

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091327 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.14

(51) Int. Cl. C07D 491/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.18

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 62/607,528; 62/727,124; 62/779,283

(32) 2017.12.19; 2018.09.05; 2018.12.13

(33) US

(86) PCT/US2018/066158

(87) WO 2019/126121 2019.06.27

(71) Заявитель:
ТЕРНИНГ ПОИНТ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)

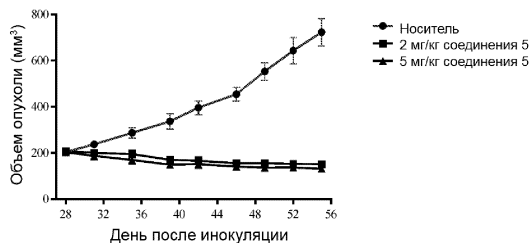
(72) Изобретатель:

Роджерс Эван В., Цуй Цзинжун Джин,
Чжай Даюн, Чжан Хань, Унг Джейн,
Дэн Вэй, Уиттен Джеффри (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Данное изобретение относится к определенным производным макроциклических соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их использования для лечения заболеваний, таких как рак.



A1

202091327

202091327

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563367EA/011

МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[001] В данной заявке испрашивается приоритет согласно раздела 35 § 119 (e) Кодекса США по предварительной заявке США № 62/607528, поданной 19 декабря 2017 г., предварительной заявке США № 62/727124, поданной 5 сентября 2018 г., и предварительной заявке США № 62/779283, поданной 13 декабря 2018 г., полное раскрытие которых включено в данный документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[002] Данное изобретение относится к определенным производным макроциклических соединений, содержащим их фармацевтическим композициям и способам их использования для лечения заболеваний, таких как рак.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

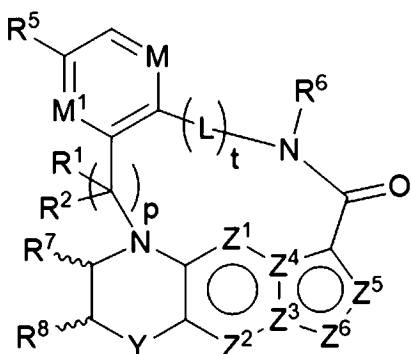
[003] Протеинкиназы регулируют различные функции в клетке, в том числе рост клеток, пролиферацию и выживание. Нарушение регуляции протеинкиназ часто является причиной многих солидных злокачественных новообразований (Manning G. et al. *Science*. 2002, 298, 1912-1934). Применение ингибиторов протеинкиназы приводит к существенной клинической пользе у пациентов с онкогенными нарушениями. Более тридцати ингибиторов протеинкиназы было одобрено для клинического лечения рака (Berndt N. et al. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2017, 39:126-132). RET представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая была впервые открыта в 1985 г. путем трансфекции клеток NIH3T3 ДНК лимфомы человека (Takahashi, M. et al. *Cell*. 1985, 42:581-588.). RET экспрессируется на самых высоких уровнях в раннем эмбриогенезе (во время которого она играет различные роли в разных тканях) и снижается до относительно низких уровней в нормальных тканях взрослого организма (Pachnis, V., et al. *Development* 1993, 119, 1005-1017). RET играет ключевую роль в развитии энтерической нервной системы и почек в процессе эмбриогенеза (Schuchardt, A. et al. *Nature* 1994, 367:380-383). Активация RET регулирует нисходящую передачу сигналов путей (RAS/MAPK/ERK, PI3K/AKT и JAK-STAT и т.д.), что приводит к клеточной пролиферации, миграции и дифференцировке (Mulligan, LM. *Nat Rev Cancer*. 2014, 14(3):173-86).

[004] Мутации усиления функции RET с конститутивной активацией были обнаружены в наследственных и спорадических опухолях, включая активацию точечных мутаций в белке RET полной длины или геномные перегруппировки, которые продуцируют химерные онкопротеины RET в цитозоль. Наследуемые онкогенные мутации *RET* обнаружены при множественных эндокринных неоплазиях 2 типа (MEN2), включая медуллярный рак щитовидной железы (MTC) и семейный MTC с более чем 80 патогенными вариантами, охватывающими установленные экзоны 5-16 *RET* (Mulligan, LM. *Nat Rev Cancer*. 2014, 14(3):173-86). Среди них M918T RET и A883F RET обнаруживаются в 40-65% случаев спорадического MTC. В спорадических опухолях была обнаружена соматическая

мутация, химерные слитые онкопротеины RET. Перестройки *RET* первоначально обнаружены при папиллярном раке щитовидной железы (PTC) (Grieco, M. et al. Cell. 1990, 23; 60 (4):557-63.). Полученные слитые транскрипты состояли из 3'-конца киназного домена RET и 5'-конца отдельных генов-партнеров (CCDC6, NCOA4, TRIM24, TRIM33, PRKAR1A, GOLGA5, KTN1, ERC1, MBD1 и TRIM27 и т.д.). Слияния RET идентифицируются приблизительно в 20-40% случаях PTC, а CCDC6-RET и NCOA4-RET являются наиболее часто идентифицируемыми слияниями RET при PTC (Drilon A, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Nov 14. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.175). Слияния гена RET также обнаруживаются примерно в 1-2% случаев немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) (Gainor JF, Shaw AT. Oncologist. 2013, 18(7):865-75), и более 50% слияний RET при НМКРЛ представляет собой KIF5B-RET, представляющий наиболее частую форму слияния RET. Однако ингибиторы RET имеют относительно низкие показатели ответа и короткую продолжительность лечения при лечении пациентов с НМКРЛ с гибридным геном KIF5B-RET в многочисленных клинических испытаниях (Drilon, A. Nat Rev Clin Oncol. 2017 Nov 14. doi:10.1038/nrclinonc. 2017.175). Сообщалось, что кинезиновые и киназные домены KIF5B-RET действуют вместе, образуя в результате микротрубочку и RAB-везикула-зависимый сигнальный центр передачи сигналов RET-SRC-EGFR-FGFR (Das TK and Cagan RL Cell Rep. 2017, 20(10):2368-2383). Ингибирование киназы SRC будет давать возможность остановить рекрутинг нескольких РТК через N-конец слитого белка KIF5B-RET и онкогенную передачу сигналов для повышения терапевтической эффективности ингибиторов RET. Кроме того, тирозинкиназы семейства Src регулируют клеточную пролиферацию при МТС *in vitro* и опосредуют сигналы роста, усиливая синтез ДНК и уменьшая апоптоз (Liu Z, et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004, 89, 3503-3509). Таким образом, двойной ингибитор RET и SRC представляет собой весьма желательное терапевтическое вмешательство, чтобы максимально повлиять на аномальную передачу сигнала RET при раковых заболеваниях.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[005] В одном аспекте изобретение относится к соединению формулы I



I

[006] где

[007] L независимо представляет собой -C(R¹)(R²)- или X;

[008] X представляет собой -O-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

[009] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4-6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[010] M представляет собой CR^3 или N;

[011] M^1 представляет собой CR^4 ;

[012] каждый R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, или R^4 и R^5 , взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют C_5 - C_8 циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[013] R^6 представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле,

C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[014] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[015] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

[016] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e или -P(O)₂OR^e;

[017] каждый R^a, R^b, R^c, R^d, R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила, 5-7-членного гетероарила;

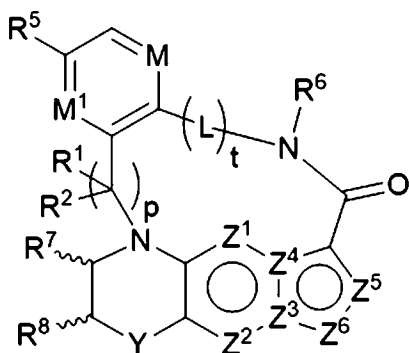
[018] каждый из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой N, NH, C или CH;

[019] p равен 1, 2, 3 или 4; и

[020] t равен 1, 2, 3, 4 или 5;

[021] или его фармацевтически приемлемой соли.

[022] В другом аспекте изобретение относится к соединению формулы I



I

[023] где

[024] L независимо представляет собой $-C(R^1)(R^2)-$ или X;[025] X представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂;

[026] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^aR^b$, $-S(O)_2NR^aR^b$, $-OS(O)NR^aR^b$, $-OS(O)_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^aR^b$, $-NR^aS(O)_2NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-PR^aR^b$, $-P(O)R^aR^b$, $-P(O)_2R^aR^b$, $-P(O)NR^aR^b$, $-P(O)_2NR^aR^b$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4-6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, C₃-C₆ циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[027] M представляет собой CR³ или N;[028] M¹ представляет собой CR⁴;

[029] каждый R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, или R^4 и R^5 , взятые вместе с кольцом, к

которому они присоединены, образуют C₅-C₈ циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C₅-C₈ циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[030] R⁶ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₃-C₆ циклоалкилом или 5-7-членным гетероциклоалкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[031] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[032] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

[033] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f,

$-\text{NR}^e\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f$, $-\text{PR}^f$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^f$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^f$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^f$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^e$ или $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^e$;

[034] каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-7-членного гетероарила;

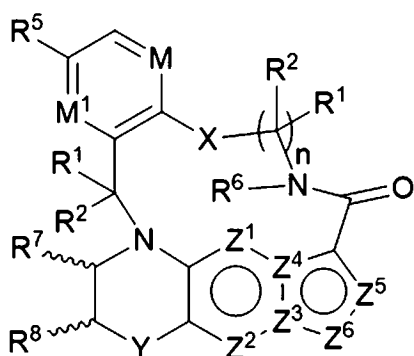
[035] каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой N, NH, C или CH;

[036] p равен 1, 2, 3 или 4; и

[037] t равен 1, 2, 3, 4 или 5;

[038] или его фармацевтически приемлемой соли.

[039] В другом аспекте изобретение относится к соединению, или его фармацевтически приемлемой соли, имеющему формулу II



II

[040] где

[041] M представляет собой CR^3 или N;

[042] M^1 представляет собой CR^4 ;

[043] X представляет собой O, S, $\text{S}(\text{O})$ или $\text{S}(\text{O})_2$;

[044] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$; причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NH}_2$, $-\text{OS}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{S}(\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилом, $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{S}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{NHS}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})\text{S}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$

алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

[045] R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃;

[046] R⁶ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[047] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ алкилом, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом, -CN или -NO₂;

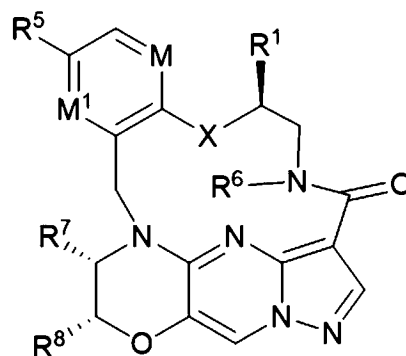
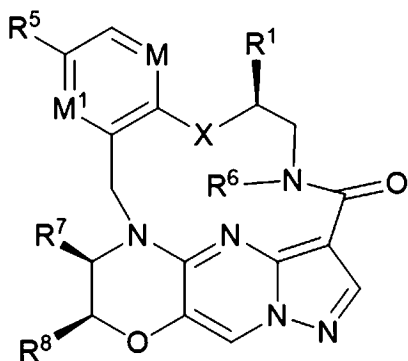
[048] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

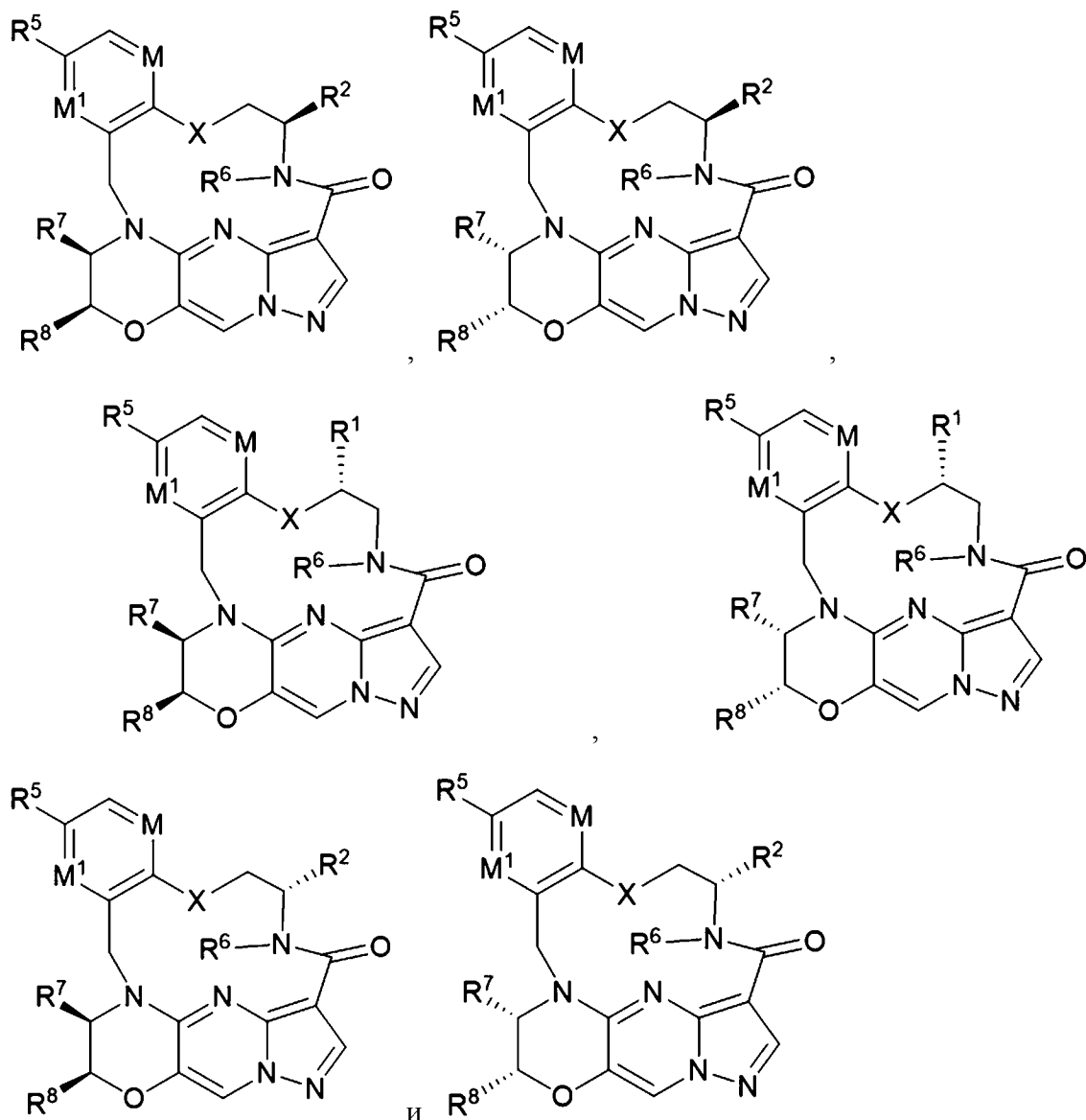
[049] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле необязательно замещен галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OC₁-C₆ алкилом или -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом;

[050] каждый из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой N, NH, S или CH; и

[051] n равен 2 или 3.

[052] В другом аспекте изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из





[053] где

[054] М представляет собой CR^3 или N;

[055] M^1 представляет собой CR^4 ;

[056] X представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂;

[057] R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом,

-NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

[058] R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃;

[059] R⁶ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[060] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -

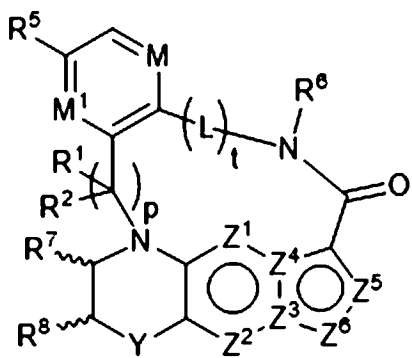
C(O)OC_{1-6} алкилом, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)NH}_2$, $-\text{P(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{P(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{P(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{P(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)OH}$, $-\text{P(O)OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{P(O)}_2\text{OH}$, $-\text{P(O)}_2\text{OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{CN}$ или $-\text{NO}_2$;

[061] Y представляет собой O, S, NR^9 или CR^9R^{10} ; и

[062] R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C_{1-6} алкил, причем каждый атом водорода в C_{1-6} алкиле необязательно замещен галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{OC(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{OC(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{OC(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{OC(O)NH}_2$, $-\text{OC(=N)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{OC(=N)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{OC(=N)NH}_2$, $-\text{OS(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{OS(O)}_2\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{OS(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{OS(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{OS(O)NH}_2$, $-\text{OS(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{OS(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{OS(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{S(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{S(O)}_2\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{S(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{S(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)NH}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NHC(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)OH}$, $-\text{NHC(O)OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NHC(O)OH}$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{C(O)NH}_2$, $-\text{NHC(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NHC(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{NHC(O)NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NHS(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)}_2\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{NHS(O)}_2\text{C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)NH}_2$, $-\text{NHS(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NHS(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{NHS(O)NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})\text{S(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHS(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{NHS(O)}_2\text{NH}_2$, $-\text{C(O)C}_{1-6}$ алкилом, $-\text{C(O)OC}_{1-6}$ алкилом, $-\text{C(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{C(O)NH}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})$, $-\text{C(O)NH}_2$, $-\text{P}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}_2(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)}_2\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ алкил})_2$, $-\text{P(O)OC}_{1-6}$ алкилом или $-\text{P(O)}_2\text{OC}_{1-6}$ алкилом.

[063] Дополнительные варианты осуществления, признаки и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания и при практическом применении изобретения. Соединения по данному изобретению могут быть описаны как варианты осуществления в любом из следующих пронумерованных пунктов. Будет понятно, что любой из вариантов осуществления, описанных в данном документе, может использоваться в связи с любыми другими вариантами осуществления, описанными в данном документе, в той степени, в которой варианты осуществления не противоречат друг другу.

[064] 1. Соединение формулы I



I

[065] где

[066] L независимо представляет собой $-C(R^1)(R^2)-$ или X;[067] X представляет собой $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$ или $-S(O)_2-$;

[068] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^{aR^b}$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^{aR^b}$, $-S(O)_2NR^{aR^b}$, $-OS(O)NR^{aR^b}$, $-OS(O)_2NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)_2NR^{aR^b}$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^{aR^b}$, $-PR^{aR^b}$, $-P(O)R^{aR^b}$, $-P(O)_2R^{aR^b}$, $-P(O)NR^{aR^b}$, $-P(O)_2NR^{aR^b}$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4-6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^{cR^d}$, $-OC(=N)NR^{cR^d}$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^{cR^d}$, $-OS(O)_2NR^{cR^d}$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^{cR^d}$, $-S(O)_2NR^{cR^d}$, $-NR^{cR^d}$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^{cR^d}$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^{cR^d}$, $-NR^cS(O)_2NR^{cR^d}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{cR^d}$, $-PR^{cR^d}$, $-P(O)R^{cR^d}$, $-P(O)_2R^{cR^d}$, $-P(O)NR^{cR^d}$, $-P(O)_2NR^{cR^d}$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$ или $-NO_2$;

[069] M представляет собой CR^3 или N;[070] M^1 представляет собой CR^4 ;

[071] каждый R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^{cR^d}$, $-OC(=N)NR^{cR^d}$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^{cR^d}$, $-OS(O)_2NR^{cR^d}$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^{cR^d}$, $-S(O)_2NR^{cR^d}$, $-NR^{cR^d}$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^{cR^d}$, $-NR^cC(=N)NR^{cR^d}$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^{cR^d}$, $-NR^cS(O)_2NR^{cR^d}$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^{cR^d}$, $-C(=N)NR^{cR^d}$, $-PR^{cR^d}$, $-P(O)R^{cR^d}$, $-P(O)_2R^{cR^d}$, $-P(O)NR^{cR^d}$, $-P(O)_2NR^{cR^d}$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, или R^4 и R^5 , взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют C_5 - C_8 циклоалкил или 5-8-членный

гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C₅-C₈ циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[072] R⁶ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[073] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂;

[074] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

[075] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e или -P(O)₂OR^e;

[076] каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-7-членного гетероарила;

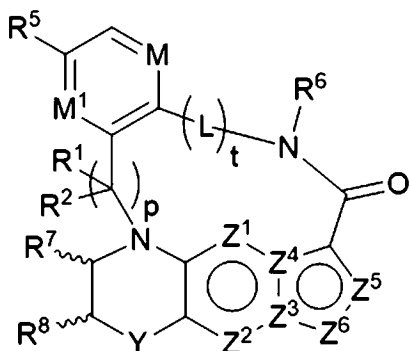
[077] каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой N, NH, C или CH;

[078] p равен 1, 2, 3 или 4; и

[079] t равен 1, 2, 3, 4 или 5;

[080] или его фармацевтически приемлемая соль.

