получают неочищенный продукт.

Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с применением колонки С-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 10 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (25 мг, 30%). ЖХМС рассчитано для $C_{20}H_{22}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=416,1; найдено416,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,11 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,7 Гц, 2H), 6,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

Пример 76. 6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



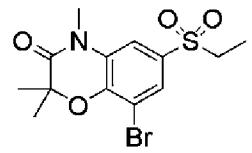
Стадия 1. 8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2-диметил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Карбонат калия (200 мг, 1 ммоль) добавляли к раствору 2-амино-6-бром-4-(этилсульфонил)фенола (180 мг, 0,64 ммоль) из Примера 51, Стадия 5, в ацетонитриле (2 мл) и этиловый сложный эфир 2-бром-2-метилпропановой кислоты (520 мг, 2,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, упаривали и очищали с помощью КФХ на силикагеле, элюируя градиентом гексан:этилацетат с получением 8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2-диметил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде белого твердого вещества (124 мг, 54%). ЖХМС рассчитано для $C_{12}H_{15}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=348,1, 350,1; найдено:347,8, 349,9.

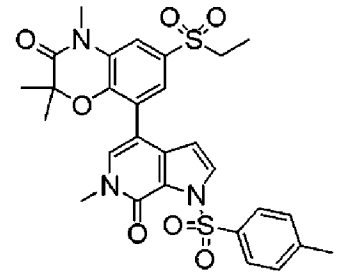
Стадия 2. 8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-2H-1,4-

бензоксазин-3(4H)-он



Гидрид натрия в минеральном масле (19 мг, 0,78 ммоль) добавляли к смеси 8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2-диметил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она (180 мг, 0,52 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) при 0 °C. Реакцию перемешивали в течение 20 мин и добавляли метилйодид (39мкл, 0,62 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. при кт. Реакцию гасили MeOH и распределяли между водой и этилацетатом. Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали для получения неочищенного 8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде пены (280 мг, 96%). ЖХМС рассчитано для $C_{13}H_{17}BrNO_4S$ $(M+H)^+$: m/z=362,0, 364,0; найдено:362,0, 364,0.

Стадия 3. 6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



8-бром-6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (200 мг, 0,6 ммоль) и 6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-он (280 мг, 0,66 ммоль) растворили в 1,4-диоксане (30 мл) с фторидом цезия (200 мг, 2 ммоль) в воде (10 мл) и дегазировали азотом. Добавляли катализатор 4-(ди-*трет*-бутилфосфино)-*N,N*-диметиланилиндихлорпалладий (2:1) (100 мг, 0,2 ммоль), дегазировали N_2 и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение

2 ч. Реакцию охлаждали до кт, разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным раствором хлорида натрия и сушили над $MgSO_4$, затем фильтровали и упаривали для получения неочищенного вещества. Продукт очищалис помощью КФХ на силикагеле, элюируя градиентом гексан:этилацетат для получения 6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в виде твердого аморфного вещества (200 мг, 60%). ЖХМС рассчитано для $C_{28}H_{30}N_3O_7S_2$ $(M+H)^+$: m/z=584,1; найдено:584,2.

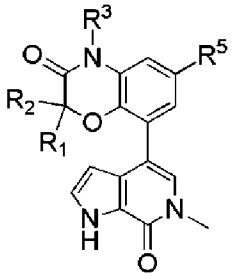
Стадия 4. 6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он

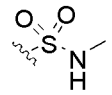
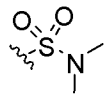
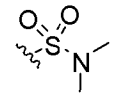
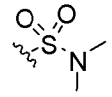
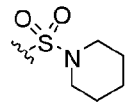
1,0 М гидроксид натрия в воде (1 мл, 1 ммоль) добавляли к полученному раствору 6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-{6-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил}-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она в этаноле (4 мл). Реакцию перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до кт и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, без выделения продукта реакции с применением колонки C-18, элюируя с градиентом вода:ацетонитрил, забуференным до pH 10 для получения указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (110 мг, 50%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 7,58 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, *J*=2,6 Гц, 2H), 6,13 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,34 (кв, *J*=7,4 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,14 (т, *J*=7,3 Гц, 3H). ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_5S$ $(M+H)^+$: m/z=430,1; найдено:430,1.

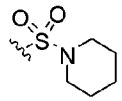
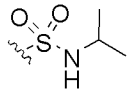
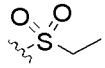
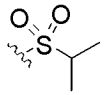
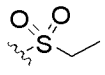
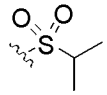
Примеры 68-83.

Соединения Примеров 68-83 и экспериментальные процедуры, используемые для их подготовки, изложены в Таблица 11 ниже.