[081] 1a. Соединение формулы I



I

[082] где

[083] L независимо представляет собой $-C(R^1)(R^2)-$ или X;

[084] X представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂;

[085] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^{aR^b}$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^{aR^b}$, $-S(O)_2NR^{aR^b}$, $-OS(O)NR^{aR^b}$, $-OS(O)_2NR^{aR^b}$, $-NR^{aR^b}$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)OR^b$, $-NR^aC(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)R^b$, $-NR^aS(O)_2R^b$, $-NR^aS(O)NR^{aR^b}$, $-NR^aS(O)_2NR^{aR^b}$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^{aR^b}$, $-PR^{aR^b}$, $-P(O)R^{aR^b}$, $-P(O)_2R^{aR^b}$, $-P(O)NR^{aR^b}$, $-P(O)_2NR^{aR^b}$, $-P(O)OR^a$, $-P(O)_2OR^a$, $-CN$ или $-NO_2$, или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4-6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_3 - C_6 циклоалкилом, 3-7-членным гетероциклоалкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^{eR^f}$, $-OC(=N)NR^{eR^f}$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^{eR^f}$, $-OS(O)_2NR^{eR^f}$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^{eR^f}$, $-S(O)_2NR^{eR^f}$, $-NR^{eR^f}$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^{eR^f}$, $-NR^eS(O)_2NR^{eR^f}$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^{eR^f}$, $-PR^{eR^f}$, $-P(O)R^{eR^f}$, $-P(O)_2R^{eR^f}$, $-P(O)NR^{eR^f}$, $-P(O)_2NR^{eR^f}$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[086] M представляет собой CR^3 или N;

[087] M^1 представляет собой CR^4 ;

[088] каждый R^3 , R^4 и R^5 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-OR^c$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-OC(=N)NR^cR^d$, $-OS(O)R^c$, $-OS(O)_2R^c$, $-OS(O)NR^cR^d$, $-OS(O)_2NR^cR^d$, $-SR^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)_2R^c$, $-S(O)NR^cR^d$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(=N)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)R^d$, $-NR^cS(O)_2R^d$, $-NR^cS(O)NR^cR^d$, $-NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-C(O)OR^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-C(=N)NR^cR^d$, $-PR^cR^d$, $-P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, или R^4 и R^5 , взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют C_5 - C_8 циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[089] R^6 представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_3 - C_6 циклоалкилом или 5-7-членным гетероциклоалкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[090] R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C_3 - C_7 циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

[091] Y представляет собой O, S, NR^9 или CR^9R^{10} ;

[092] R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$ или $-P(O)_2OR^e$;

[093] каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-7-членного гетероарила;

[094] каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой N, NH, C или CH;

[095] p равен 1, 2, 3 или 4; и

[096] t равен 1, 2, 3, 4 или 5;

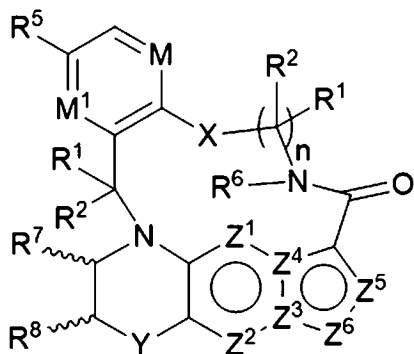
[097] или его фармацевтически приемлемая соль.

[098] 2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором p равен 1.

[099] 3. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором t равен 3.

[0100] 3a. Соединение по п. 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором t равен 3 или 4.

[0101] 4. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу II



II

[0102] где

[0103] M представляет собой CR^3 или N;

[0104] M^1 представляет собой CR^4 ;

[0105] X представляет собой O, S, $S(O)$ или $S(O)_2$;

[0106] каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, $-NH_2$, $-OC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(=N)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OH$, $-NHS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)NH_2$, $-NHS(O)_2NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-SC_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2NH_2$, $-OS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-P(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

[0107] R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C_1 - C_6 алкил, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкил, $-NHC_1$ - C_6 алкил, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$ или $-CF_3$;

[0108] R^6 представляет собой H, C_1 - C_6 алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, $-NH_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[0109] R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C_3 - C_7 циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)NH_2$, $-OC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(=N)NH_2$, $-OC(=N)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(=N)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)_2NH_2$, $-OS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-SH$, $-SC_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)NH_2$, $-S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил),

-S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ алкилом, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом, -CN или -NO₂;

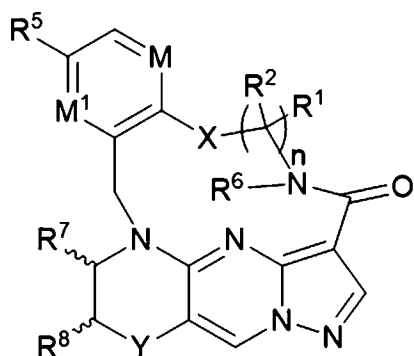
[0110] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

[0111] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле необязательно замещен галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OC₁-C₆ алкилом или -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом;

[0112] каждый из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой N, NH, C или CH; и

[0113] n равен 2 или 3.

[0114] 5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, имеющее формулу III



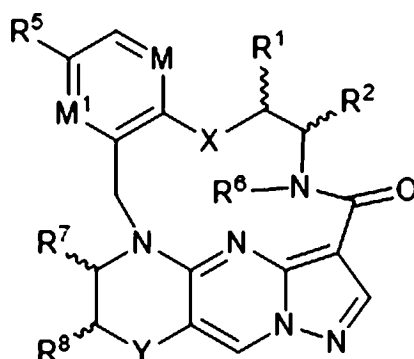
III

[0115] или его фармацевтически приемлемая соль.

[0116] 6. Соединение по п. 4 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n равен 2.

[0117] 6а. Соединение по п. 4 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором n равен 2 или 3.

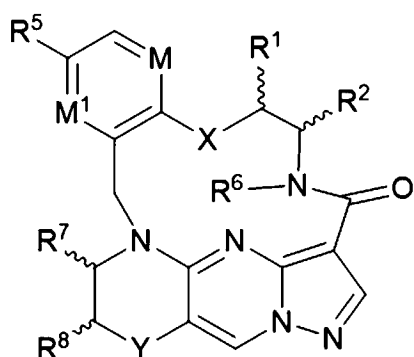
[0118] 7. Соединение по любому из предыдущих пунктов, имеющее формулу IV



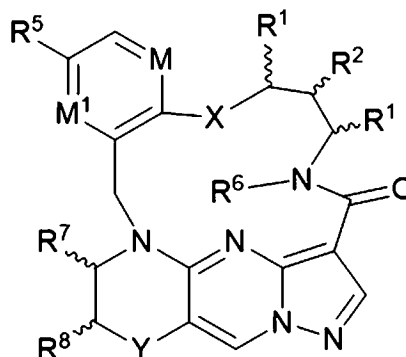
IV

[0119] или его фармацевтически приемлемая соль.

[0120] 7а. Соединение по любому из предыдущих пунктов, имеющее формулу IV или V



или



IV V

[0121] или его фармацевтически приемлемая соль.

[0122] 8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Y представляет собой O.

[0123] 9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором М представляет собой CR^3 .

[0124] 10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой Н, дейтерий, C_1 - C_6 алкил или галоген.

[0125] 11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^3 представляет собой Н или F.

[0126] 12. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором М представляет собой N.

[0127] 13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором M^1 представляет собой CR^4 .

[0128] 14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой Н, дейтерий, C_1 - C_6 алкил или галоген.

[0129] 15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^4 представляет собой Н или Cl.

[0130] 16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^5 представляет собой F.

[0131] 17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^2 представляет собой Н.

[0132] 17a. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один из R^2 представляет собой Н.

[0133] 18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой Н.

[0134] 18a. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один из R^1 представляет собой Н.

[0135] 19. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0136] 19a. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором по меньшей мере один из R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0137] 20. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой Н, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[0138] 20a. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^1 представляет собой Н, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой Н; или R^1 представляет собой Н или C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой Н; или R^1 представляет собой Н, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил; или R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, и R^2 представляет собой Н; или в котором один из R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, любой другой R^1 , если присутствует, представляет собой Н, и любой R^2 , если присутствует, представляет собой Н.

[0139] 21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 и R^8 объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁₋₆ алкилом, -OC₁₋₆ алкил(C₆₋₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁₋₆ алкилом, -OC(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁₋₆ алкилом, -OS(O)₂C₁₋₆ алкилом, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)C₁₋₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)OC₁₋₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁₋₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂C₁₋₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -NHS(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)S(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(O)C₁₋₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁₋₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁₋₆ алкил), -C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -SC₁₋₆ алкилом, -S(O)C₁₋₆ алкилом, -S(O)₂C₁₋₆ алкилом, -S(O)NH(C₁₋₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -S(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁₋₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁₋₆ алкил)₂, -P(O)(C₁₋₆ алкил)₂, C₃₋₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0140] 21a. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R^7 и R^8 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁₋₆ алкилом, -OC₁₋₆ алкил(C₆₋₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁₋₆ алкилом, -OC(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁₋₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁₋₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁₋₆ алкилом, -OS(O)₂C₁₋₆ алкилом, -NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)C₁₋₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHC(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)OC₁₋₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁₋₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁₋₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)C₁₋₆ алкилом, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂C₁₋₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁₋₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -NHS(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂NH(C₁₋₆ алкил), -N(C₁₋₆ алкил)S(O)N(C₁₋₆ алкил)₂, -N(C₁₋₆ алкил)S(O)₂N(C₁₋₆ алкил)₂, -C(O)C₁₋₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁₋₆ алкилом, -C(O)NH₂,

-C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

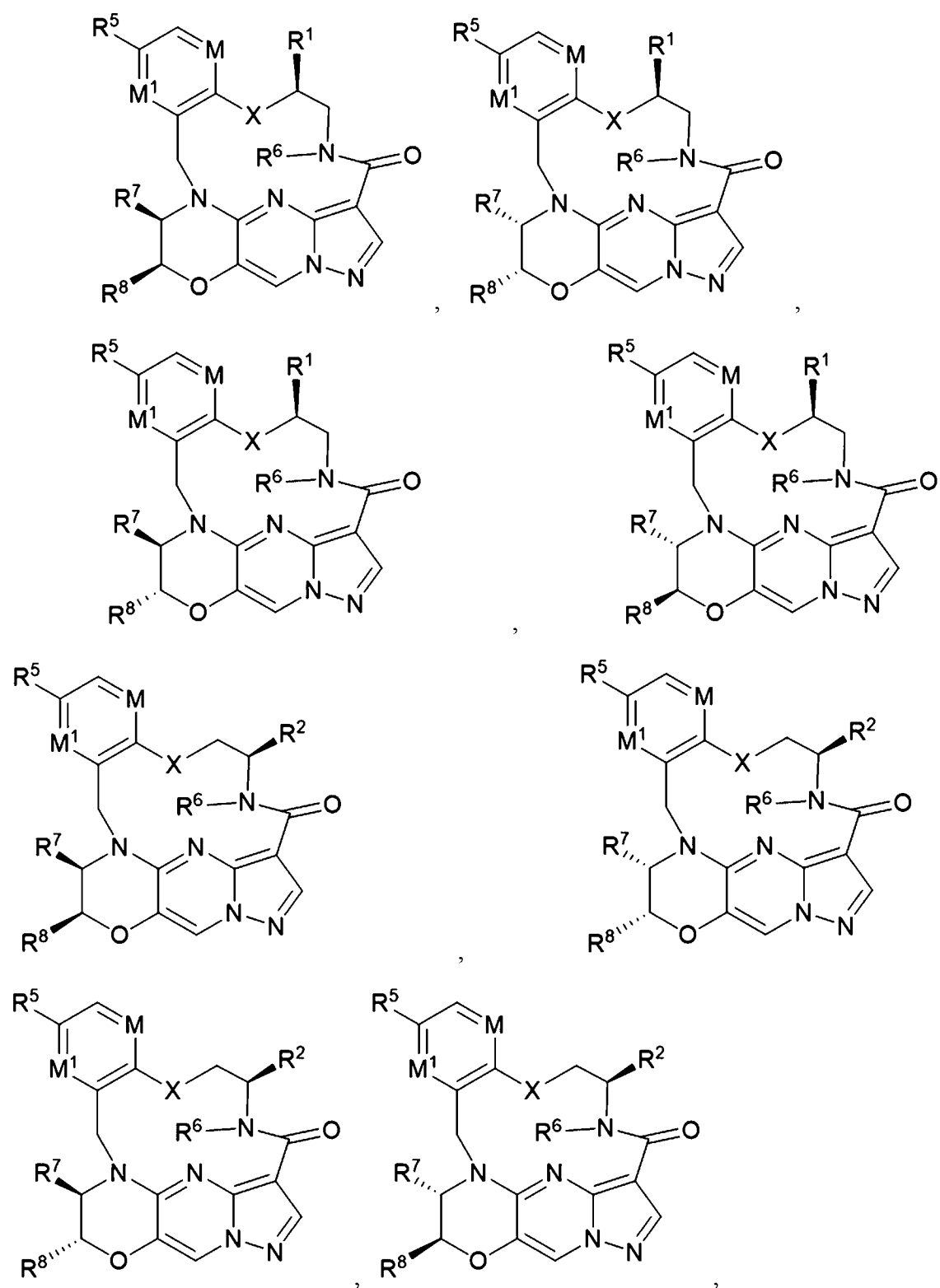
[0141] 22. Соединение по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем каждый атом водорода в 3-, 4-, 5- или 6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

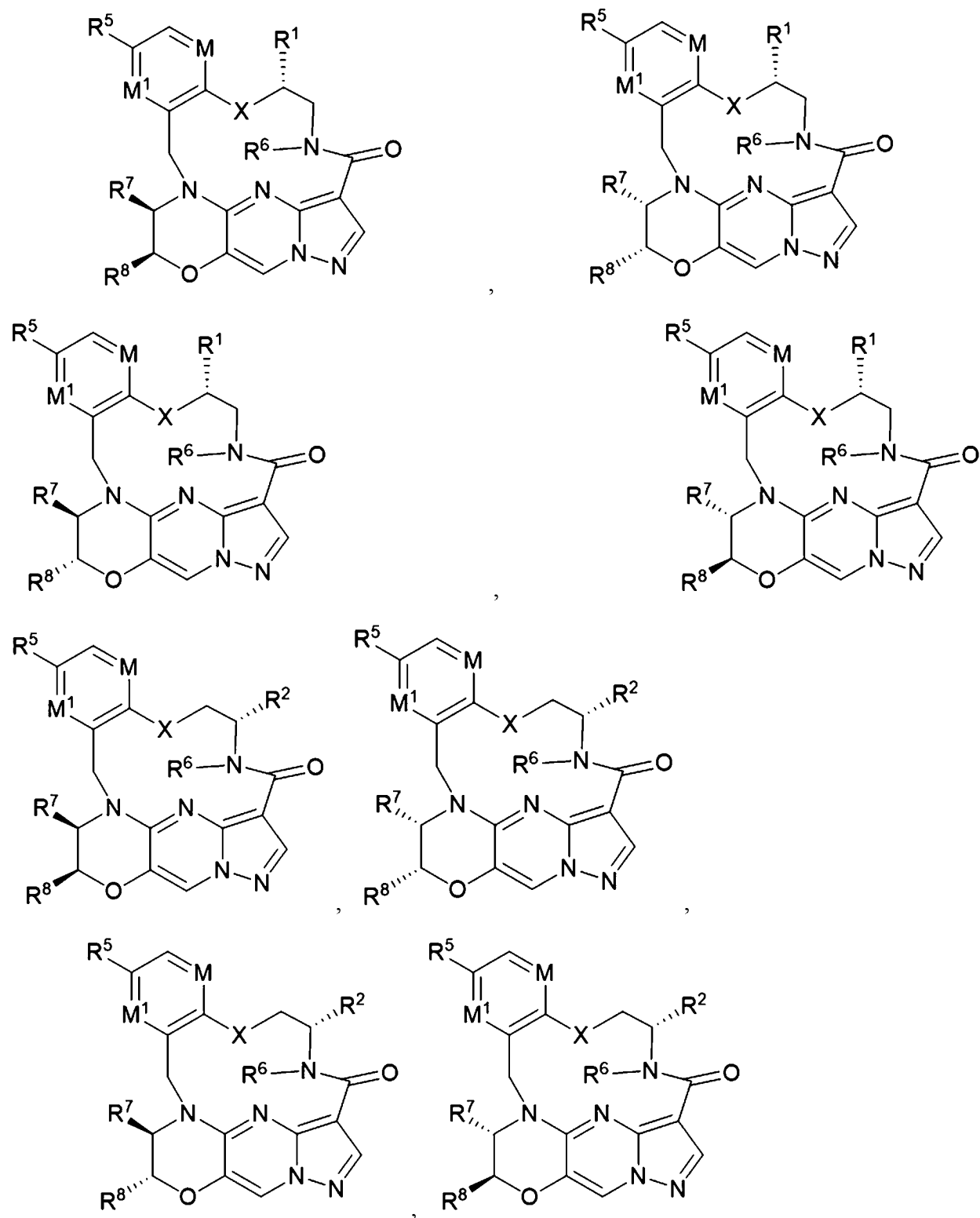
[0142] 23. Соединение по п. 22, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием тетрагидрофуранового кольца.

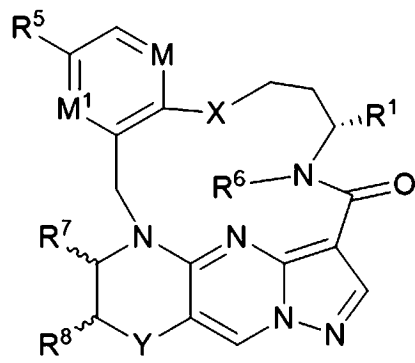
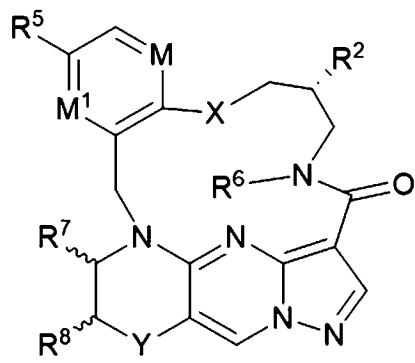
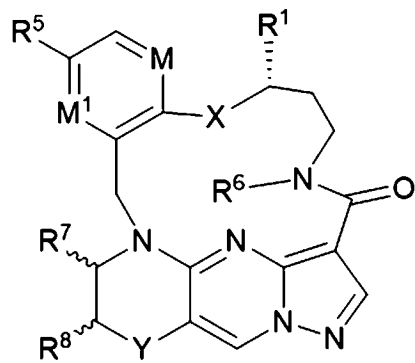
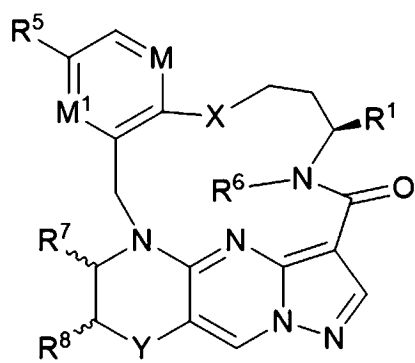
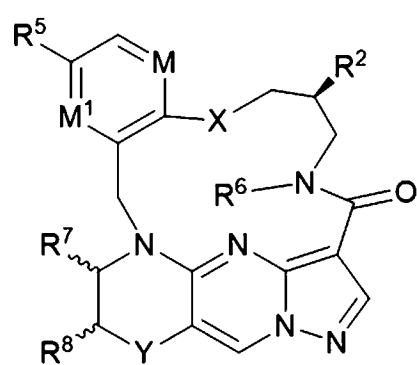
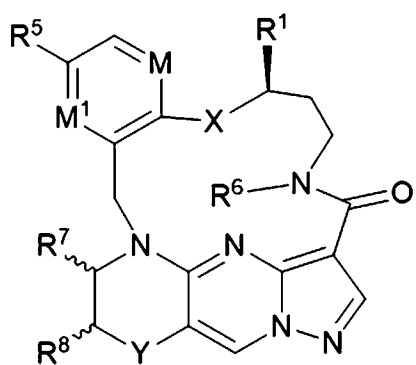
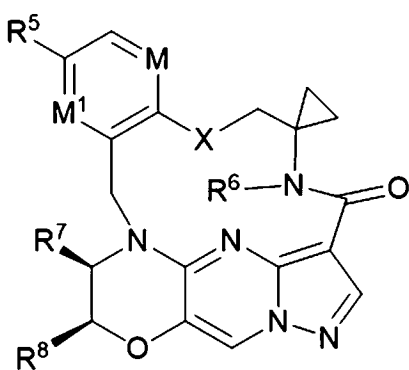
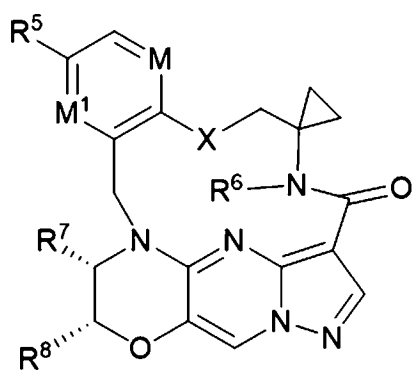
[0143] 24. Соединение по п. 21, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием цикlopentанового кольца.

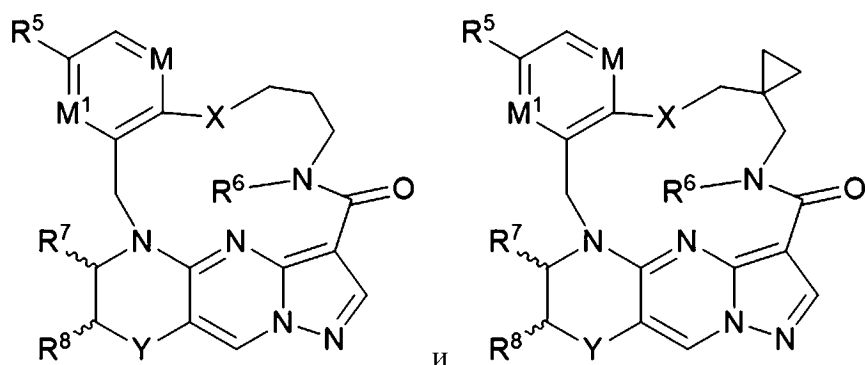
[0144] 24а. Соединение по п. 21 или 21а, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием циклобутанового кольца, цикlopentанового кольца или циклогексанового кольца.

[0145] 25. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из группы, состоящей из









[0146] где

[0147] М представляет собой CR^3 или N;

[0148] M^1 представляет собой CR^4 ;

[0149] X представляет собой O, S, S(O) или S(O)₂;

[0150] R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b; причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

[0151] R^3 , R^4 и R^5 , каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃;

[0152] R^6 представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-

C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

[0153] R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ алкилом, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом, -CN или -NO₂;

[0154] Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰, и

[0155] R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле необязательно замещен галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂,

-NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OC₁-C₆ алкилом или -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом.

[0156] 26. Соединение по п. 25, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором М представляет собой CR³.

[0157] 27. Соединение по п. 25 или 26, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R³ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген.

[0158] 28. Соединение по любому из пп. 25-27, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R³ представляет собой H или F.

[0159] 29. Соединение по п. 25, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором М представляет собой N.

[0160] 30. Соединение по любому из пп. 25-29, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором М¹ представляет собой CR⁴.

[0161] 31. Соединение по любому из пп. 25-30, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁴ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген.

[0162] 32. Соединение по любому из пп. 25-31, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁴ представляет собой H или Cl.

[0163] 33. Соединение по любому из пп. 25-32, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁵ представляет собой F.

[0164] 34. Соединение по любому из пп. 25-33, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² представляет собой H.

[0165] 35. Соединение по любому из пп. 25-34, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0166] 36. Соединение по любому из пп. 25-33, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² представляет собой C₁-C₆ алкил.

[0167] 36a. Соединение по любому из пп. 25-33, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R² представляет собой C₁-C₆ алкил или C₃-C₇ циклоалкил.

[0168] 37. Соединение по любому из пп. 25-36, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-

C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0169] 37a. Соединение по любому из пп. 25-36, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0170] 38. Соединение по любому из пп. 25-36, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного

гетероциклоалкила, причем каждый атом водорода в 3-, 4-, 5- или 6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

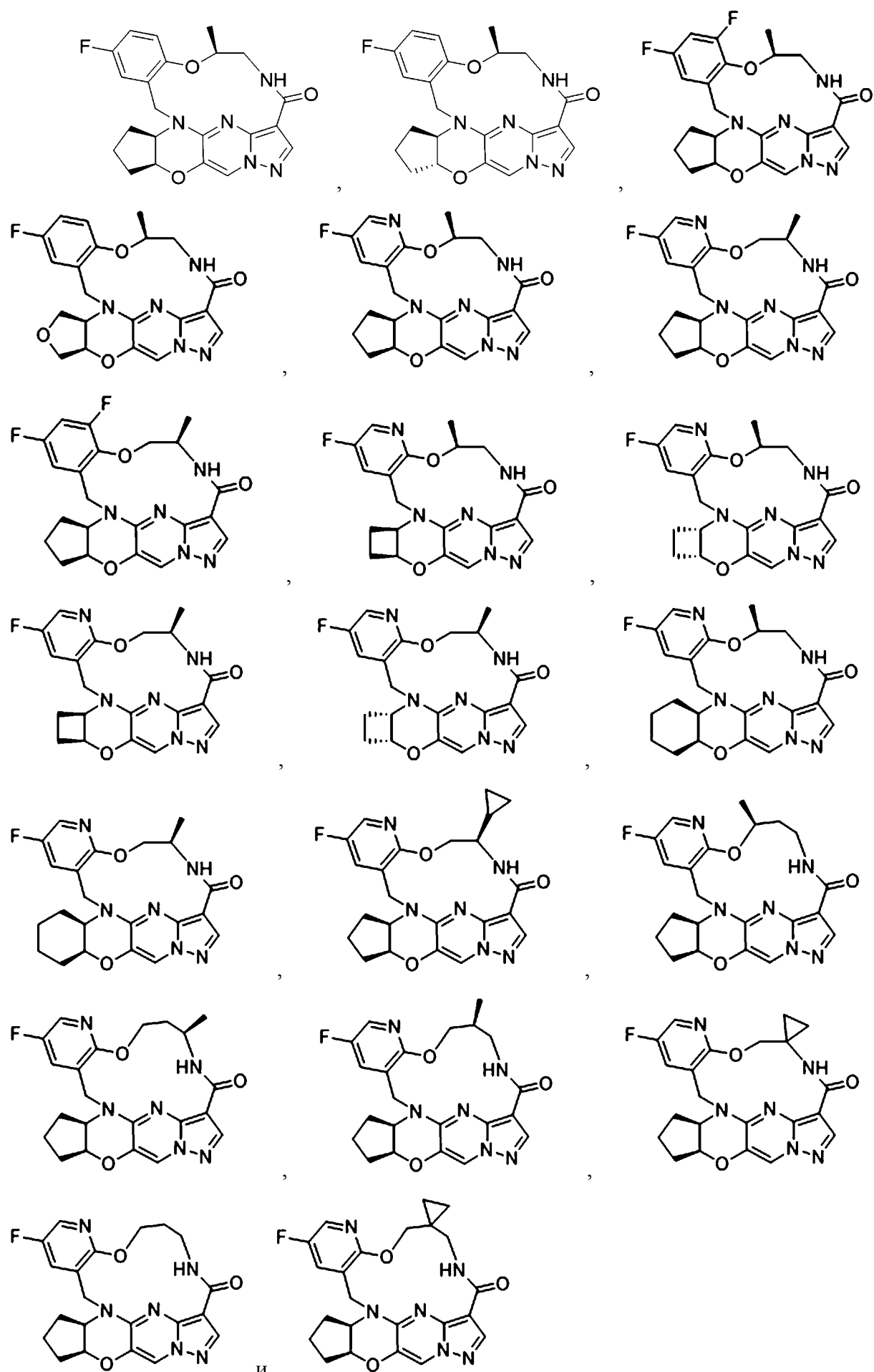
[0171] 39. Соединение по п. 38, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием тетрагидрофуранового кольца.

[0172] 40. Соединение по п. 37, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием цикlopентанового кольца.

[0173] 40а. Соединение по п. 37 или 37а, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором R⁷ и R⁸ объединены с образованием циклобутанового кольца, цикlopентанового кольца или циклогексанового кольца.

[0174] 41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, в котором X представляет собой O.

[0175] 42. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



[0176] или его фармацевтически приемлемая соль.

[0177] 43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно по меньшей мере один разбавитель, носитель или вспомогательное вещество.

[0178] 44. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0179] 45. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного препарата для лечения рака.

[0180] 46. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

[0181] 47. Способ ингибирования RET или SRC, включающий приведение клетки, содержащей одну или более таких киназ, в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли и/или с по меньшей мере одной фармацевтической композицией по данному изобретению, причем приведение в контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

[0182] 48. Соединение по любому из пунктов 1-42 для применения при лечении рака у пациента.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0183] Фиг. 1 иллюстрирует фармакодинамическую ингибирующую активность Соединения 5 в отношении RET в управляемых RET клетках, конкретно то, что Соединение 5 вызывало подавление аутофосфорилирования RET с IC50 примерно 0,3 нМ в ТТ.

[0184] Фиг. 2 иллюстрирует фармакодинамическую ингибирующую активность Соединения 5 в отношении RET в управляемых RET клетках, конкретно то, что Соединение 5 вызывало подавление аутофосфорилирования RET с IC50 примерно 1-3 нМ в Ba/F3 KIF5B-RET WT.

[0185] Фиг. 3 иллюстрирует фармакодинамическую ингибирующую активность Соединения 5 в отношении RET в управляемых RET клетках, конкретно то, что Соединение 5 вызывало подавление аутофосфорилирования RET с IC50 примерно 3-10 нМ в Ba/F3 KIF5B-RET G810R.

[0186] Фиг. 4А представляет собой диаграмму, которая показывает, что Соединение 5, введенное при 2 мг/кг два раза в сутки (BID) и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 27 дней, уменьшало размер опухоли у исследуемых мышей по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 2 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲).

[0187] Фиг. 4В представляет собой диаграмму, которая показывает % изменения массы тела для исследуемых мышей, которым вводили дозу 2 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 27 дней по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 2 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲).

[0188] Фиг. 5А представляет собой диаграмму, которая показывает влияние Соединения 5, введенного при 1 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 10 дней, на размер опухоли у исследуемых мышей по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (▲), 5 мг/кг (▼).

[0189] Фиг. 5В представляет собой диаграмму, которая показывает % изменения массы тела для исследуемых мышей, которым вводили дозу 1 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 10 дней по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (▲), 5 мг/кг (▼).

[0190] Фиг. 6А представляет собой диаграмму, которая показывает влияние Соединения 5, введенного при 1 мг/кг два раза в сутки, 5 мг/кг два раза в сутки и 10 мг/кг два раза в сутки в течение 14 дней, на размер опухоли у исследуемых мышей по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲), 10 мг/кг (▼).

[0191] Фиг. 6В представляет собой диаграмму, которая показывает % изменения массы тела для исследуемых мышей, которым вводили дозу 1 мг/кг два раза в сутки, 5 мг/кг два раза в сутки и 10 мг/кг два раза в сутки в течение 14 дней по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲), 10 мг/кг (▼).

[0192] Фиг. 7А представляет собой диаграмму, которая показывает влияние Соединения 5, введенного при 1 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 21 дней, на размер опухоли у исследуемых мышей по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲).

[0193] Фиг. 7В представляет собой диаграмму, которая показывает % изменения массы тела для исследуемых мышей, которым вводили дозу 1 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки в течение 21 дней по сравнению с нелеченными контрольными особями. Нелеченные контрольные особи (●), 1 мг/кг (■), 5 мг/кг (▲).

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0194] Прежде чем данное изобретение будет дополнительно описано, следует понимать, что это изобретение не ограничено конкретными описанными вариантами осуществления, поскольку они, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначена для ограничения, поскольку объем данного изобретения будет ограничиваться только прилагаемой формулой изобретения.

[0195] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится это изобретение. Все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, упомянутые в данном документе, включены посредством ссылки в полном объеме. Если определение, изложенное в этом разделе, противоречит или иным образом не согласуется с определением, изложенным в патенте, заявке или другой публикации, включенной в данный документ посредством ссылки, определение, изложенное в этом разделе, преобладает над определением, включенным в данный документ посредством ссылки.

[0196] При использовании в данном документе и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст четко не указывает иное. Кроме того, следует отметить, что формула изобретения может быть составлена таким образом, чтобы исключить любой необязательный элемент. Соответственно, это утверждение предназначено для использования в качестве предшествующей основы для использования такой исключительной терминологии, как «лишь», «только» и тому подобное, в связи с перечислением элементов формулы изобретения или использованием «отрицательного» ограничения.

[0197] При использовании в данном документе термины «включающий», «содержащий» и «состоящий из» используются в их открытом, неограничивающем смысле.

[0198] Чтобы обеспечить более краткое описание, некоторые количественные выражения, приведенные в данном документе, не уточнены термином «около». Понятно, что независимо от того, используется ли термин «около» в явном виде или нет, каждая величина, приведенная в данном документе, предназначена для обозначения фактического заданного значения, а также предназначена для обозначения приближения к такому заданному значению, которое было бы обоснованно выведено на основании обычных знаний в данной области техники, включая эквиваленты и приближения вследствие условий эксперимента и/или проведения измерений для такого заданного значения. Всякий раз, когда выход указывается в процентах, такой выход относится к массе вещества, для которого указан выход, относительно максимального количества того же вещества, которое может быть получено в конкретных стехиометрических условиях. Концентрации, которые приведены в процентах, относятся к массовым соотношениям, если не указано иное.

[0199] За исключением тех случаев, когда указано иначе, способы и методики, представленные в данных вариантах осуществления, выполняют в целом в соответствии с традиционными способами, хорошо известными в данной области техники и как описано в различных общих и более специальных источниках, которые процитированы и обсуждаются везде в данном описании. См., например, Loudon, *Organic Chemistry*, Fourth Edition, New York: Oxford University Press, 2002, pp. 360-361, 1084-1085; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001.

[0200] Химическая номенклатура для соединений, описанных в данном документе, в основном была получена с использованием коммерчески доступного ACD/Name 2014 (ACD/Labs) или ChemBioDraw Ultra 13.0 (Perkin Elmer).

[0201] Понятно, что определенные признаки изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления изобретения. Наоборот, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления изобретения, могут также быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, относящиеся к химическим группам, представленным переменными, конкретно охвачены данным изобретением и раскрываются в данном документе так же, как если бы каждая комбинация была раскрыта индивидуально и в явном виде в той степени, в которой такие комбинации охватывают соединения, которые являются стабильными соединениями (т. е. соединения, которые могут быть выделены, охарактеризованы и протестированы на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления изобретения, описывающих такие переменные, также конкретно охвачены данным изобретением и описаны в данном документе, как если бы каждая такая подкомбинация химических групп была отдельно и явно раскрыта в данном документе.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0202] При использовании в данном документе, термин «алкил» включает цепь из атомов углерода, которая является необязательно разветвленной и содержит от 1 до 20 атомов углерода. Следует также понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения алкил может быть предпочтительно ограниченной длины, в том числе C₁-C₁₂, C₁-C₁₀, C₁-C₉, C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ и C₁-C₄. Иллюстративно, такие конкретно ограниченные по длине алкильные группы, включая C₁-C₈, C₁-C₇, C₁-C₆ и C₁-C₄ и тому подобное, могут обозначаться как «низший алкил». Иллюстративные алкильные группы включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Типичные группы заместителей включают циклоалкил, арил, гетероарил, гетероалициклический заместитель, гидроксильный, алкокси, арилокси, меркапто, алкилтио, арилтио, циано, галоген, карбонил, оксо, (= O), тиокарбонил, О-карбамил, N-карбамил, О-тиокарбамил, N-тиокарбамил, С-амидо, N-амидо, С-карбокси, О-карбокси, нитро и amino, или как описано в различных вариантах осуществления изобретения, представленных в данном документе. Понятно, что «алкил» может быть объединен с другими группами, такими как группы, представленные выше, с образованием функционализированного алкила. В качестве примера, комбинация «алкильной» группы, как описано в данном документе, с «карбокси» группой может называться «карбоксиалкильной» группой. Другие неограничивающие примеры включают гидроксильный алкил, аминоалкил и тому подобное.

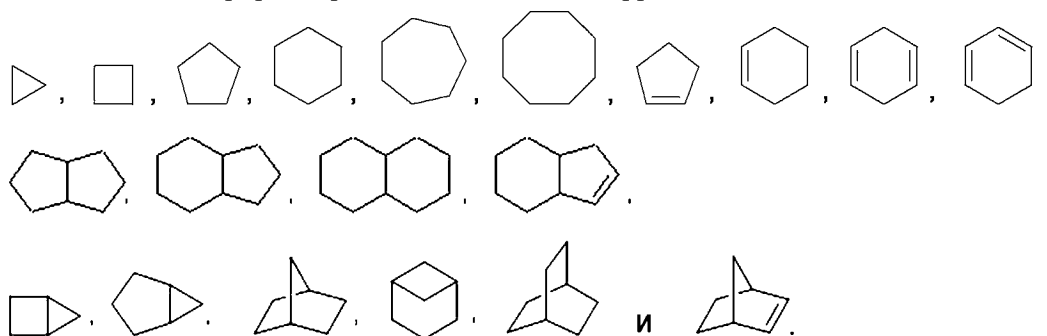
[0203] При использовании в данном документе, термин «алкенил» включает цепь из атомов углерода, которая является необязательно разветвленной и содержит от 2 до 20 атомов углерода, а также включает по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь (т. е. $C=C$). Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, алкенил может быть предпочтительно ограниченной длины, в том числе C_2 - C_{12} , C_2 - C_9 , C_2 - C_8 , C_2 - C_7 , C_2 - C_6 и C_2 - C_4 . Иллюстративно, такие конкретно ограниченные по длине алкенильные группы, в том числе C_2 - C_8 , C_2 - C_7 , C_2 - C_6 и C_2 - C_4 , могут упоминаться как низший алкенил. Алкенил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила, или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе. Иллюстративные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-, 2- или 3-бутенил и тому подобное.