Таблица 11



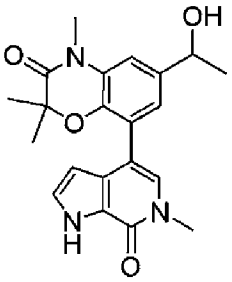
Пр. №	Название	R^1	R^2	R^3	R^5	Способ синтеза
68	2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид	*изо*-проп	H	H		Пр. № 67
69	N,N,2,2,4-пентаметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. №. 67, 8
70	N,N,2,2-тетраметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 67
71	2-изопропил-N,N,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид	*i*-проп	H	CH_3-		Пр. №. 67, 8
72	2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(пиперидин-1-илсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 67

73	2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(пиперидин-1-илсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. №. 67, 8
74	N-изопропил-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-сульфонамид	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 67
75	2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. № 75
76	6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. № 76
77	6-(изопропилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. №. 51, 8
78	6-(этилсульфонил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 51
79	6-(изопропилсульфонил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 51

80	6-ацетил-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H		Пр. № 9
81	6-(1-гидроксиэтил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	H		Пр. №. 80, 50
82	6-ацетил-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. №. 9, 8
83	6-(1-гидроксиэтил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он	CH_3-	CH_3-	CH_3-		Пр. №. 82, 50

Пример 83A. 6-(1-гидроксиэтил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 1)

Пример 83B. 6-(1-гидроксиэтил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (Энантиомер 2)



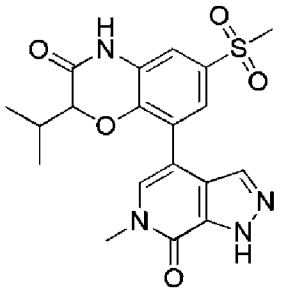
Энантиомеры соединения Примера 83 разделяли с помощью препаративной хиральной колоночной хроматографии используя следующие условия: Колонка: phenomenex Lux Cellulose C-2, 5 мкм, 21, 2×250 мм; Подвижная фаза: 60% EtOH/Смесь изомеров гексана, градиентное состояние: изократическое при 18 мл/мин,

Загрузка: 9,0 мг в 900 мкл, время удержания: 11 мин. время удерживания пика: 6,4 и 8,5 мин.

Пример 83A, Пик 1 (6,4 мин. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=382,1; найдено: 382,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 7,22 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,08 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,77-4,60 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,27 (с, 6H).

Пример 83B, Пик 2 (8,5 мин. ЖХМС рассчитано для $C_{21}H_{24}N_3O_4$ $(M+H)^+$: m/z=382,1; найдено: 382,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 7,22 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,08 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,77-4,60 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,27 (с, 6H).

Пример 84. 2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он



Соединение Примера 84 синтезировали в соответствии с экспериментальной процедуре, аналогичной той, что используется для синтеза Соединений Примеров 44 и 26 с получением указанного в заголовке соединения в виде белого аморфного твердого вещества (12 мг, 20%). ЖХ-МС найдено$(M+H)^+$=417,1. ^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,06 (с, 1H), 7,86 (уш. с, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (уш. с, 1H), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,71 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 1H), 0,78 (д, J=6,7 Гц, 3H), 0,72 (д, J=6,9 Гц, 3H).

Аналитические данные

Данные ЯМР ^{1}H (спектрометр Varian Inova 500, спектрометр Mercury 400 или спектрометр Varian (или Mercury) 300) и масс-

спектральные данные ЖХМС (МС) в случае соединений Примеров 2-4, 13-16, 23-24, 33-34, 40-41, 45-49, 52-56, 59-62, 65-66 и 68-83 приведены ниже в Таблице 12.

Таблица 12

Пр. №	МС $[M+H]^+$	Спектр ЯМР ^1H
2	338,1	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1H), 10,69 (с, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,08-6,92 (м, 2H), 6,91-6,81 (м, 1H), 6,17 (уш. с, 1H), 4,39 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 2,21 (дд, J=11,3, 6,4 Гц, 1H), 0,81 (дд, J=7,7 Гц, 6H).
3	310,0	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,06-6,95 (м, 2H), 6,94-6,86 (м, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,68 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,31 (д, J=6,7 Гц, 3H).
4	324,1	^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,98 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 7,26 (т, J=2,6 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,06-6,96 (м, 2H), 6,90 (кв, J=4,7, 4,1 Гц, 1H), 6,20-6,11 (м, 1H), 4,50 (дд, J=8,0, 4,2 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,88-1,75 (м, 1H), 1,72-1,60 (м, 1H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H).
13	425,2	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,03 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,37-7,13 (м, 3H), 6,65 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,26-6,12 (м, 1H), 4,61-4,37 (м, 2H), 4,35 (д, J=5,0 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 2,16 (дд, J=12,0, 6,7 Гц, 1H), 0,81 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,7 Гц, 3H).
14	508,2	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 7,28 (дд, J=6,1, 3,3 Гц, 2H), 6,66 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,08-4,90 (м, 1H), 4,86-4,67 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,27-4,12 (м, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,54 (с, 3H), 3,51-3,38 (м, 4H), 3,21-3,06 (м, 1H), 3,06-2,91 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,20-2,04 (м, 1H), 0,81 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,74 (д, J=6,6 Гц, 3H).
15	459,2	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 8,71 (д, J=6,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,29 (д, J=4,3 Гц, 2H), 6,67 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,49-5,22 (м, 2H), 4,58 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H), 3,55 (с, 3H), 2,35-2,15 (м, 1H), 0,82 (дд, J=6,9 Гц, 6H).
16	410,2	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 7,32-7,21 (м,