[0204] При использовании в данном документе, термин «алкинил» включает цепь атомов углерода, которая является необязательно разветвленной и содержит от 2 до 20 атомов углерода, а также содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод (т. е. $C\equiv C$). Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый алкинил может быть предпочтительно ограниченной длины, в том числе C_2 - C_{12} , C_2 - C_9 , C_2 - C_8 , C_2 - C_7 , C_2 - C_6 и C_2 - C_4 . Иллюстративно, такие конкретно ограниченные по длине алкинильные группы, в том числе C_2 - C_8 , C_2 - C_7 , C_2 - C_6 и C_2 - C_4 , могут упоминаться как низший алкинил. Алкенил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила, или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе. Иллюстративные алкенильные группы включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-, 2- или 3-бутинил и тому подобное.

[0205] При использовании в данном документе, термин «арил» относится к моноциклическим или полициклическим группам с конденсированными кольцами полностью из углерода, содержащим 6-12 атомов углерода, имеющим полностью конъюгированную π -электронную систему. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, арил может быть предпочтительно ограниченного размера, такого как C_6 - C_{10} арил. Иллюстративные арильные группы включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтиленил и антраценил. Арильная группа может быть незамещенной или замещенной, как описано для алкила, или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе.

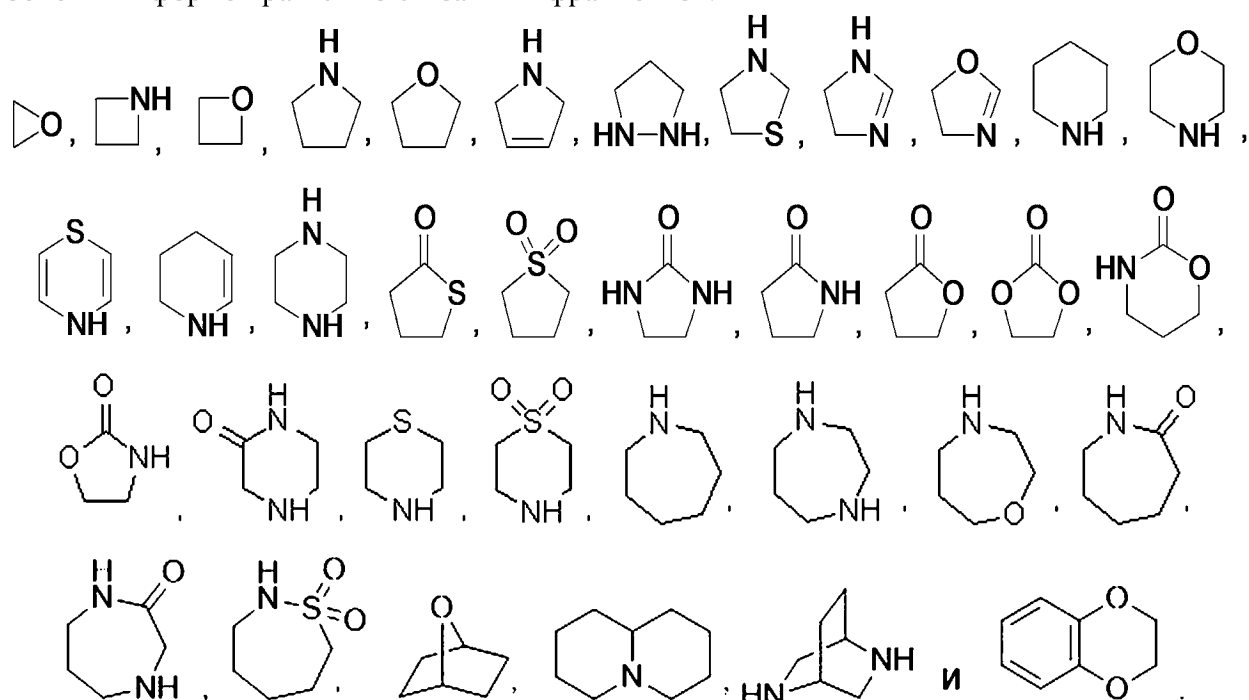
[0206] При использовании в данном документе, термин «циклоалкил» относится к 3-15-членному моноциклическому кольцу полностью из углерода, включая 5-членную/6-членную или 6-членную/6-членную конденсированную бициклическую кольцевую или многоциклическую конденсированную кольцевую группу полностью из углерода («конденсированная» кольцевая система означает, что каждое кольцо в системе имеет общую смежную пару атомов углерода с каждым другим кольцом в системе) или карбоциклическому кольцу, которое конденсировано с другой группой, такой как гетероциклическая группа, такая как циклический 5- или 6-членный циклоалкил, конденсированный с 5- или 7-членным гетероциклическим кольцом, причем одно или более

из колец может содержать одну или более двойных связей, но циклоалкил не содержит полностью конъюгированную систему пи-электронов. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, циклоалкил может быть предпочтительно ограниченного размера, такого как C_3 - C_{13} , C_3 - C_9 , C_3 - C_6 и C_4 - C_6 . Циклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила, или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе. Иллюстративные циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, цикlopентенил, цикlopентадиенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, адамантил, норборнил, норборненил, 9H-флуорен-9-ил и тому подобное. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп, показанные графически, включают следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:

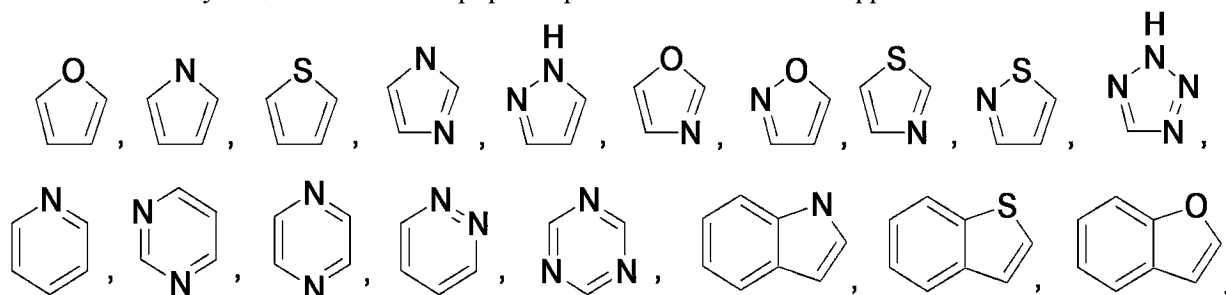


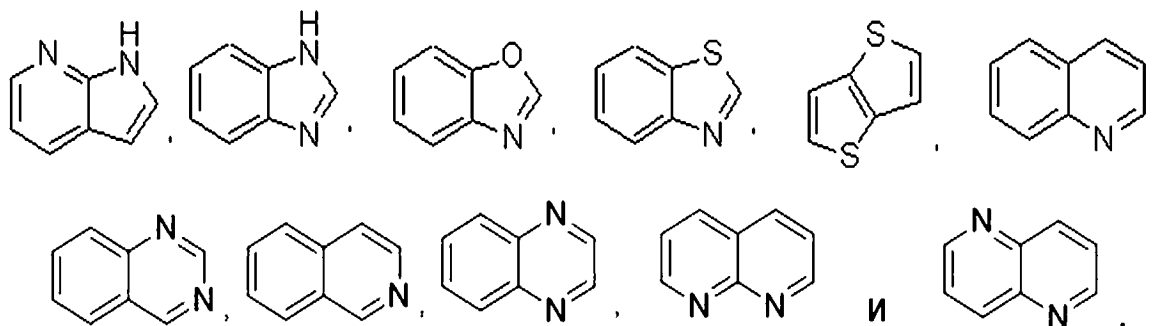
[0207] При использовании в данном документе термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе, имеющей в кольце(-ах) от 3 до 12 кольцевых атомов, в которой по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, такой как азот, кислород или сера, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. Гетероциклоалкил может необязательно содержать 1, 2, 3 или 4 гетероатома. Гетероциклоалкильная группа может быть конденсирована с другой группой, такой как другая гетероциклоалкильная или гетероарильная группа. Гетероциклоалкил может также иметь одну или более двойных связей, в том числе двойных связей к азоту (например, $C=N$ или $N=N$), но не содержит полностью конъюгированную систему пи-электронов. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, гетероциклоалкил может быть предпочтительно ограниченного размера, такого как 3-7-членный гетероциклоалкил, 5-7-членный гетероциклоалкил, 3-, 4-, 5 - или 6-членный гетероциклоалкил и тому подобное. Гетероциклоалкил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила, или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе. Иллюстративные гетероциклоалкильные группы включают, но не ограничиваются ими, оксиранил, тианарил, азетидинил, оксетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, тетрагидропиранил, пиперидинил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дитианил, пиперазинил, оксепанил, 3,4-дигидро-2H-пиранил, 5,6-дигидро-2H-пиранил, 2H-пиранил, 1, 2, 3, 4-тетрагидропиридинил и тому подобное. Иллюстративные примеры

гетероциклоалкильных групп, показанные графически, включают в себя следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:



[0208] При использовании в данном документе, термин «гетероарил» относится к моноциклической или конденсированной кольцевой группе из от 5 до 12 кольцевых атомов, содержащей один, два, три или четыре кольцевых гетероатома, выбранных из азота, кислорода и серы, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, а также имеющей полностью сопряженную пи-электронную систему. Следует понимать, что в некоторых вариантах осуществления изобретения, гетероарил может быть предпочтительно ограниченного размера, такого как 3-7-членный гетероарил, 5-7-членный гетероарил и тому подобное. Гетероарил может быть незамещенным или замещенным, как описано для алкила или как описано в различных вариантах осуществления, представленных в данном документе. Иллюстративные гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, пиридилил, пиримидинил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, тетразолил, триазилил, пиразинил, тетразинил, хиназолинил, хиноксалинил, тиенил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил и карбазолоил и тому подобное. Иллюстративные примеры гетероарильных групп, показанные графически, включают следующие объекты в форме правильно связанных фрагментов:





[0209] При использовании в данном документе, термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -ОН.

[0210] При использовании в данном документе, термин «алкокси» относится как к группе -О-(алкил), так и -О-(незамещенный циклоалкил). Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, бutoкси, циклопропилокси, циклобутилокси, цикlopентилокси, циклогексилокси и тому подобное.

[0211] При использовании в данном документе, термин «арилокси» относится к -О-арильной или -О-гетероарильной группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, фенокси, пиридилокси, фуранилокси, тиенилокси, пиримидинокси, пиразинокси и тому подобное.

[0212] При использовании в данном документе, термин «меркапто» относится к группе -SH.

[0213] При использовании в данном документе, термин «алкилтио» относится к группе -S-(алкил) или -S-(незамещенный циклоалкил). Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, циклопропилтио, циклобутилтио, цикlopентилтио, циклогексилтио и тому подобное.

[0214] При использовании в данном документе, «арилтио» относится к -S-арильной или -S-гетероарильной группе. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, фенилтио, пиридинилтио, фуранилтио, тиенилтио, пиримидинилтио и тому подобное.

[0215] При использовании в данном документе, «галогено» или «галоген» относится к фтору, хлору, бромu или йоду.

[0216] При использовании в данном документе, «циано» относится к группе -CN.

[0217] Термин «оксо» обозначает карбонильный кислород. Например, цикlopентил, замещенный оксо, представляет собой цикlopentanон.

[0218] При использовании в данном документе, «связь» относится к ковалентной связи.

[0219] Термин «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или более заместителей. Термин «незамещенный» означает, что указанная группа не имеет заместителей. В тех случаях, когда термин «замещенный» используется для описания структуры системы, подразумевается, что замещение осуществляется в любом допустимом по валентности положении в системе. В некоторых вариантах осуществления изобретения «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент содержит один, два или три

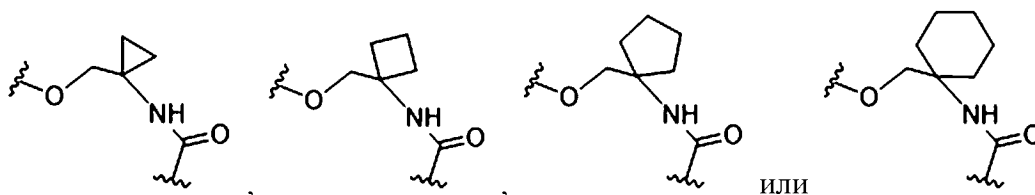
заместителя. В других вариантах осуществления изобретения «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один или два заместителя. В других вариантах осуществления изобретения «замещенный» означает, что указанная группа или фрагмент имеет один заместитель.

[0220] При использовании в данном документе, «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное далее явление или условие могут, но не обязательно, осуществляться, и что описание включает случаи, когда явление или условие осуществляется, и случаи, когда этого не происходит. Например, «причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен C₁-C₆ алкилом» означает, что алкил может, но не обязательно, присутствовать на любом из C₁-C₆ алкила, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или моно- или бициклического гетероарила путем замены атома водорода для каждой алкильной группы, и что описание включает случаи, в которых C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил замещен алкильной группой, и случаи, в которых C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил не замещен алкильной группой.

[0221] При использовании в данном документе, «независимо» означает, что далее описанное явление или условие следует рассматривать отдельно от других аналогичных явлений или условий. Например, в условии, когда несколько эквивалентных водородных групп необязательно замещены другой группой, описанной в указанном условии, использование «независимо необязательно» означает, что каждый отдельный атом водорода в группе может быть замещен другой группой, при этом группы, заменяющие каждый из атомов водорода, могут быть одинаковыми или различными. Или, например, если существует несколько групп, каждая из которых может быть выбрана из набора возможностей, использование «независимо» означает, что каждая из групп может быть выбрана из набора возможностей, отдельного от любой другой группы, и выбранные в условии группы могут быть одинаковыми или различными.

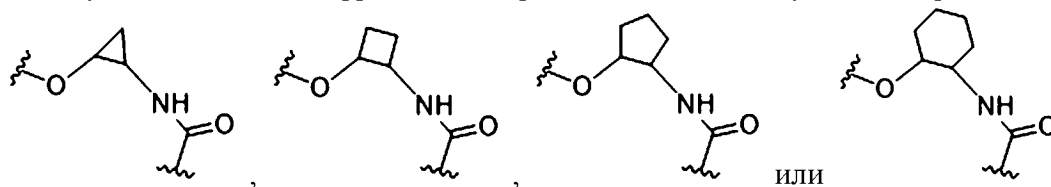
[0222] При использовании в данном документе, фраза «взятые вместе с углеродом, к которому они присоединены» или «взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены», означает, что два заместителя (например, R¹ и R²), присоединенные к одному и тому же атому углерода, образуют группы, которые определены в формуле изобретения, такие как C₃-C₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил. В частности, фраза «взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены» означает, что когда, например, R¹ и R² и атом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил, то полученное кольцо будет присоединено тем же атомом углерода. Например, фраза «R¹ и R², взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил», используемая в связи с вариантами осуществления изобретения,

описанными в данном документе, включает фрагменты, представленные следующим образом:

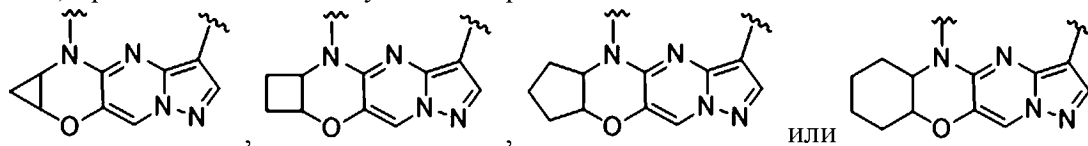


[0223] причем вышеуказанные спироциклические кольца могут быть необязательно замещены, как определено в данном варианте осуществления изобретения.

[0224] При использовании в данном документе, фраза «взятые вместе с углеродами, к которым они присоединены» или «взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены», означает, что два заместителя (например, R^1 и R^2), присоединенные к различным атомам углерода, образуют группы, которые определены в формуле изобретения, такие как C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил. В частности, фраза «взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют» означает, что когда, например, R^1 и R^2 и атомы углерода, которые не являются одним и тем же атомом углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил, то полученное кольцо будет присоединено различными атомами углерода. Например, фраза « R^1 и R^2 , взятые вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил», используемая в связи с вариантами осуществления изобретения, описанными в данном документе, включает фрагменты, представленные следующим образом:

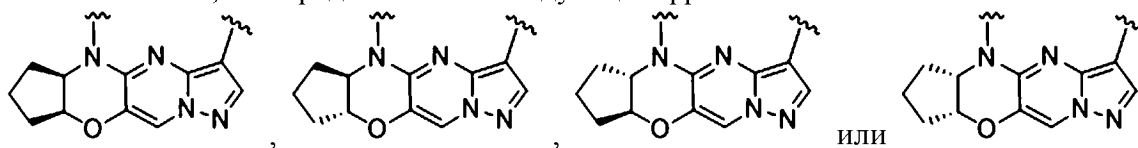


[0225] причем вышеуказанные конденсированные кольца могут быть необязательно замещены, как определено в данном варианте осуществления изобретения. Аналогично, фраза « R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила» также означает, что R^7 и R^8 взяты вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила. В частности, фраза « R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила», используемая в связи с вариантами осуществления, описанными в данном документе, включает фрагменты, представленные следующим образом:



[0226] причем вышеуказанные конденсированные кольца могут быть необязательно замещены, как определено в данном варианте осуществления изобретения. Специалист в данной области поймет, что все стереохимические группировки включены в структуры,

представленные выше, как, например, в отношении кольца из пяти атомов углерода, образованного R⁷ и R⁸, как представлено в следующих фрагментах:



[0227] При использовании в данном документе, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, противоионы которых могут быть использованы в фармацевтических препаратах. В общем, см. S.M. Berge, et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями являются те, которые фармакологически эффективны и пригодны для контакта с тканями субъектов без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции. Описанное в данном документе соединение может иметь достаточно кислотную группу, достаточно основную группу, оба типа функциональных групп или более одной группы каждого типа и, соответственно, реагировать с рядом неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. Такие соли включают:

[0228] (1) соли присоединения кислоты, которые могут быть получены по реакции свободного основания исходного соединения с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота и тому подобное, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, (D)- или (L)-яблочная кислота, малеиновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота и тому подобное; или

[0229] (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо замещается ионом металла, например ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия; либо координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, N-метилглюкамин и тому подобное.

[0230] Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны специалистам в данной области техники, и любая такая фармацевтически приемлемая соль может подразумеваться в вариантах осуществления, описанных в данном документе. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают сульфаты, пиросульфаты, гидросульфаты, сульфиты, гидросульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропиолаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, fumarаты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты,

метоксибензоаты, фталаты, сульфонаты, метилсульфонаты, пропилсульфонаты, безилаты, ксилолсульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты, γ -гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты и манделаты. Перечни других подходящих фармацевтически приемлемых солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985.

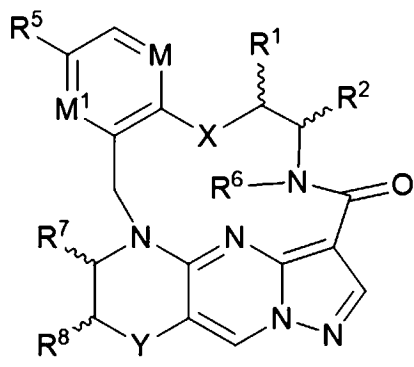
[0231] Для соединения Формул I, II, III, IV или V, которое содержит основной азот, фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, борная кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, фенилуксусная кислота, пропионовая кислота, стеариновая кислота, молочная кислота, аскорбиновая кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, изетионовая кислота, янтарная кислота, валериановая кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, лауриновая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактурионовая кислота, альфа-гидрокси кислота, такая как миндальная кислота, лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, нафтойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как лаурилсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или любая совместимая смесь кислот, таких как те, которые приведены в качестве примеров в данном документе, и любая другая кислота и их смесь, которые рассматриваются как эквиваленты или приемлемые заменители в свете обычного уровня знаний в данной области техники.

[0232] Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым пролекарствам соединений Формулы I, II, III, IV или V и способам лечения, использующим такие фармацевтически приемлемые пролекарства. Термин «пролекарство» означает предшественника указанного соединения, который после введения субъекту дает соединение *in vivo* посредством химического или физиологического процесса, такого как сольволиз или ферментативное расщепление, или в физиологических условиях (например, пролекарство при попадании в условия физиологического pH превращается в соединение Формулы I, II, III, IV или V). «Фармацевтически приемлемое пролекарство» представляет собой пролекарство, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически подходящим для введения субъекту. Иллюстративные методики выбора и приготовления подходящих производных пролекарств описаны, например, в «Design of Prodrugs», ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

[0233] Данное изобретение также относится к фармацевтически активным метаболитам соединений Формулы I, II, III, IV или V и применению таких метаболитов в

способах по изобретению. «Фармацевтически активный метаболит» означает фармакологически активный продукт метаболизма в организме соединения Формулы I, II, III, IV или V или его соли. Пролечарства и активные метаболиты соединения могут быть определены с использованием обычных методик, известных или доступных в данной области техники. См., например, Bertolini et al., *J. Med. Chem.* 1997, 40, 2011-2016; Shan et al., *J. Pharm. Sci.* 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, *Drug Dev. Res.* 1995, 34, 220-230; Bodor, *Adv. Drug Res.* 1984, 13, 255-331; Bundgaard, *Design of Prodrugs* (Elsevier Press, 1985); и Larsen, *Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development* (Krogsgaard-Larsen et al., eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

[0234] Любая формула, изображенная в данном документе, предназначена для представления соединения этой структурной формулы, а также определенных вариантов или форм. Например, приведенная в данном документе формула предназначена для включения рацемической формы или одного или более энантиомерных, диастереомерных или геометрических изомеров или их смеси. Дополнительно, любая формула, приведенная в данном документе, предназначена также для обозначения гидрата, сольвата или полиморфа такого соединения или их смеси. Например, следует понимать, что соединения, обозначенные структурной формулой, содержащей символ «  », включают оба стереоизомера для атома углерода, к которому присоединен символ «  », в частности, значением «  » охвачены обе связи «  » и «  ». Например, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления изобретения определенные соединения, представленные в данном документе, могут быть описаны формулой



[0235] причем будет предполагаться, что эта формула охватывает соединения, имеющие обе стереохимические конфигурации у соответствующего атома углерода, конкретно в этом примере

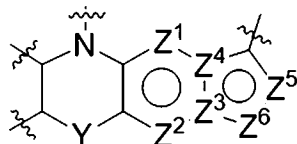
[0236] Любая формула, приведенная в данном документе, также предназначена для представления немеченых форм, а также изотопно меченых форм соединений. Изотопно меченые соединения имеют структуры, изображенные приведенными в данном документе формулами, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим иную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота,

кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl и ^{125}I , соответственно. Такие изотопно меченые соединения полезны в исследованиях метаболизма (предпочтительно с ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (например, с ^2H или ^3H), методах обнаружения или визуализации [таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ)], включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или при радиоактивном лечении пациентов. Дополнительно, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т. е. ^2H), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличение периода полураспада *in vivo* или уменьшение необходимой дозировки. Изотопно меченые соединения по данному изобретению и их пролекарства, как правило, могут быть получены путем осуществления методик, раскрытых в схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, путем замены не меченого изотопом реагента на легко доступный изотопно меченый реагент.

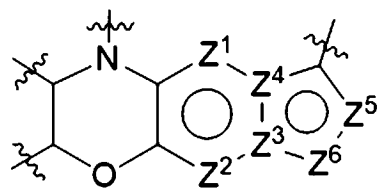
[0237] Подразумевается, что любой заместитель с двумя местами присоединения, упоминаемый в данном документе, охватывает различные возможности присоединения, когда более одной из таких возможностей допустимы. Например, упоминание заместителя с двумя местами присоединения -AB-, где $A \neq B$, относится в данном документе к такому заместителю, в котором A присоединен к первому замещенному члену и B присоединен ко второму замещенному члену, и это также относится к такому заместителю, в котором A присоединен ко второму замещенному члену, а B присоединен к первому замещенному члену.

ИЛЛЮСТРАТИВНЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

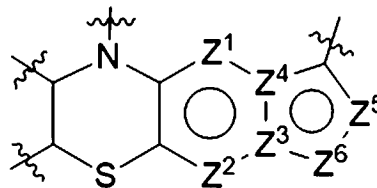
[0238] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



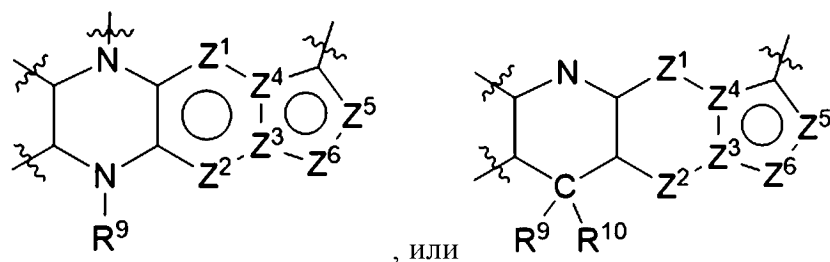
где Z^1 - Z^6 и Y определены так, как описано в данном документе, и заместители в неароматическом кольце, отмеченные связью и ~, соответствуют R^7 и R^8 , как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



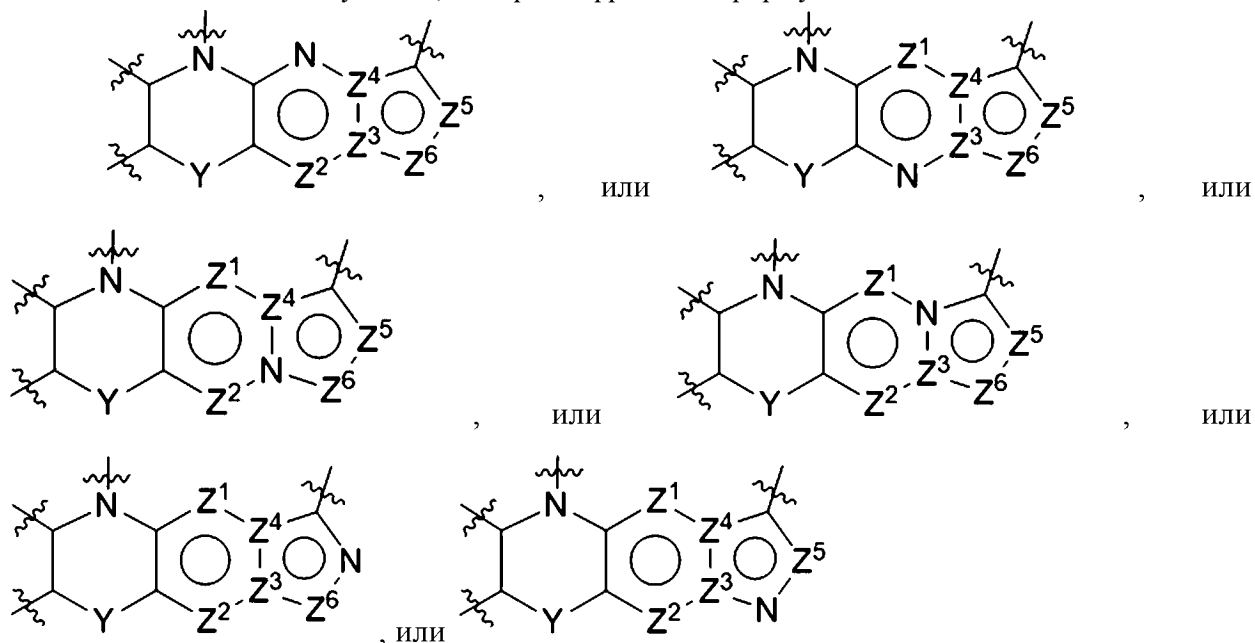
, или



, или



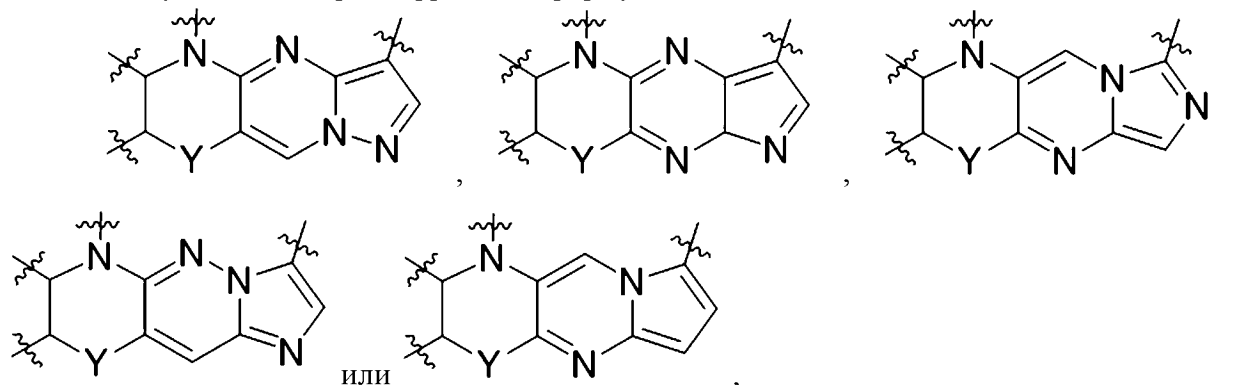
где Z^1 - Z^6 , R^9 и R^{10} определены иным образом, как описано в данном документе, и заместители в неароматическом кольце, отмеченные связью и $\sim$, соответствуют R^7 и R^8 , как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



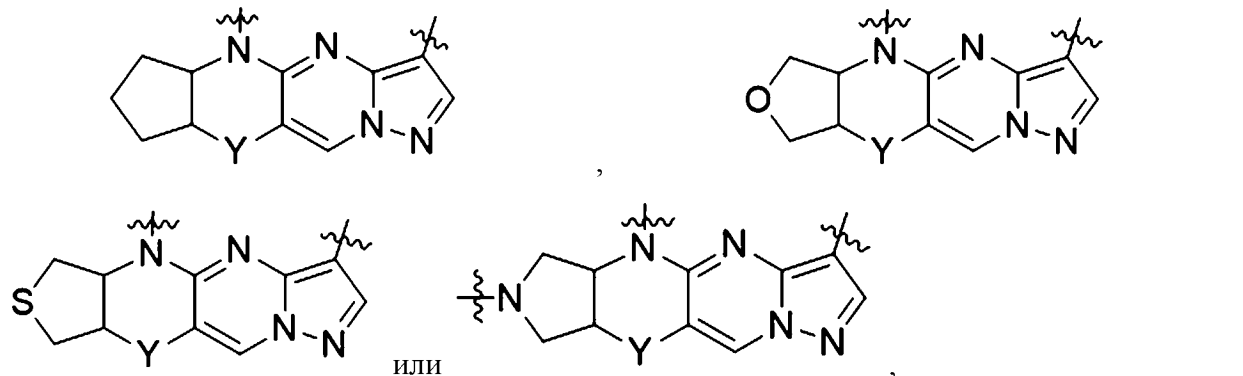
[0239] где Z^1 - Z^6 и Y определены иным образом, как описано в данном документе, и заместители в неароматическом кольце, отмеченные связью и $\sim$, соответствуют R^7 и R^8 , как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой N, NH, C или CH. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^3 и Z^6 представляют собой N, Z^2 и Z^5 представляют собой CH, и Z^4 представляет собой C. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^3 и Z^6 представляют собой N, Z^2 и Z^5 представляют собой CH, Z^4 представляет собой C, и Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^2 и Z^6 представляют собой N, Z^5 представляет собой CH, а Z^3 и Z^4 представляют собой C. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^2 и Z^6 представляют собой N, Z^5 представляет собой CH, Z^3 и Z^4 представляют собой C, и Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^2 , Z^4 и Z^5 представляют собой N, Z^1 и Z^6 представляют собой CH, Z^3 представляет собой C, и Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^2 , Z^4 и Z^5 представляют собой N, Z^1 и Z^6 представляют собой CH, Z^3 представляет собой C, и Y представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^4 и Z^6 представляют собой N, Z^2 и Z^5 представляют собой CH, и Z^3

представляет собой С. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 , Z^4 и Z^6 представляют собой N, Z^2 и Z^5 представляют собой CH, Z^3 представляет собой С, и Y представляет собой О. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^2 и Z^4 представляют собой N, Z^1 , Z^5 и Z^6 представляют собой CH, и Z^3 представляет собой С. В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^2 и Z^4 представляют собой N, Z^1 , Z^5 и Z^6 представляют собой CH, Z^3 представляет собой С, и Y представляет собой О.

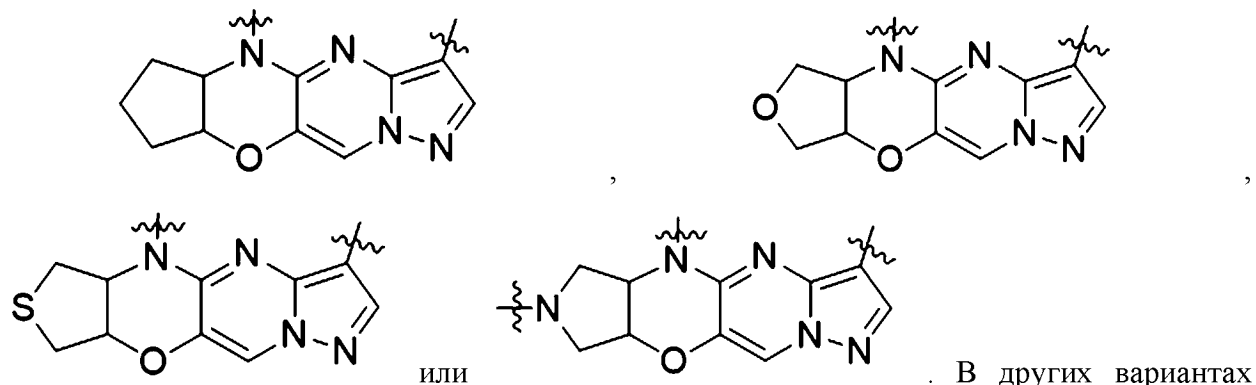
[0240] В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



где Y определен иным образом, как описано в данном документе, и заместители в неароматическом кольце, отмеченные связью и ~, соответствуют R^7 и R^8 , как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы

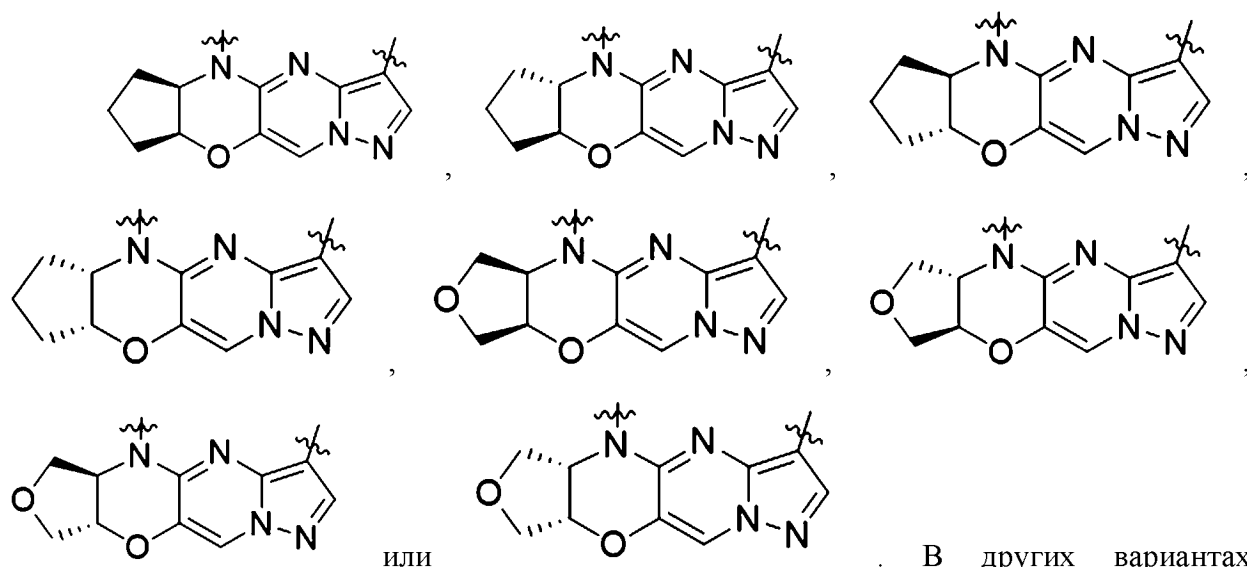


где Y определен иным образом, как описано в данном документе. В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы

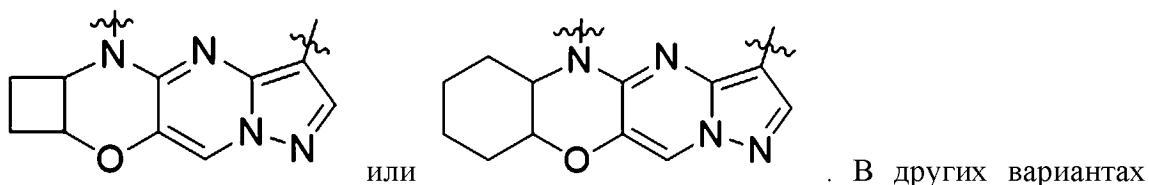


В других вариантах

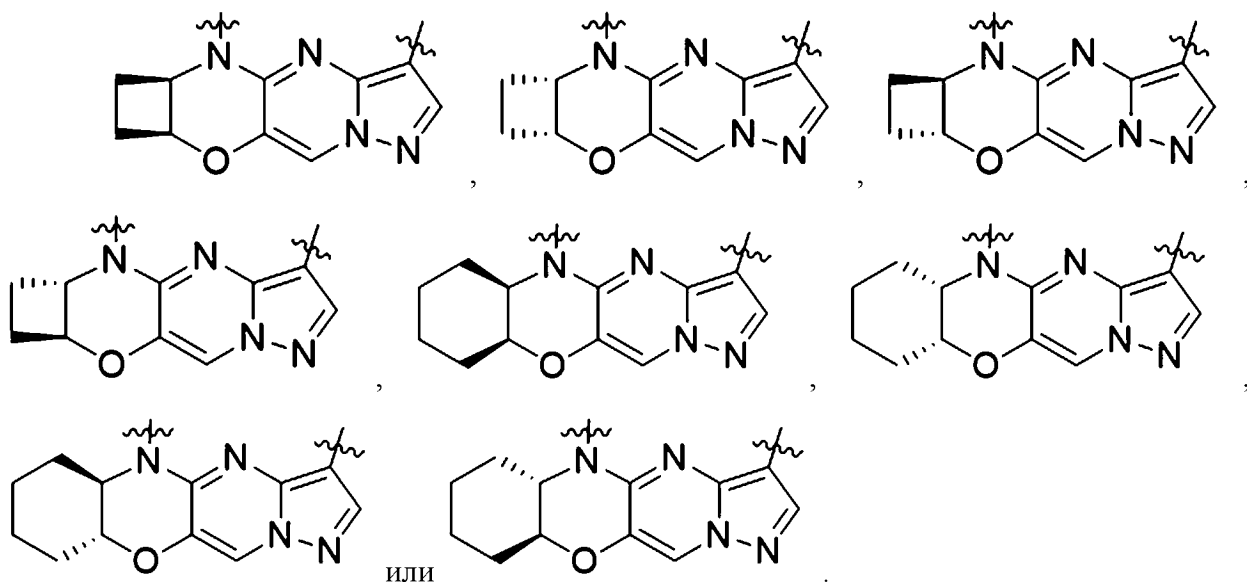
осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



В других вариантах осуществления изобретения соединения, описанные в данном документе, содержат фрагмент формулы



[0241] В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой $C(R^1)(R^2)-$. В некоторых вариантах осуществления изобретения L представляет собой X. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда t равен 1, L представляет собой $C(R^1)(R^2)-$.