		2H), 6,76 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,66 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 6,19 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 4,64-4,49 (м, 1H), 4,15 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 3,53 (с, 3H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,47 (д, *J*=6,8 Гц, 6H), 0,78 (д, *J*=6,9 Гц, 3H), 0,71 (д, *J*=6,7 Гц, 3H).
23	366,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,69 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 6,93 (д, *J*=4,3 Гц, 2H), 6,21 (д, *J*=2,8 Гц, 1H), 6,12 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 3,64 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 0,88-0,73 (м, 1H), 0,28-0,14 (м, 1H), 0,12-0,03 (м, 1H), 0,03 - -0,06 (м, 2H).
24	402,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,93 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 4H), 7,13 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,49 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 6,46 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).
33	451,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 10,83 (с, 1H), 7,34-7,23 (м, 2H), 7,04 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,92 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,23-6,12 (м, 1H), 4,49 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,63-3,55 (м, 4H), 3,54 (с, 3H), 3,54-3,45 (м, 4H) 2,29-2,17 (м, 1H), 0,81 (дд, 6H).
34	409,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,04 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,27 (т, *J*=2,7 Гц, 1H), 7,03 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,91 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 6,17 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 4,49 (д, *J*=3,9 Гц, 1H), 3,54 (с, 3H), 2,96 (с, 6H), 2,29-2,17 (м, 1H), 0,87-0,75 (м, 6H).
40	409,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 10,68 (с, 1H), 8,33 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 7,27 (т, *J*=2,5 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,75 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,35 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 4,16 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 3,53 (с, 3H), 2,19 (дд, *J*=11,1, 6,8 Гц, 1H), 1,83 (с, 3H), 0,81 (дд, *J*=13,7, 6,8 Гц, 6H).
41	381,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 10,84 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,55 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 6,18 (т, *J*=2,2 Гц, 1H), 4,48 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 2,28-2,13 (м, 1H), 0,79 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).
45	402,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 10,97 (уш. с, 1H), 7,55 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,17 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).
46	450,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 11,29 (уш. с, 1H), 7,49 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, *J*=2,1 Гц, 1H),

		7,32-7,21 (м, 5Н), 7,20-7,10 (м, 2Н), 6,00 (с, 1Н), 5,87 (с, 1Н), 3,44 (с, 3Н), 3,17 (с, 3Н).
47	430,1	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1Н), 7,58 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,15 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,59 (д, J=4,2 Гц, 1Н), 3,51 (с, 3Н), 3,34 (с, 3Н), 3,23 (с, 3Н), 2,25-2,13 (м, 1Н), 0,73 (дд, J=6,7, 4,8 Гц, 6Н).
48	418,1	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1Н), 11,03 (с, 1Н), 7,55 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,44-7,35 (м, 2Н), 7,30 (т, J=2,7 Гц, 1Н), 6,20 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,82 (дд, J=9,3, 3,4 Гц, 1Н), 4,51 (т, J=5,3 Гц, 1Н), 3,56 (с, 3Н), 3,36-3,28 (м, 2Н), 3,21 (с, 3Н), 2,12-1,95 (м, 1Н), 1,87-1,70 (м, 1Н).
49	380,1	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,01 (с, 1Н), 10,84 (с, 1Н), 7,61 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,28 (с, 1Н), 7,23 (т, J=2,6 Гц, 1Н), 6,15 (с, 0Н), 4,51 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 3,50 (с, 3Н), 2,47 (с, 3Н), 2,24-2,09 (м, 1Н), 0,75 (дд, J=6,8, 3,1 Гц, 6Н).
52	444,1	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1Н), 10,92 (с, 1Н), 7,36 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,24 (дд, J=5,0, 2,5 Гц, 2Н), 6,12 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,54 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 3,50 (с, 3Н), 3,39-3,29 (м, 1Н), 2,27-2,14 (м, 1Н), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 6Н), 0,76 (дд, J=6,8, 4,4 Гц, 6Н).
53	470,2	
54	444,2	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,06 (с, 1Н), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,33 (с, 1Н), 7,24 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 6,14 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 4,56 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 4,08-3,90 (м, 2Н), 3,50 (с, 3Н), 3,24 (с, 3Н), 2,24-2,08 (м, 1Н), 1,15 (т, J=6,9 Гц, 3Н), 0,72 (дд, J=6,8 Гц, 6Н).
55	444,2	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1Н), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 7,30 (с, 1Н), 6,17 (с, 1Н), 4,65 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 3,55 (с, 3Н), 3,38 (с, 3Н), 3,36-3,31 (м, 1Н), 2,34-2,17 (м, 1Н), 1,14 (т, J=7,3 Гц, 3Н), 0,79 (дд, J=6,5 Гц, 6Н).
56	458,2	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1Н), 7,50 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 6,10 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 4,60 (д, J=4,1 Гц, 1Н), 3,50 (с, 3Н), 3,49-3,43 (м, 1Н), 3,33 (с, 3Н), 2,28-2,17 (м, 1Н), 1,15 (д, J=6,8 Гц, 6Н), 0,75 (дд, J=7,3 Гц, 6Н).
59	427,1	^{1}Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,07 (с, 1Н), 10,59 (с, 1Н),