[0242] В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой -О-. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления изобретения X представляет собой -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда t равен 1, L не является X. В некоторых вариантах осуществления изобретения, когда t равен 2, 2 или 4, L, присоединенный непосредственно к амидному азоту в макроцикле, не является X.

[0243] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R¹ и R² независимо представляет собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^aR^b, -S(O)₂NR^aR^b, -OS(O)NR^aR^b, -OS(O)₂NR^aR^b, -NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -NR^aC(O)OR^b, -NR^aC(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)R^b, -NR^aS(O)₂R^b, -NR^aS(O)NR^aR^b, -NR^aS(O)₂NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -PR^aR^b, -P(O)R^aR^b, -P(O)₂R^aR^b, -P(O)NR^aR^b, -P(O)₂NR^aR^b, -P(O)OR^a, -P(O)₂OR^a, -CN или -NO₂, или R¹ и R², взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, 4-6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂.

[0244] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, C₆-C₁₀ арил, -OR^a, -SR^a, -NR^aR^b, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле и C₆-C₁₀ ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆

алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0245] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой C₃-C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой C₃-C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой циклопропил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой H и R² представляет собой C₁-C₆ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ и R², взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₆ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ и R², взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклопропановое кольцо.

[0246] В некоторых вариантах осуществления изобретения M представляет собой CR³. В некоторых вариантах осуществления изобретения M представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления изобретения M¹ представляет собой CR⁴.

[0247] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R³, R⁴ и R⁵ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -OR^c, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, -OC(=N)NR^cR^d, -OS(O)R^c, -OS(O)₂R^c, -OS(O)NR^cR^d, -OS(O)₂NR^cR^d, -SR^c, -S(O)R^c, -S(O)₂R^c, -S(O)NR^cR^d, -S(O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^cR^d, -NR^cC(=N)NR^cR^d, -NR^cS(O)R^d, -NR^cS(O)₂R^d, -NR^cS(O)NR^cR^d, -NR^cS(O)₂NR^cR^d, -C(O)R^c, -C(O)OR^c, -C(O)NR^cR^d, -C(=N)NR^cR^d, -PR^cR^d, -P(O)R^cR^d, -P(O)₂R^cR^d, -P(O)NR^cR^d, -P(O)₂NR^cR^d, -P(O)OR^c, -P(O)₂OR^c, -CN, -NO₂, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, или R⁴ и R⁵, взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют C₅-C₈ циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C₅-

C₈ циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C₁-C₆ алкилом, C₁-C₆ галогеналкилом, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой H или Cl. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой F.

[0248] В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁶ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом.

[0249] В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^eR^f, -S(O)₂NR^eR^f, -NR^eR^f, -NR^eC(O)R^f, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)R^f, -NR^eS(O)₂R^f, -NR^eS(O)NR^eR^f, -NR^eS(O)₂NR^eR^f, -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^eR^f, -PR^eR^f, -P(O)R^eR^f, -P(O)₂R^eR^f, -P(O)NR^eR^f, -P(O)₂NR^eR^f, -P(O)OR^e, -P(O)₂OR^e, -CN или -NO₂.

[0250] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C_3 - C_7 циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)NH $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -OS(O)NH $_2$, -OS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O) $_2$ NH $_2$, -OS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -SH, -SC $_1$ - C_6 алкилом, -S(O) C_1 - C_6 алкилом, -S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -S(O)NH $_2$, -S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O)(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -S(O) $_2$ NH $_2$, -S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NH $_2$, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OH, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHS(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -C(O) C_1 - C_6 алкилом, -C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O)(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O) $_2$ (C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O)NH $_2$, -P(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -P(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O) $_2$ NH $_2$, -P(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -P(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O)OH, -P(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -P(O) $_2$ OH, -P(O) $_2$ OC $_1$ - C_6 алкилом, -CN или -NO $_2$.

[0251] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^7 и R^8 объединены с образованием 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 4-, 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC $_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), -NH $_2$, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)NH $_2$, -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)NH $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -NHC(O)OH, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OH, -NHS(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -C(O) C_1 - C_6 алкилом, -CO $_2$ H, -C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -C(O)NH $_2$,

-C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

[0252] В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁷ и R⁸ объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем каждый атом водорода в 3-, 4-, 5- или 6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -OC₁-C₆ алкил(C₆-C₁₀ арил), -NH₂, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁷ и R⁸ объединены с образованием тетрагидрофуранового кольца. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁷ и R⁸ объединены с образованием цикlopентанового кольца.

[0253] В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой -O-, -S-, -NR⁹ или -CR⁹R¹⁰-. В некоторых вариантах осуществления изобретения Y представляет собой -O-.

[0254] В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C₁-C₆ алкил, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, C₃-C₆ циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C₆-C₁₀ арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле, C₂-C₆ алкениле, C₂-C₆ алкиниле, C₃-C₆ циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, -OC(=N)NR^eR^f, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^eR^f, -OS(O)₂NR^eR^f, -SR^e, -

$S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$ или $-P(O)_2OR^e$.

[0255] В некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле необязательно замещен галогеном, $-OH$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(=N)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)NH_2$, $-OS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OS(O)_2NH_2$, $-SH$, $-SC_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)NH_2$, $-S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-S(O)_2NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OH$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHC(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)NH_2$, $-NHS(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $S(O)_2NH_2$, $-NHS(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHS(O)_2NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHS(O)_2NH_2$, $-C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-C(O)NH_2$, $-P(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)_2(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)_2N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-P(O)OC_1$ - C_6 алкилом или $-P(O)_2OC_1$ - C_6 алкилом.

[0256] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^a , R^b , R^c , R^d , R^e и R^f независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-7-членного гетероарила.

[0257] В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения p равен 1.

[0258] В некоторых вариантах осуществления изобретения t равен 1, 2, 3, 4 или 5. В некоторых вариантах осуществления изобретения t равен 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения t равен 4. В некоторых вариантах осуществления изобретения t равен 3 или 4.

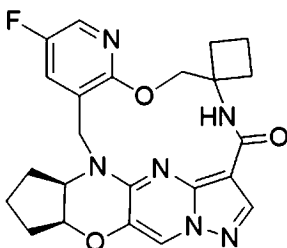
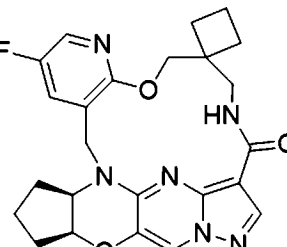
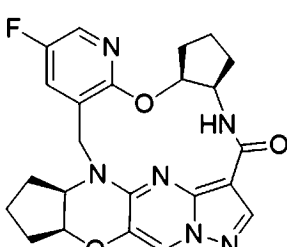
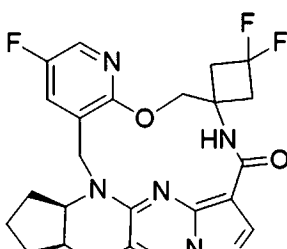
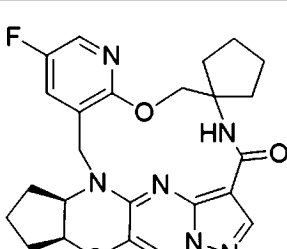
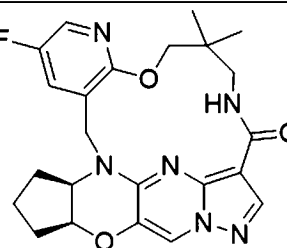
[0259] В некоторых вариантах осуществления изобретения n , если присутствует, равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 2. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 3. В некоторых вариантах осуществления изобретения n равен 2 или 3.

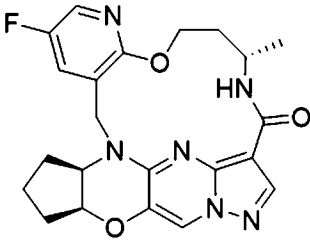
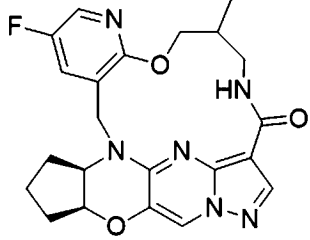
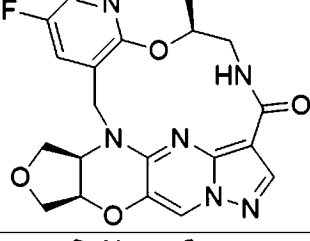
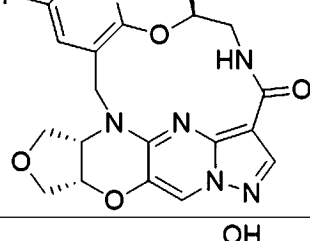
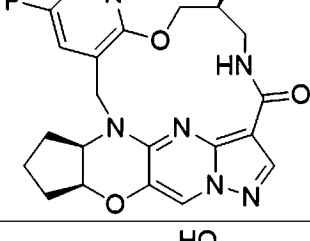
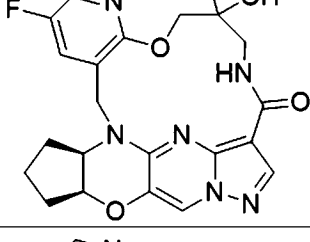
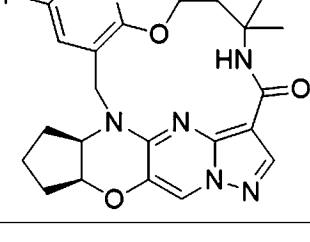
[0260] Ниже представлены иллюстративные варианты осуществления соединений формулы I, II, III и IV:

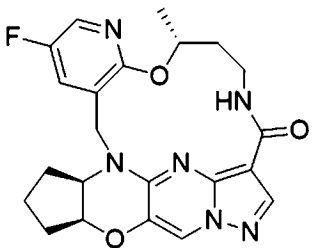
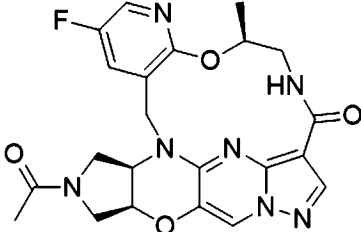
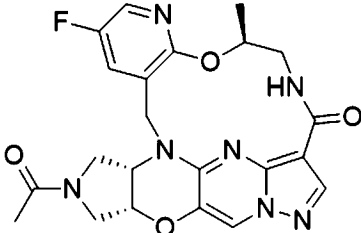
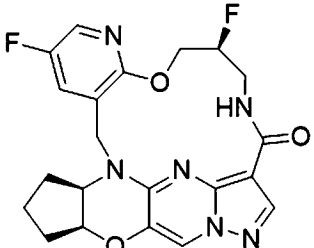
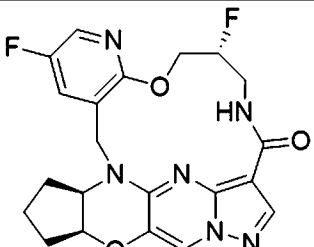
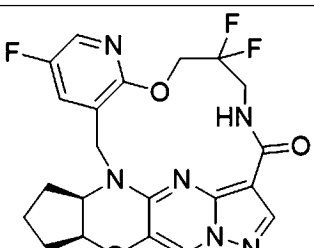
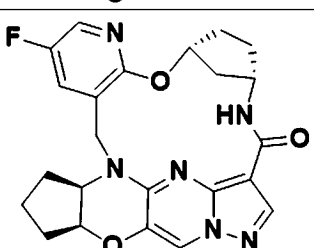
Соединение	Структура	Название
1		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
2		(7 <i>S</i>)-3-амино-11-фтор-7-метил-4-оксо-14-(пропан-2-ил)-4,5,6,7,13,14-гексагидро-1,15-этенпиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-12-карбонитрил
3		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7,9-дифтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопент[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
4		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>R</i>)-7-фтор-11-метил-1,3,3a,12,13,20a-гексагидро-5 <i>H</i> -17,19-(метено)фуоро[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
5		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
6		(3a <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-12-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он

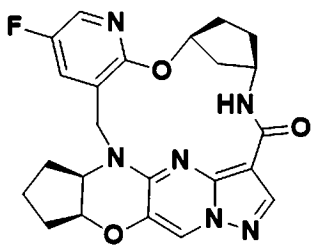
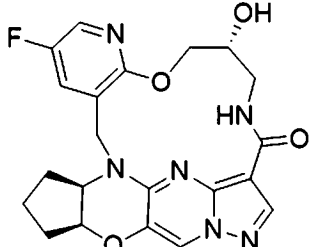
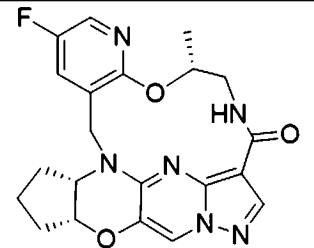
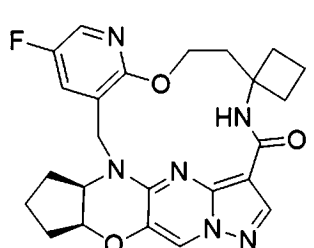
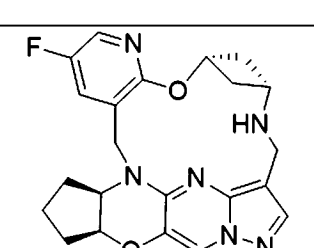
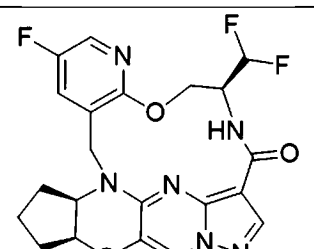
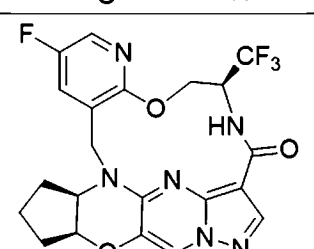
7		(3a <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,20a <i>S</i>)-7,9-дифтор-12-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
8		(2a <i>R</i> ,10 <i>S</i> ,19a <i>S</i>)-6-фтор-10-метил-1,2,2a,11,12,19a-гексагидро-4 <i>H</i> -16,18-(метено)циклобута[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-13(10 <i>H</i>)-он
9		(2a <i>S</i> ,10 <i>S</i> ,19a <i>R</i>)-6-фтор-10-метил-1,2,2a,11,12,19a-гексагидро-4 <i>H</i> -16,18-(метено)циклобута[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-13(10 <i>H</i>)-он
10		(2a <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,19a <i>S</i>)-6-фтор-11-метил-1,2,2a,11,12,19a-гексагидро-4 <i>H</i> -16,18-(метено)циклобута[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-13(10 <i>H</i>)-он
11		(2a <i>S</i> ,11 <i>R</i> ,19a <i>R</i>)-6-фтор-11-метил-1,2,2a,11,12,19a-гексагидро-4 <i>H</i> -16,18-(метено)циклобута[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-13(10 <i>H</i>)-он
12		(4a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-8-фтор-12-метил-1,2,3,4,4a,13,14,21a-октагидро-6 <i>H</i> -18,20-(метено)пиразоло[4',3':6,7]пиридо[3',2':12,13][1,4,8,10]оксатриазациклотридецино[9,10- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-15(12 <i>H</i>)-он
13		(4a <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-8-фтор-13-метил-1,2,3,4,4a,13,14,21a-октагидро-6 <i>H</i> -18,20-(метено)пиразоло[4',3':6,7]пиридо[3',2':12,13][1,4,8,10]оксатриазациклотридецино[9,10- <i>c</i>][1,4]бензоксазин-15(12 <i>H</i>)-он
14		(3a <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,20a <i>S</i>)-12-циклопропил-7-фтор-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он

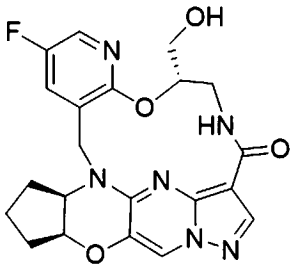
15		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
16		(3a <i>R</i> ,13 <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-13-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
17		(3a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-12-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
18		(3a' <i>R</i> ,20a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,20a' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,12']-[10,20]диокса[4,9,13,16,17,18]гексааза[17,19](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин]-14'-он
19		(3a <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
20		(3a' <i>R</i> ,21a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,15' <i>H</i> ,21a' <i>H</i> -спиро[циклопропан-1,12']-[10,21]диокса[4,9,14,17,18,19]гексааза[18,20](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин]-15'-он
21		(3a <i>R</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-12,12-диметил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он

22		(3a' <i>R</i> ,20a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,20a' <i>H</i> -спиро[циклобутан-1,12'-[10,20]диокса[4,9,13,16,17,18]гексааза[17,19](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин]-14'-он
23		(3a' <i>R</i> ,21a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,15' <i>H</i> ,21a' <i>H</i> -спиро[циклобутан-1,12'-[10,21]диокса[4,9,14,17,18,19]гексааза[18,20](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин]-15'-он
24		(3a' <i>S</i> ,11a' <i>R</i> ,14a' <i>S</i> ,21a' <i>R</i>)-18-фтор-2,3,3a,11,11a,12,13,14,14a,21a-декагидро-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> ,20 <i>H</i> -7,5-(метено)циклопента[<i>b</i>]циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-10-он
25		(3a' <i>R</i> ,20a' <i>S</i>)-3,3,7'-трифтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,20a' <i>H</i> -спиро[циклобутан-1,12'-[10,20]диокса[4,9,13,16,17,18]гексааза[17,19](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин]-14'-он
26		(3a' <i>R</i> ,20a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,13' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,20a' <i>H</i> -спиро[циклопентан-1,12'-[10,20]диокса[4,9,13,16,17,18]гексааза[17,19](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин]-14'-он
27		(3a' <i>R</i> ,21a' <i>S</i>)-7-фтор-12,12-диметил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он

28		(3a <i>R</i> ,13 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-13-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
29		(3a <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-12-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
30		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>R</i>)-7-фтор-11-метил-1,3,3a,12,13,20a-гексагидро-5 <i>H</i> -17,19-(метено)фуоро[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
31		(3a <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-11-метил-1,3,3a,12,13,20a-гексагидро-5 <i>H</i> -17,19-(метено)фуоро[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
32		(3a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-12-гидрокси-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
33		(3a <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-12,12-дигидрокси-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
34		(3a <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-13,13-диметил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он

35		(3a <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
36		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-2-ацетил-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>]пирроло[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
37		(3a <i>S</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>R</i>)-2-ацетил-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>]пирроло[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
38		(3a <i>R</i> ,12 <i>S</i> ,21a <i>S</i>)-7,12-дифтор-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
39		3a <i>R</i> ,12 <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7,12-дифтор-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
40		(3a <i>R</i> ,21a <i>S</i>)-7,12,12-трифтор-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
41		(3a <i>R</i> ,11 <i>R</i> ,14 <i>S</i> ,22a <i>S</i>)-7-фтор-2,3,3a,12,13,14,15,22a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -11,14-метано-19,21-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклопентадецин-16(11 <i>H</i>)-он

42		(3a <i>R</i> , 11 <i>S</i> , 14 <i>R</i> , 22a <i>S</i>)-7-фтор-2,3,3a,12,13,14,15,22a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -11,14-метано-19,21-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотридецин-16(11 <i>H</i>)-он
43		(3a <i>R</i> , 12 <i>R</i> , 21a <i>S</i>)-7-фтор-12-гидрокси-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,15 <i>H</i> -18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-он
44		(3a <i>S</i> , 11 <i>R</i> , 20a <i>R</i>)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
45		(3a' <i>R</i> , 21a' <i>S</i>)-7'-фтор-1' <i>H</i> ,2' <i>H</i> ,3' <i>H</i> ,3a' <i>H</i> ,5' <i>H</i> ,11' <i>H</i> ,12' <i>H</i> ,14' <i>H</i> ,15' <i>H</i> ,21a' <i>H</i> -спиро[циклобутан-1,13'-[10,21]диокса[4,9,14,17,18,19]гексааза[18,20](метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин]-15'-он
46		(3a <i>R</i> , 11 <i>s</i> , 13 <i>S</i> , 21a <i>S</i>)-7-фтор-2,3,3a,12,13,14,15,21a-октагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -11,13-метано-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3- <i>e</i>]пиразоло[3,4- <i>h</i>]пиридо[2,3- <i>b</i>][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин
47		(3a <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 20a <i>S</i>)-12-(дифторметил)-7-фтор-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
48		(3a <i>R</i> , 12 <i>S</i> , 20a <i>S</i>)-7-фтор-12-(трифторметил)-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- <i>l</i>][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он

49		(3a <i>R</i> ,11 <i>S</i> ,20a <i>S</i>)-7-фтор-11-(гидроксиметил)-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1 <i>H</i> ,5 <i>H</i> -17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4- <i>i</i>]пиразоло[4,3- <i>f</i>]пиридо[3,2- Λ][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11 <i>H</i>)-он
----	---	--

[0261] Специалистам в данной области техники будет понятно, что вещества, приведенные или проиллюстрированные в данном документе, не являются исчерпывающими, и что также могут быть выбраны дополнительные вещества в пределах объема этих определенных терминов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0262] Для целей лечения фармацевтические композиции, содержащие описанные в данном документе соединения, могут дополнительно содержать одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество представляет собой вещество, которое является нетоксичным и иным образом биологически пригодным для введения субъекту. Такие вспомогательные вещества облегчают введение соединений, описанных в данном документе, и совместимы с активным ингредиентом. Примеры фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ включают стабилизаторы, смазывающие вещества, поверхностно-активные вещества, разбавители, антиоксиданты, связующие вещества, красители, наполнители, эмульгаторы или модифицирующие вкус агенты. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения фармацевтические композиции по изобретению представляют собой стерильные композиции. Фармацевтические композиции могут быть приготовлены с использованием методик приготовления, известных или доступных специалистам в данной области техники.

[0263] Также изобретением подразумеваются стерильные композиции, в том числе композиции, которые соответствуют национальным и местным нормам, регулирующим такие композиции.

[0264] Фармацевтические композиции и соединения, описанные в данном документе, могут быть выполнены в виде растворов, эмульсий, суспензий или дисперсий в подходящих фармацевтических растворителях или носителях или в виде пилюль, таблеток, пастилок, суппозиториев, саше, драже, гранул, порошков, порошков для разведения или капсул вместе с твердыми носителями в соответствии с общепринятыми способами, известными в данной области техники, для приготовления различных лекарственных форм. Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить с помощью подходящего пути доставки, такого как пероральный, парентеральный, ректальный, назальный, местный или через глаз или с помощью ингаляции. Предпочтительно композиции выполнены для внутривенного или перорального введения.

[0265] Для перорального введения соединения по изобретению могут быть представлены в твердой форме, такой как таблетка или капсула, или в виде раствора,

эмульсии или суспензии. Для приготовления композиций для перорального введения соединения по изобретению могут быть введены в состав так, чтобы получить дозировку, например, от около 0,1 мг до 1 г в сутки, или от около 1 мг до 50 мг в сутки, или от около 50 до 250 мг в сутки, или от около 250 мг до 1 г в сутки. Таблетки для перорального введения могут включать активный ингредиент (ингредиенты), смешанный с совместимыми фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как разбавители, разрыхлители, связующие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и тому подобное. Иллюстративные жидкие вспомогательные вещества для перорального введения включают этанол, глицерин, воду и тому подобное. Крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота представляют собой иллюстративные разрыхлители. Связующие агенты могут включать крахмал и желатин. Смазывающий агент, если присутствует, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. Если необходимо, таблетки могут быть покрыты таким веществом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для задержки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или могут быть покрыты энтеросолюбильным покрытием.

[0266] Капсулы для перорального введения включают твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул активный ингредиент (ингредиенты) может быть смешан с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания активного ингредиента с водой, маслом, таким как арахисовое масло или оливковое масло, жидким парафином, смесью моно- и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликоля 400 или пропиленгликоля.

[0267] Жидкости для перорального введения могут быть в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или могут быть лиофилизированы или представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать: фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия и тому подобное); неводные носители, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт, или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, если желательно, ароматизаторы или красители.

[0268] Для парентерального применения, включая внутривенные, внутримышечные, внутрибрюшинные, интраназальные или подкожные пути, агенты по изобретению могут содержаться в стерильных водных растворах или суспензиях, забуференных до

подходящего рН и изотоничности, или в парентерально приемлемом масле. Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический хлорид натрия. Такие формы могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовых формах, таких как флаконы, из которых может быть отобрана подходящая доза, или в твердой форме или в виде предконцентрата, который может быть использован для приготовления инъецируемого состава. Иллюстративные диапазоны инфузионных доз составляют от около 1 до 1000 мкг/кг/минута агента, смешанного с фармацевтическим носителем, в течение периода от нескольких минут до нескольких дней.

[0269] Для назального, ингаляционного или перорального введения фармацевтические композиции по изобретению могут быть введены с использованием, например, аэрозольного состава, также содержащего подходящий носитель. Композиции по изобретению могут быть составлены для ректального введения в виде суппозитория.

[0270] Для местного применения соединения по данному изобретению предпочтительно вводят в состав кремов или мазей или с аналогичным носителем, подходящим для местного применения. Для местного применения соединения по изобретению могут быть смешаны с фармацевтическим носителем в концентрациях от около 0,1% до около 10% лекарственного средства к носителю. В другом способе введения агентов по изобретению можно использовать состав в форме пластыря для осуществления трансдермальной доставки.

[0271] При использовании в данном документе, термины «лечить» или «лечение» охватывают как «профилактическое», так и «излечивающее» лечение. «Профилактическое» лечение предназначено для обозначения отсрочки развития заболевания, симптома заболевания или медицинского патологического состояния, подавления симптомов, которые могут появиться, или снижения риска развития или рецидива заболевания или симптома. «Излечивающее» лечение включает уменьшение тяжести или сдерживание ухудшения существующего заболевания, симптома или патологического состояния. Таким образом, лечение включает улучшение или предотвращение ухудшения существующих симптомов заболевания, предотвращение появления дополнительных симптомов, ослабление или предотвращение лежащих в основе системных причин симптомов, ингибирование расстройства или заболевания, например прекращение развития расстройства или заболевания, облегчение расстройства или заболевания, осуществление ремиссии расстройства или заболевания, ослабление патологического состояния, вызванного заболеванием или расстройством, или устранение симптомов заболевания или расстройства.

[0272] Термин «субъект» относится к пациенту-млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, такому как человек.

[0273] Иллюстративные заболевания включают рак, боль, неврологические заболевания, аутоиммунные заболевания и воспаление. Рак включает в себя, например, рак легкого, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак предстательной железы, печечно-

клеточный рак, почечно-клеточный рак, рак желудка и пищевода и желудка, глиобластома, раковые заболевания головы и шеи, воспалительные миофибробластные опухоли и анапластическую крупноклеточную лимфому. Боль включает, например, боль любого происхождения или этиологии, включая боль при раке, боль от химиотерапевтического лечения, невралгию, боль от травмы или боль другого происхождения. Аутоиммунные заболевания включают, например, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, диабет I типа и волчанку. Иллюстративные неврологические заболевания включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз и болезнь Хантингтона. Иллюстративные воспалительные заболевания включают атеросклероз, аллергию и воспаление от инфекции или травмы.

[0274] В одном аспекте изобретения соединения и фармацевтические композиции по изобретению специфически нацелены на рецепторные тирозинкиназы, в частности RET. В другом аспекте изобретения соединения и фармацевтические композиции по изобретению специфически нацелены на нерецепторные тирозинкиназы, в частности SRC. Еще в одном аспекте изобретения соединения и фармацевтические композиции по изобретению специфически нацелены на рецепторные тирозинкиназы и нерецепторные тирозинкиназы, такие как RET и SRC, соответственно. Таким образом, эти соединения и фармацевтические композиции могут быть использованы для предотвращения, обращения, замедления или ингибирования активности одной или более из этих киназ. В предпочтительных вариантах осуществления изобретения представлены способы лечения требуемого рака. В других вариантах осуществления изобретения способы предназначены для лечения рака легкого или немелкоклеточного рака легкого.

[0275] В способах ингибирования по изобретению «эффективное количество» означает количество, достаточное для ингибирования целевого белка. Измерение такого целевого изменения может быть выполнено обычными аналитическими методами, такими как описанные ниже. Такое изменение полезно в различных условиях, включая анализы *in vitro*. В таких способах клетка предпочтительно представляет собой раковую клетку с аномальной передачей сигналов из-за положительной регуляции RET и/или SRC.

[0276] В способах лечения в соответствии с изобретением «эффективное количество» означает количество или дозу, достаточную для того, чтобы в целом обеспечить желаемую терапевтическую пользу у субъектов, нуждающихся в таком лечении. Эффективные количества или дозы соединений по изобретению могут быть определены с помощью рутинных способов, таких как моделирование, повышение дозы или клинические испытания, с учетом рутинных факторов, например способа или пути введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетики агента, тяжести и течения инфекции, состояния здоровья, общего состояния и массы субъекта и мнения лечащего врача. Иллюстративная доза находится в диапазоне от около 0,1 мг до 1 г в сутки, или от около 1 мг до 50 мг в сутки, или от около 50 до 250 мг в сутки, или от около 250 мг до 1 г в сутки. Общая доза может быть дана в одной или разделенных единицах дозирования (например, два раза в сутки, три раза в сутки, четыре раза в сутки).

[0277] После улучшения состояния пациента доза может быть скорректирована для профилактического или поддерживающего лечения. Например, дозировка или частота введения, или обе, могут быть уменьшены в зависимости от симптомов до уровня, при котором поддерживается желаемый терапевтический или профилактический эффект. Конечно, если симптомы были смягчены до приемлемого уровня, лечение может быть прекращено. Пациентам, однако, может потребоваться периодическое лечение на долгосрочной основе при любом повторении симптомов. Пациентам также может потребоваться постоянное лечение на долгосрочной основе.

КОМБИНАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

[0278] Соединения по изобретению, описанные в данном документе, могут быть использованы в фармацевтических композициях или способах в сочетании с одним или более дополнительными активными ингредиентами при лечении заболеваний и расстройств, описанных в данном документе. Дополнительные активные ингредиенты включают другие терапевтические средства или агенты, которые смягчают неблагоприятные эффекты терапии для предполагаемых мишеней заболевания. Такие комбинации могут служить для повышения эффективности, ослабления других симптомов заболевания, ослабления одного или более побочных эффектов или уменьшения требуемой дозы соединения по изобретению. Дополнительные активные ингредиенты могут быть введены в отдельной фармацевтической композиции без соединения по данному изобретению или могут быть включены с соединением по данному изобретению в одну фармацевтическую композицию. Дополнительные активные ингредиенты можно вводить одновременно, до или после введения соединения по данному изобретению.

[0279] Агенты комбинаций включают дополнительные активные ингредиенты, которые, как известно или установлено, являются эффективными для лечения заболеваний и расстройств, описанных в данном документе, включая те, которые активны в отношении другой мишени, связанной с заболеванием. Например, композиции и составы по изобретению, а также способы лечения могут дополнительно включать другие лекарственные средства или фармацевтические препараты, например другие активные агенты, полезные для лечения или ослабления целевых заболеваний или связанных с ними симптомов или патологических состояний. При онкологических показаниях такие дополнительные агенты включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы киназы, такие как ингибиторы EGFR (например, эрлотиниб, gefитиниб), ингибиторы Raf (например, вемурафениб), ингибиторы VEGFR (например, сунитиниб), ингибиторы ALK (например, кризотиниб), стандартные химиотерапевтические агенты, такие как алкилирующие агенты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, ингибиторы топоизомеразы, лекарственные средства на основе платины, ингибиторы митоза, антитела, гормональные терапевтические средства или кортикостероиды. Как показания при боли подходящие агенты комбинаций включают противовоспалительные средства, такие как НПВС. Фармацевтические композиции по изобретению могут дополнительно содержать один или

более таких активных агентов, а также способы лечения могут дополнительно включать введение эффективного количества одного или более таких активных агентов.

ХИМИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ

[0280] Иллюстративные химические вещества, используемые в способах в описании, теперь будут описаны на основе иллюстративных схем синтеза для их общего получения ниже и конкретных примеров, которые следуют далее. Специалистам будет понятно, что для получения различных соединений, представленных в данном документе, исходные вещества могут быть подходящим образом выбраны так, что конечные желаемые заместители будут переходить по схеме реакций до конца с защитными группами или без них в зависимости от конкретного случая для получения желаемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которую можно переносить по схеме реакции и заменять в зависимости от конкретного случая желаемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что преобразования, показанные в приведенных ниже схемах, можно осуществлять в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп.

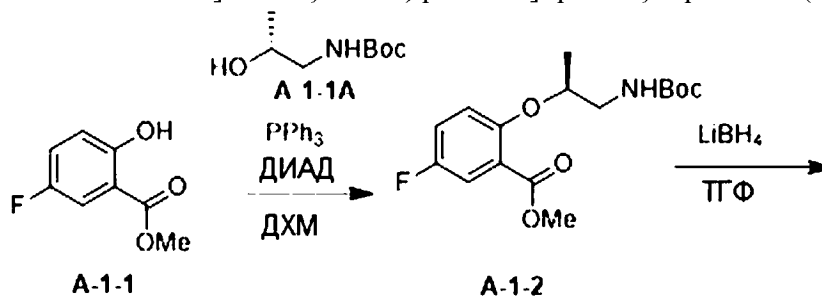
[0281] Сокращения: в примерах, описанных в данном документе, используются вещества, в том числе, но не ограничиваются ими, те, которые описаны следующими сокращениями, известными специалистам в данной области техники:

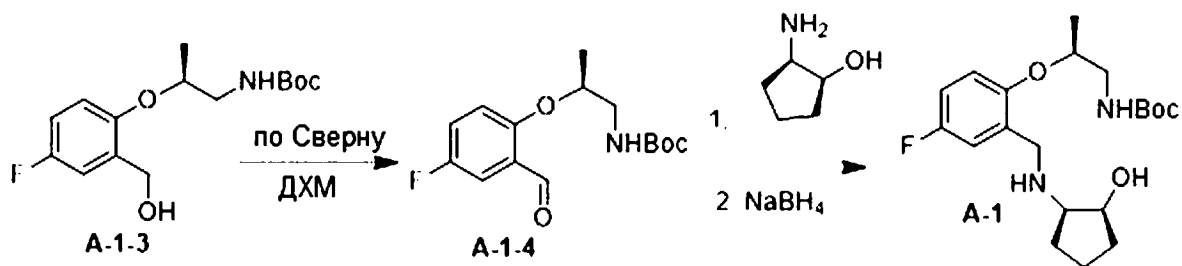
г	граммы
экв.	эквиваленты
ммоль	миллимоли
мл	миллилитры
EtOAc	этилацетат
МГц	мегагерцы
м. д.	миллионные доли
δ	химический сдвиг
с	синглет
д	дублет
т	триплет
к	квартет
квин	квинтет
шир.	широкий
м	мультиплет
Гц	герцы
ТГФ	тетрагидрофуран
°C	градусы Цельсия
ПЭ	петролейный эфир
ЭА	этилацетат
R _f	коэффициент удерживания
н.	нормальный
J	константа взаимодействия
DMCO- <i>d</i> ₆	дейтерированный диметилсульфоксид
n-BuOH	n-бутанол
ДИЭА	N, N-диизопропилэтиламин

TMSCl	триметилсилилхлорид
мин	минуты
ч	часы
Me	метил
Et	этил
i-Pr	изопропил
ТСХ	тонкослойная хроматография
М	молярный
Соед. №	номер соединения
МС	масс-спектр
m/z	отношение массы к заряду
Ms	метансульфонил
FDPP	пентафторфенилдифенилфосфинат
Boc	трет-бутилоксикарбонил
ТФК	трифторуксусная кислота
Tos	толуолсульфонил
ДМАП	4-(диметиламино)пиридин
мкМ	микромолярный
АТФ	аденозинтрифосфат
IC ₅₀	концентрация полумаксимального ингибирования
Ед/мл	единицы активности на миллилитр
KNMDS	бис(триметилсилил)амид калия
ДИАД	диизопропилазодикарбоксилат
MeТГФ	2-метилтетрагидрофуран
МОМ	метоксиметил
ДХМ	дихлорметан
ДМФА	<i>N, N</i> -диметилформамид
DPRA	дифенилфосфорилазид
ДБУ	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДИПЭА	<i>N, N</i> -диизопропилэтиламин
ТВАФ	Фторид тетрабутиламмония
ТЭА	Триэтиламин
TBS	Трет-бутилдиметилсилил

[0282] Общая методика А.

[0283] Получение *трет*-бутил-{(2*S*)-2-[4-фтор-2-({[(1*R*,2*S*)-2-гидроксициклопентил]амино} метил)фенокси]пропил} карбамата (А-1)





[0284] Стадия 1. К азеотропной высушенной смеси A-1-1 (0,9615 г, 5,65 ммоль) и A-1-1A (1,19 г, 6,78 ммоль) в ДХМ (3,62 мл) добавляли PPh_3 (2,22 г, 8,48 ммоль). Смесь перемешивали до полного растворения. Очень медленно при перемешивании при 0°C добавляли ДИАД (1,83 г, 9,04 ммоль, 1,78 мл). Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли ДХМ (5 мл) и 2 М раствор NaOH (20 мл) и энергично перемешивали в течение 4 часов. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, 12 г силикагеля, 0-30% этилацетат в гексане) давала A-1-2 (1,35 г, 73%).

[0285] Стадия 2. К раствору A-1-2 (1,35 г, 4,13 ммоль) в ТГФ (8,27 мл) при 0°C добавляли боргидрид лития (720,51 мг, 33,08 ммоль) небольшими порциями, и смесь перемешивали в течение 1 ч и снимали с охлаждающей бани. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч, затем разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (ISCO, силикагель, 24 г, этилацетат в смеси изомеров гексана) давала A-1-3 (1,08 г, 3,60 ммоль, выход 87,09%).

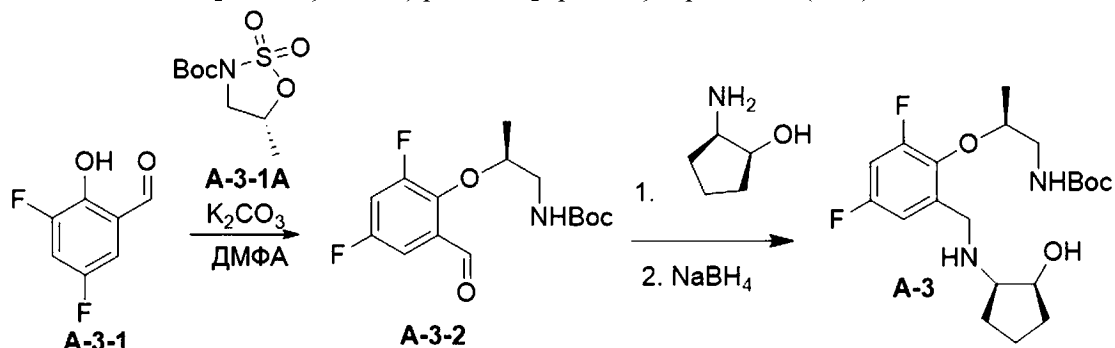
[0286] Стадия 3. ДМСО (422,82 мг, 5,41 ммоль, 384,38 мкл) в ДХМ (6 мл) добавляли по каплям при -78°C к оксалилхлориду (686,85 мг, 5,41 ммоль, 464,09 мкл) в ДХМ (6 мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут и по каплям при -78°C добавляли A-1-3 (1,08 г, 3,61 ммоль) в ДХМ (6 мл) и перемешивали в течение 20 минут с последующим добавлением ТЭА (1,83 г, 18,04 ммоль, 2,51 мл). Смесь перемешивали, пока температура повышалась до температуры окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), и слои разделяли. Водный слой дважды экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Флэш-хроматография (ISCO, 24 г силикагеля Gold, 0-30% этилацетат в смеси изомеров гексана) давала A-1-4 (460,2 мг, 1,55 ммоль, выход 42,90%).