		7,26-7,18 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,06 (с, 3H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,65-1,44 (м, 6H).
60	415,1	
61	415,1	
62	413,1	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 10,59 (с, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,02 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 2,43 (т, J=9,4 Гц, 2H), 2,15 (кв, J=9,9 Гц, 2H), 1,81-1,69 (м, 1H), 1,66-1,54 (м, 1H).
65	401,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,78 (с, 1H), 7,49 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,39 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,18 (с, 3H), 1,26-1,18 (м, 2H), 1,06-0,97 (м, 2H).
66	415,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,77 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 1,27-1,19 (м, 2H), 1,08-0,99 (м, 2H).
68	431,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,29 (с, 2H), 7,25 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,18-6,08 (м, 1H), 4,4-4,3(м, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,22-2,09 (м, 1H), 0,76 (дд, J=9,1, 7,0 Гц, 6H).
69	445,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 7,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 6,11 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,38 (с, 3H), 2,66 (с, 6H), 1,39 (с, 6H).
70	431,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 10,93 (с, 1H), 7,33-7,29 (м, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,13 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 2,63 (с, 6H), 1,39 (с, 6H).
71	459,1	
72	471,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,05 (с, 1H), 7,24 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,07 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 2,84 (уш. с, 4H), 1,54-1,30 (м, 6H), 1,27 (с, 6H).
73	485,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 7,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,8 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,05 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,51 (с, 3H), 3,33 (с, 3H), 2,89 (уш. с, 4H), 1,55-1,36 (м, 6H), 1,34 (с, 6H).
74	445,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 7,30 (с, 1H), 7,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,19 (с, 2H), 6,08 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,22-3,14 (м, 1H), 1,28 (с, 6H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 6H).

75	416,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 7,63 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,59 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,7 Гц, 2H), 6,15 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).
76	430,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,12 (с, 1H), 7,58 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,30 (д, J=2,6 Гц, 2H), 6,13 (д, J=2,1 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 3,34 (кв, J=7,4 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H), 1,14 (т, J=7,3 Гц, 3H).
77	444,2	^{1}H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,11 (с, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 6,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,40 (с, 6H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 6H).
78	416,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,13 (с, 1H), 11,01 (с, 1H), 7,48 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 6,15 (с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,27 (кв, J=7,3 Гц, 1H), 1,39 (с, 6H), 1,13 (т, J=7,3 Гц, 3H).
79	430,1	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,10 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,32-7,23 (м, 3H), 6,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 1,37 (с, 6H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 6H).
80	366,2	
81	368,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,02 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,27 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 6,97 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,20-6,09 (м, 1H), 5,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,73-4,56 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,38-1,25 (м, 9H).
82	380,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 12,08 (с, 1H), 7,75 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 6,14 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,39 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).
83	382,2	^{1}H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d_6) δ 11,99 (с, 1H), 7,22 (т, J=2,7 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,04 (с, 2H), 6,08 (т, J=2,3 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,77-4,60 (м, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,27 (с, 6H).

Пример A1: Анализ BRD4 AlphaScreen™

Анализ BRD4 AlphaScreen™

Анализы BRD4-BD1 и BRD4-BD2 осуществляли на белом 384-луночном полистирольном планшете в конечном объеме 40 мкл в случае BD1 и 60 мкл в случае BD2. Ингибиторы сначала серийно разбавляли в ДМСО и добавляли в лунки планшета перед

добавлением других компонентов реакции. Итоговая концентрация DMSO в анализе составляла 1,25% (BD1) и 0,83% (BD2). Анализы осуществляли при комнатной температуре в буфере для анализа (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 0,01% BSA, 5 мМ DTT), содержит 50 нМ меченого биотином пептида тетраацетилированного гистона H4 (H4Ac4) и белка BRD4-BD1 или BRD4-BD2 при концентрации менее чем 1 нМ. Инкубирование в течение 75 мин, после добавления 20 мкл буфера для анализа, дополняли крупинками донора стрептавидина (PerkinElmer 6760002) и крупинками акцептора GSH (PerkinElmer-AL109C) в конечной концентрации 2-4 мкг/мл при пониженной освещенности. После герметизации планшета, планшет инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 75 мин перед считыванием на планшет-ридере PHERAstar FS (BMG Labtech). Определение IC_{50} осуществляли путем подгонки кривой процентной активности контроля по отношению к логарифму концентрации ингибитора с применением программного обеспечения GraphPad Prism 5,0.

Данные IC_{50} в случае соединений Примеров, как определено с помощью Анализа A1, представлены в Таблице 13 (символы столбцов:+относится к ≤ 100 нМ; ++ относится к >100 нМ и ≤ 1000 нМ; +++ относится к >1000 нМ и ≤ 10 000 нМ).

Таблица 13

Пр. №	BRD4-BD1 IC_{50} (нМ)	BRD4-BD2 IC_{50} (нМ)
1	+	+
2	+	+
3	++	+
4	++	+
5	++	+
6	+	+
7	+	+
8	++	+
9	+	+
9A	+	+
9B	+	+
10	+	+
11	++	++

12	++	+
13	++	+
14	++	+
15	+	+
16	++	+
17	++	+
18	++	+
19	++	+
20	+	+
21	++	+
22	++	+
23	+	+
24	+	+
24A	+	+
24B	+	+
25	+	+
26	+	+
27	+	+
28	++	+
29	+	+
30	+	+
31	+	+
32	++	+
33	+	+
34	+	+
35	+	+
35A	+	+
35B	+	+
36	+	+
37	+	+
38	++	+
39	+	+
40	+	+
41	+	+
42	+	+
42A	+	+
42B	+	+
43	++	+
44	+	+
44A	+	+
44B	+	+

45	+	+
46	+	+
47	+	+
47A	+	+
47B	+	+
48	+	+
49	+	+
50	+	+
51	+	+
52	+	+
53	+	+
54	+	+
55	+	+
56	+	+
57	+	+
58	+	+
59	+	+
60	+	+
61	+	+
62	+	+
63	+	+
64	+	+
65	+	+
66	+	+
67	+	+
68	+	+
69	+	+
70	+	+
71	+	+
72	+	+
73	+	+
74	+	+
75	+	+
76	+	+
77	+	+
78	+	+
79	+	+
80	+	+
81	+	+
82	+	+
83	+	+

83A	+	+
83B	+	+
84	+	+

Пример B1: Анализ жизнеспособности клетки KMS.12.BM

Клеточную линию KMS.12.BM (миелома человека) приобретали у JCRB (Осака, Япония) и поддерживали в RPMI с культуральной средой с 10% FBS. Для измерения цитотоксической активности соединений посредством количественного определения АТФ, клетки KMS.12.BM высевали в культуральную среду RPMI при 5000 клеток/лунку/на 100 мкл в 96-луночной полистирольной абсолютно черной тестплашке (Greiner-bio-one от VWR, Нью-Джерси), в, или вне, диапазона концентраций исследуемых соединений. Спустя 3 дня, 100 мл культурального средства Cell Titer-GLO Luminescent (Promega, Мэдисон, Висконсин) добавляли в каждую лунку в течение 10 мин при комнатной температуре, для того, чтобы стабилизировать люминесцентный сигнал. Это определяет количество жизнеспособных клеток в культуре, на основе количественного определения АТФ, которое сигнализирует о наличии метаболически активных клеток. Люминесценцию измеряли с помощью Top Count 384 (Packard Bioscience от Perkin Elmer, Бостон, Массачусетс). Ингибирование соединения определяли по отношению к клеткам, культивированным без лекарственного средства, а IC_{50} приведена как концентрация соединения, необходимая для гибели 50% клеток. Данные IC_{50} в случае соединений Примеров, как определено с помощью Анализа B1, представлены в Таблице 14 (символы столбцов:+относится к ≤ 1000 нМ; ++ относится к >1000 нМ и ≤ 10000 нМ; НД означает, что данные не доступны).

Таблица 14

Пр. №	KMS.12.BM IC_{50} (нМ)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+

7	+
8	+
9	+
9A	+
9B	+
10	+
11	НД
12	+
13	+
14	+
15	+
16	+
17	+
18	+
19	+
20	+
21	+
22	++
23	++
24	+
24A	+
24B	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
35A	+
35B	+
36	+
37	+
38	НД
39	НД
40	+
41	+

42	+
42A	+
42B	+
43	НД
44	+
44A	+
44B	+
45	+
46	+
47	+
47A	+
47B	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+

77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
83A	+
83B	+
84	+

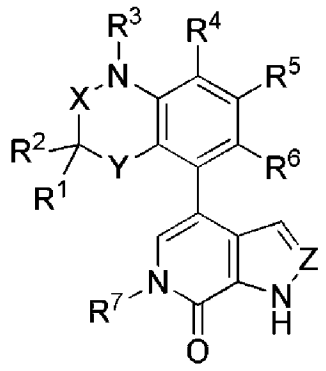
Пример C1: Анализ ELISA C-myc KMS.12.BM

Клеточную линию KMS.12.BM (миелома человека) приобретали у JCRB (Осака, Япония) и поддерживали в RPMI с культуральной средой с 10% FBS. Для измерения ингибирующей активности C-myc соединений, клетки KMS.12.BM высевали в культуральную среду RPMI при 75000 клеток/лунку/на 200 мкл в 96-луночной полистирольной тестплашке с плоским дном (Corning от VWR, Нью-Джерси), в, или вне, диапазона концентраций исследуемых соединений. Спустя 2 ч, клетки осаждали и лизировали с помощью Cell Extraction Buffer (BioSource, Карлсбад, Калифорния) в присутствии ингибиторов протеазы (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк и Sigma, Сент-Луис, Миссури). Очищенные лизаты исследовали с помощью коммерческого ELISA C-myc (Life Technologies, Гранд-Айленд, Нью-Йорк). Ингибирование соединения определяли по отношению к клеткам, культивированным без лекарственного средства, а IC_{50} приведена как концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% C-myc.

Различные модификации в соответствии с данным изобретением, в дополнение к тем, которые описаны в данном документе, будут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Подобные модификации также находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, процитированная в настоящем описании, включая все патенты, патентные заявки и публикации, включена в данный документе в качестве ссылки во всей своей полноте.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I):



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X представляет собой C=O или CR^8R^9;

Y представляет собой O, S, или NR^{10};

Z представляет собой CH или N;

R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, Cy^1, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу или 4-10-членную гетероциклоалкильную группу, каждую необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A;

R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, Cy, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил,

C_{2-4} алкинил, C_{1-4} галогеналкил, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, или $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^5 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{1-6} галогеналкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил и C_{2-6} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B;

R^6 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, CN или OH;

R^7 представляет собой H или C_{1-4} алкил;

R^8 и R^9 каждый независимо выбран из H, галогена, C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила;

R^{10} представляет собой H или C_{1-4} алкил;

каждый R^A независимо выбран из Cy^1, галогена, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый R^B независимо выбран из Cy^2, галогена, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый Cy независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^C;

каждый R^C независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10}

циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ и $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

каждый Cy^1 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^D;

каждый R^D независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил, каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ и $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

каждый Cy^2 независимо выбран из C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, и 4-10-членного

гетероциклоалкила, каждый из которых необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^E;

каждый R^E независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил и 4-10-членный гетероциклоалкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, CN, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ и $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

каждый R^{a1}, R^{b1}, R^{c1} и R^{d1} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c1} и R^{d1} вместе с атомом N, к которому они

присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a2}, R^{b2}, R^{c2} и R^{d2} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)-C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c2} и R^{d2} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или

3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил, каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} и R^{d3} независимо выбран из H и C_{1-4} алкила;

каждый R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} и R^{d4} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарила)-C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкила, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил-C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил-C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)-C_{1-4} алкил, и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C_{1-4} алкил каждый необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

или любой R^{c4} и R^{d4} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или

3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, C_{3-7} циклоалкила, 4-7-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-6-членного гетероарила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, причем указанный C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, 4-7-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил и 5-6-членный гетероарил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ и $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

каждый R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} и R^{d5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила, причем указанный C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси;

или любой R^{c5} и R^{d5} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из OH, CN, амино, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкилтио, C_{1-4} алкиламино, ди(C_{1-4} алкил)амино, C_{1-4} галогеналкила и C_{1-4} галогеналкокси; и

каждый R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} и R^{e5} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила и CN.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой C=O.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CR^8R^9.

4. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой O.

5. Соединение по любому из п.п. 1-3 или его

фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой NR^{10}.

6. Соединение по любому из п.п. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH.

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

9. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

10. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

11. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

12. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

13. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его

фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

14. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

15. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ и $C(=O)OR^{a2}$.

16. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H, метил, этил или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил) или -C(=O)OH.

17. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.

18. Соединение по любому из п.п. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H, галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} алкокси, CN или OH.

19. Соединение по любому из п.п. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой H.

20. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

21. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(морфолин-4-ил), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(изопропил), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(изопропил) или $-SO_2$-(пиперидин-1-ил).

22. Соединение по любому из п.п. 1-19 или его

фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

23. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H.

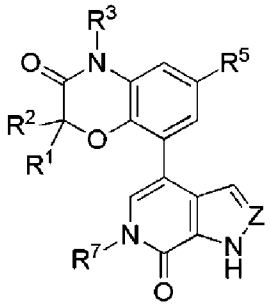
24. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил.

25. Соединение по любому из п.п. 1-23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой метил.

26. Соединение по любому из п.п. 1 и 3-25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^8 и R^9 каждый представляет собой H.

27. Соединение по любому из п.п. 1-3 и 5-26 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой H.

28. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIa:



IIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH.

30. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N.

31. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно

замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

32. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

33. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

34. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

35. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

36. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

37. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

38. Соединение по любому из п.п. 28-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

39. Соединение по любому из п.п. 28-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ и

$C(=O)OR^{a2}$.

40. Соединение по любому из п.п. 28-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H, метил, этил или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил), или $-C(=O)OH$.

41. Соединение по любому из п.п. 28-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.

42. Соединение по любому из п.п. 28-38 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой этил.

43. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

44. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(морфолин-4-ил), $-C(=O)CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(изопропил), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(изопропил) или $-SO_2$-(пиперидин-1-ил).

45. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

46. Соединение по любому из пп. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2CH_3$.

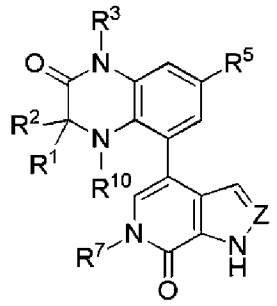
47. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2CH_2CH_3$.

48. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-C(=O)NH_2$.

49. Соединение по любому из п.п. 28-42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $-CH_2OCH_3$.

50. Соединение по любому из п.п. 28-49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой метил.

51. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIb:



IIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

52. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH.

53. Соединение по п. 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N.

54. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

55. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

56. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

57. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

58. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

59. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

60. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

61. Соединение по любому из п.п. 51-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

62. Соединение по любому из п.п. 51-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил.

63. Соединение по любому из п.п. 51-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H или метил.

64. Соединение по любому из п.п. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H или $S(O)_2R^{b4}$.

65. Соединение по любому из п.п. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H или $-SO_2CH_3$.

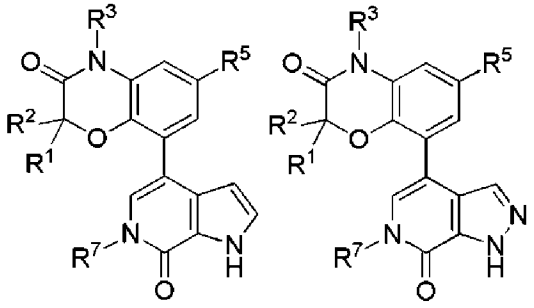
66. Соединение по любому из п.п. 51-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H

или $-SO_2CH_2CH_3$.

67. Соединение по любому из п.п. 51-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой метил.

68. Соединение по любому из п.п. 51-67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{10} представляет собой H.

69. Соединение по п. 1, имеющее Формулу IIIa или IIIb:



IIIa IIIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

70. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-6} алкила и Cy^1, причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^A;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из R^A.

71. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила и 4-10-членного гетероциклоалкила, причем указанный C_{6-10} арил необязательно замещен 1 или 2 атомами галогена, и при этом указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен OH;

или R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкильную группу.

72. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый независимо выбран из H, метила, этила, пропила, циклопропила, циклопентила, пиран-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, 2-хлор-4-фенила и 2-гидроксиэтила.

73. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

74. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

75. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой не представляет собой H.

76. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой C_{1-6} алкил.

77. Соединение по п. 69 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 каждый представляет собой метил.

78. Соединение по любому из п.п. 69-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H или C_{1-6} алкил необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из Cy, $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ и $C(=O)OR^{a2}$.

79. Соединение по любому из п.п. 69-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H, метил, этил или пропил, причем указанный метил необязательно замещен циклопропилом, пиридинилом, $-C(=O)NHCH_3$, -C(=O)NH(4-метилпиперазин-1-ил), или -C(=O)OH.

80. Соединение по любому из п.п. 69-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой метил.

81. Соединение по любому из п.п. 69-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, C_{1-6} алкил, Cy^2, CN, NO_2, OR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, или $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$; причем указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из R^B.

82. Соединение по любому из п.п. 69-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой H, 1-метил-1H-пиразол-4-ил, 2-фурил, CN, NO_2, метокси, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, -C(=O)-(морфолин-4-ил), $-C(=O)CH_3$,

$-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHSO_2(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHC(=O)CH_3$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-SO_2$-(изопропил), $-SO_2N(CH_3)_2$, $-SO_2NH(CH_3)$, $-SO_2$-NH(изопропил) или $-SO_2$-(пиперидин-1-ил).

83. Соединение по любому из п.п. 69-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2R^{b4}$.

84. Соединение по любому из п.п. 69-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2CH_3$.

85. Соединение по любому из п.п. 69-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой $S(O)_2CH_2CH_3$.

86. Соединение по п. 1, выбранное из:

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-этил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-пиридин-2-ил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он 2,2,2-трифторацетата;

2-циклопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-этил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-метокси-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-

пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]уксусной кислоты;

2-[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]-N-метилацетамида;

2-[2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-2,3-дигидро-4H-1,4-бензоксазин-4-ил]ацетамида;

2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-4-(пиридин-4-илметил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2,4-диизопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила;

2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбонитрила;

2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида;

2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-нитро-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

4-(2-изопропил-6-метокси-4-метил-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-8-ил)-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-c]пиридин-7-она;

2-циклопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-

c]пиридин-4-ил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-(2-хлор-4-фторфенил)-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-метокси-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-метокси-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она;

2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(морфолин-4-илкарбонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-N,N-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида;

2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(гидроксиметил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-(метоксиметил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(аминометил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

N-{[2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-

пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]метил}этансульфонамида;

N-{[2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-ил]метил}ацетамида;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2H-1,4-бензоксазин-6-карбоксамида;

2-циклопентил-6-метокси-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(2-фурил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2-фенил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-(2-гидроксиэтил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-ацетил-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(1-гидроксиэтил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(этилсульфонил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-(изопропилсульфонил)-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-

3(4H)-она;

4-(циклопропилметил)-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

4-этил-2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(этилсульфонил)-2-изопропил-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

2-изопропил-6-(изопропилсульфонил)-4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она;

3,3-диметил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклопентан-1,2'-хиноксалин]-3'-она;

(3S)-3-изопропил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

(3R)-3-изопропил-5-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-7-(метилсульфонил)-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-она;

8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[циклобутан-1,2'-хиноксалин]-3'-она;

4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4H)-она;

8'-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-6'-(метилсульфонил)-1',4'-дигидро-3'H-спиро[cyclohexane-

1,2'-хиноксалин]-3'-она;

8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-она;

4-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)спиро[1,4-бензоксазин-2,1'-циклопропан]-3(4Н)-она;

2-изопропил-N,N-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

2-изопропил-N-метил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

N,N,2,2,4-пентаметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

N,N,2,2-тетраметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

2-изопропил-N,N,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(пиперидин-1-илсульфонил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она;

2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(пиперидин-1-илсульфонил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она;

N-изопропил-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-3-оксо-3,4-дигидро-2Н-1,4-бензоксазин-6-сульфонамида;

2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2Н-1,4-бензоксазин-3(4Н)-она;

6-(этилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-4-ил)-2Н-1,4-бензоксазин-

3(4H)-она;

6-(изопропилсульфонил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(этилсульфонил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(изопропилсульфонил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-ацетил-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(1-гидроксиэтил)-2,2-диметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-ацетил-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

6-(1-гидроксиэтил)-2,2,4-триметил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-4-ил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она; и

2-изопропил-8-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пиразоло[3,4-c]пиридин-4-ил)-6-(метилсульфонил)-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-она;

или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеуказанных соединений.

87. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-86 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

88. Способ ингибирования белка BET, включающий контактирование соединения по любому из п.п. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли с указанным белком BET.

89. Способ лечения заболевания или состояния, которое связано с белком BET, включающий введение пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли.

90. Способ лечения пролиферативного расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли.

91. Способ по п. 90, отличающийся тем, что пролиферативное расстройство представляет собой рак.

92. Способ по п. 91, отличающийся тем, что рак представляет собой гематологический рак.

93. Способ по п. 91, отличающийся тем, что рак представляет собой аденокарциному, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, рак молочной железы, рак мозга, карциному, миелоидную саркому, рак шейки матки, колоректальный рак, рак пищевода, рак желудочно-кишечного тракта, мультиформную глиобластому, глиому, рак желчного пузыря, рак желудка, рак головы и шеи, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак кишечника, рак почки, рак гортани, лейкоз, рак легкого, лимфому, рак печени, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, мезотелиому, множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДККЛ), рак глаза, опухоль оптического нерва, рак полости рта, рак яичника, опухоль гипофиза, первичную лимфому центральной нервной системы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, рак глотки, рак почки, рак прямой кишки, саркому, рак кожи, опухоль спины, мелкоклеточный рак кишечника, рак желудка, Т-клеточную лейкемию, Т-клеточную лимфому, рак яичка, рак щитовидной железы, рак горла, мочеполовой рак, уротелиальную карциному, рак матки, вагинальный рак или опухоль Вильмса.

94. Способ по п. 91, отличающийся тем, что рак представляет собой множественную миелому, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) или диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДККЛ).

95. Способ по п. 90, отличающийся тем, что пролиферативное расстройство представляет собой отличающееся от рака пролиферативное расстройство.

96. Способ лечения аутоиммунного или воспалительного

заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из п.п. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли.

97. Способ по п. 96, отличающийся тем, что аутоиммунное или воспалительное заболевание выбрано из аллергии, аллергического ринита, артрита, астмы, хронической обструктивной болезни легких, дегенеративного заболевания суставов, дерматита, отторжения органов, экземы, гепатитов, воспалительного заболевания кишечника, рассеянного склероза, миастении, псориаза, сепсиса, септического синдрома, септического шока, системной красной волчанки, отторжения трансплантата ткани, диабета I типа.

98. Способ лечения вирусной инфекции, включающий введение пациенту, нуждающемуся в подобном лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-86 или его фармацевтически приемлемой соли.

99. Способ по п. 98, отличающийся тем, что вирусная инфекция представляет собой инфекцию аденовируса, вируса Эпштейна-Барра, вируса гепатита В, вируса гепатита С, вируса герпеса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы человека или поксвируса.

По доверенности