[0287] Стадия 4. Раствор (1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентанола, соль HCl , (69 мг, 504 мкмоль), основания Хунига (196 мг, 0,26 мл, 1,5 ммоль) и A-1-4 (150,00 мг, 504 мкмоль) в сухом MeOH (2,50 мл) нагревали до 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaBH_4 (38 мг, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем гасили водой (3 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3×5 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 25-50% этилацетат в гексане) давала A-1 (125,3 мг, 327 мкмоль, выход 64,9%).

[0288] Соединение А-2 получали в соответствии с Общей методикой А с использованием (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентанола на стадии 4.

[0289] Общая методика В.

[0290] Получение *трет*-бутил-{(2*S*)-2-[2,4-дифтор-6-({[(1*R*,2*S*)-2-гидроксициклопентил]амино}метил)фенокси]пропил}карбамата (А-3)



[0291] Стадия 1. К А-3-1 (151 мг, 955,08 мкмоль) и А-3-1А (283,27 мг, 1,19 ммоль) в ДМФА (4,78 мл) добавляли K_2CO_3 (330,00 мг, 2,39 ммоль) и нагревали до 50 °С при перемешивании в течение 1 ч. Смесь охлаждали и разбавляли ДХМ (3 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-30% этилацетата в гексане) давала А-3-2 (301 мг, 954 мкмоль, выход 99%).

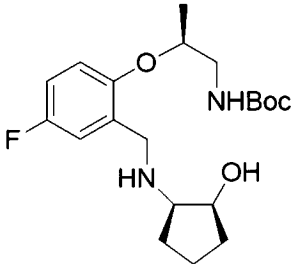
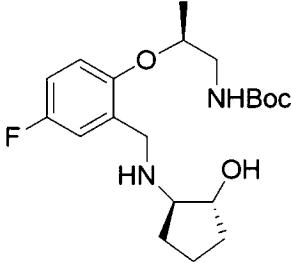
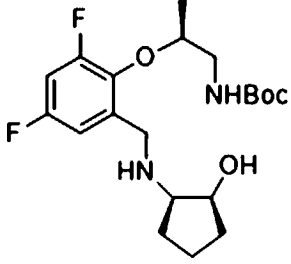
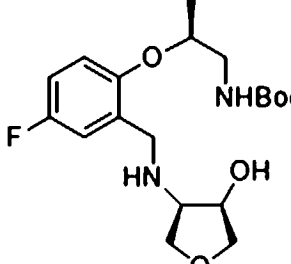
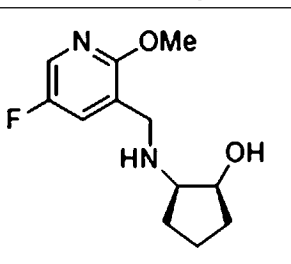
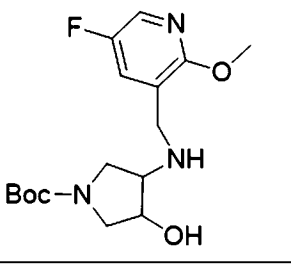
[0292] Стадия 4. Раствор (1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентанола, соль HCl (104 мг, 0,76 мкмоль) и А-3-2 (200 мг, 634 мкмоль) в сухом MeOH (3,17 мл) нагревали до 65 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли $NaBH_4$ (72 мг, 1,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, затем гасили водой (5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 15 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-20% метанола в дихлорметане) давала А-3 (108 мг, 270 мкмоль, выход 42%).

[0293] Соединение А-4 получали в соответствии с Общей методикой А с использованием (3*R*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-3-ола на стадии 4.

[0294] Соединение А-5 получали в соответствии с Общей методикой А с использованием 5-фтор-2-метоксиникотинальдегида на стадии 4.

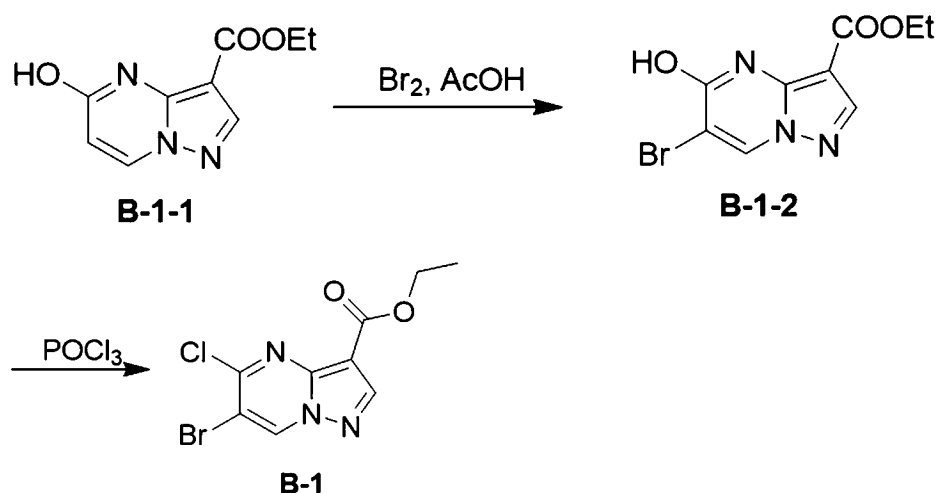
[0295] Соединение А-6 получали в соответствии с Общей методикой А с использованием рацемического *цис*-трет-бутил-3-амино-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата и 5-фтор-2-метоксиникотинальдегида.

Соед. №	Структура	МС [M+H] <i>m/z</i>
---------	-----------	------------------------

A-1		383,2
A-2		383,2
A-3		401,2
A-4		385,2
A-5		241,1
A-6		342,1

[0296] Общая методика С.

[0297] Получение этил-6-бром-5-хлорпирозоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксилата (В-1).

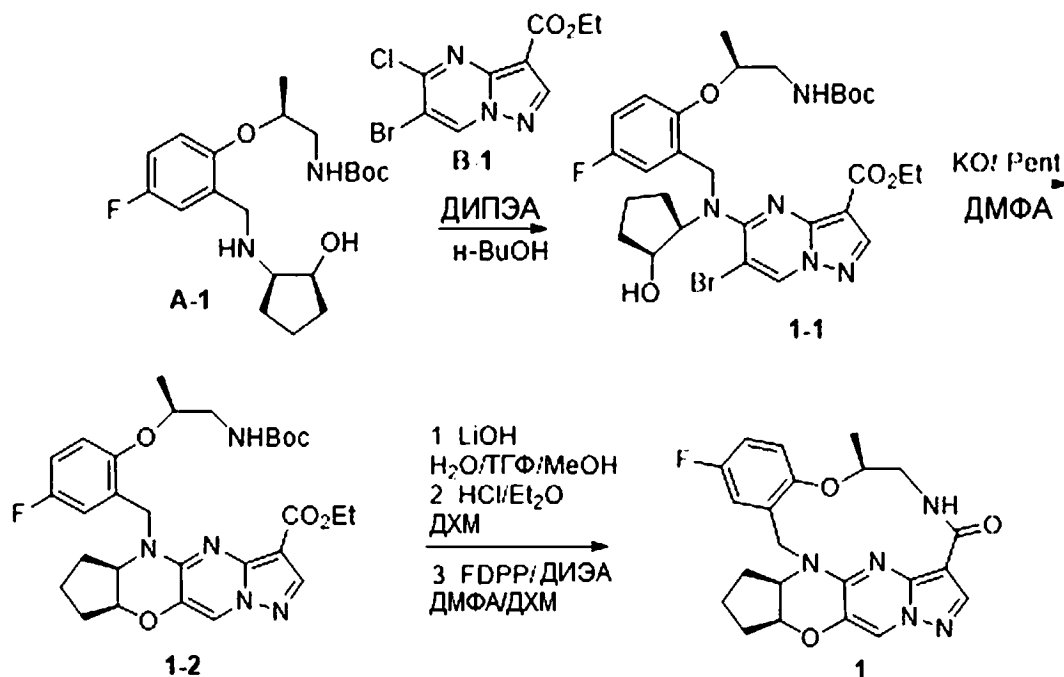


[0298] Стадия 1. К раствору B-1-1 (10,00 г, 47,80 ммоль, 1,00 экв.) в уксусной кислоте (100,00 мл) добавляли бром (7,64 г, 47,80 ммоль, 2,46 мл, 1,00 экв.). Смесь перемешивали при 180 °С в течение 6 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=1/1) показала, что исходное вещество израсходовано полностью, и было обнаружено одно новое пятно. Смесь гасили водой (30 мл). Смесь фильтровали, и осадок на фильтре концентрировали с получением B-1-2 (10,00 г, 34,71 ммоль, выход 72,62%) в виде белого твердого вещества: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 12,34 (шир. с., 1H), 9,25 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 4,28 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[0299] Стадия 2. К раствору B-1-2 (6,00 г, 20,97 ммоль, 1,00 экв.) в оксихлориде фосфора (60 мл). Смесь перемешивали при 120 °С в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/этилацетат=3/1) показала, что исходное вещество было полностью израсходовано, и было обнаружено одно новое пятно. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, что давало остаток. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 1/1), что давало B-1 (2,50 г, 8,21 ммоль, выход 39,15%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,94 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,42 (т, J=7,2 Гц, 3H).

[0300] Общая методика D.

[0301] Получение (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксаино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(1*H*)-она (1)



[0302] Стадия 1. К раствору B-1 (325 мг, 1,07 ммоль) и A-1 (408 мг, 1,07 ммоль) в н-BuOH (5,3 мл) добавляли основание Хунига (689 мг, 5,3 ммоль, 929 мкл). Смесь нагревали до 90 °С в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 10-50% этилацетата в гексане) давала 1-1 (197,7 мг, 303 мкмоль, выход 28%).

[0303] Стадия 2. К раствору 1-1 (36,6 мг, 48,5 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли KOt-Pent (1,7 М, 86 мкл) в толуоле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до -20 °С и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5 мл), затем экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 10-35% этилацетата в гексане) давала 1-2 (12,8 мг, 22 мкмоль, выход 46%).

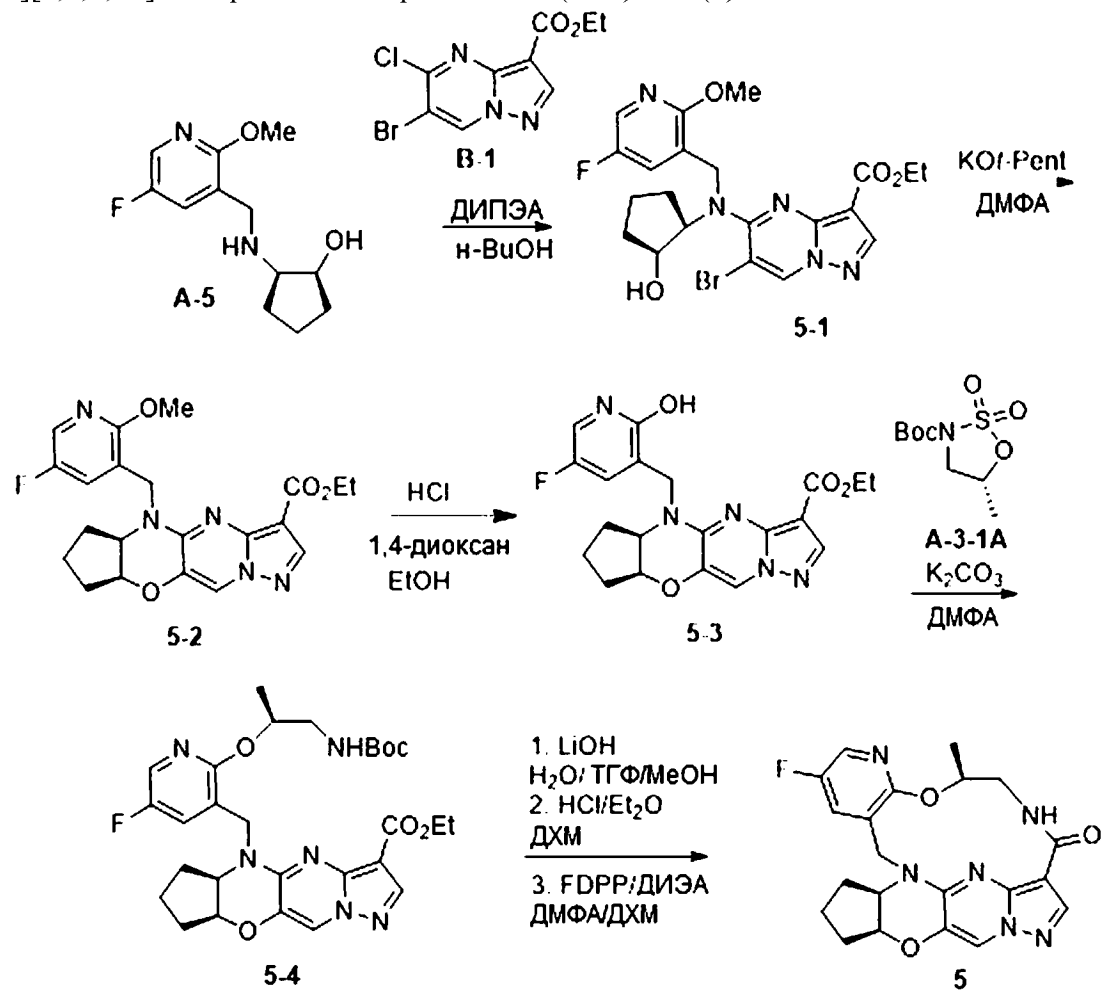
[0304] Стадия 3. К раствору 1-2 (12,8 мг, 22 мкмоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор LiOH (2,0 М, 1,0 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 17 ч, охлаждали до -20 °С, затем гасили водным раствором HCl (2,0 М) до кислой среды. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в ДХМ (4 мл) с последующим добавлением HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 ч, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА (2,0 мл) и ДХМ (4,0 мл) и одной порцией добавляли основание Хунига (185 мг, 1,4 ммоль, 250 мкл), затем FDPP (34,5 мг, 89 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, затем гасили 2 М раствором Na₂CO₃ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали с помощью ДХМ (4 × 10 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na₂SO₄ и

концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-5% метанола в дихлорметане) давала 1 (8,13 мг, 19 мкмоль, выход 85%).

[0305] Соединения 2-4 были получены в соответствии с Общей методикой D с использованием А-2-А-4 на стадии 1, соответственно.

[0306] Общая методика Е.

[0307] Получение (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*]пиридо[3,2-*l*][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11*H*)-она (5)



[0308] Стадия 1. К раствору В-1 (454 мг, 1,49 ммоль) и А-5 (358 мг, 1,49 ммоль) в трет-БуОН (5,0 мл) добавляли основание Хунига (963 мг, 7,45 ммоль, 1,30 мл). Смесь нагревали до 105 °С в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 10-40% этилацетата в гексане) давала 5-1 (292 мг, выход 38%).

[0309] Стадия 2. К раствору 5-1 (18,8 мг, 37 мкмоль) в ДМФА (3 мл) добавляли KOt-Pent (1,7 М, 65 мкл) в толуоле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до -20 °С и гасили насыщенным раствором NH₄Cl (5 мл), затем экстрагировали ДХМ (3 × 10 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном

давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-5% метанола в дихлорметане) давала 5-2 (6,2 мг, выход 39%).

[0310] Стадия 3. К раствору 5-2 (6,2 мг, 14,5 мкмоль) в EtOH (4 мл) добавляли водный раствор HCl (4,0 М, 3,0 мл) в 1,4-диоксане. Смесь нагревали при 70°C в течение 6 часов. Смесь охлаждали, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом, получая неочищенный 5-3. Соединение использовали без дополнительной очистки.

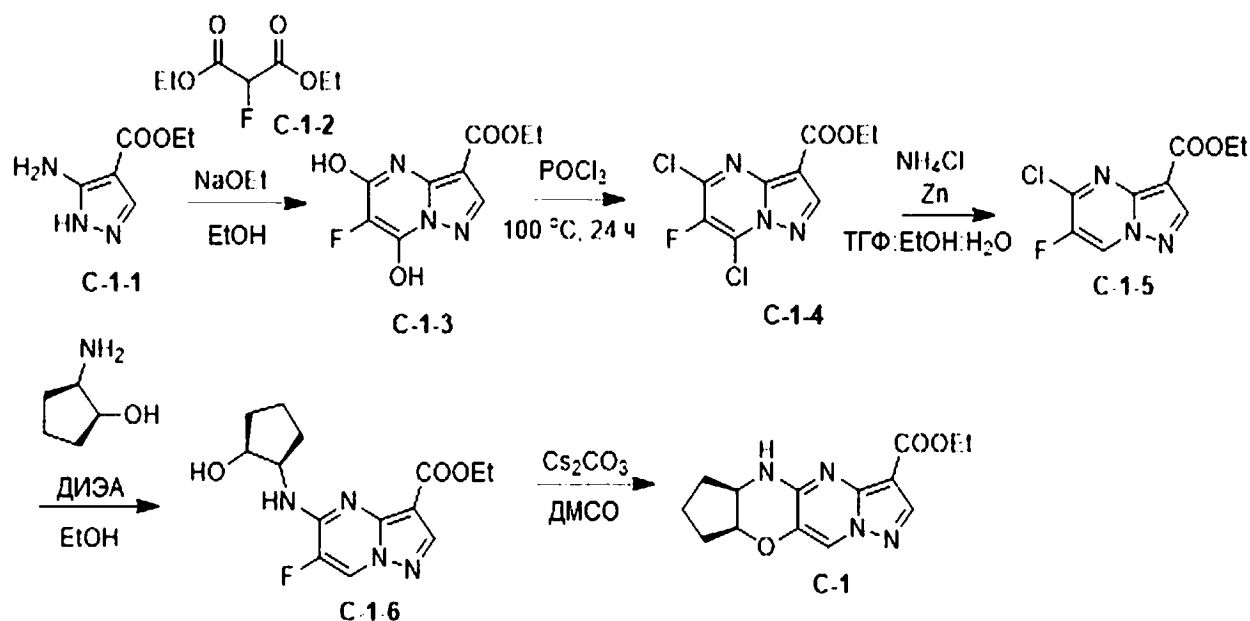
[0311] Стадия 4. К 5-3 (6,2 мг, 14,5 мкмоль) и А-3-1А (17 мг, 73 мкмоль) в ДМФА (250 мкл) добавляли K_2CO_3 (14,0 мг, 101 мкмоль) и перемешивали в течение 2 часов. Смесь охлаждали и гасили водой (5 мл), затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 20-100% этилацетата в гексане) давала 5-4 (6,1 мг, выход 73%).

[0312] Стадия 5. К раствору 5-4 (6,1 мг, 10,7 мкмоль) в MeOH (3 мл) и ТГФ (1 мл) при температуре окружающей среды добавляли водный раствор LiOH (2,0 М, 1,0 мл). Смесь нагревали при 60 °С в течение 16 ч, охлаждали до -20 °С, затем гасили водным раствором HCl (2,0 М) до кислой среды. Смесь экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл), сушили с использованием Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в ДХМ (4 мл) с последующим добавлением HCl в 1,4-диоксане (4 М, 3 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом. Неочищенное вещество растворяли в ДМФА (2,0 мл) и ДХМ (4,0 мл) и одной порцией добавляли основание Хунига (185 мг, 1,4 ммоль, 250 мкл), затем FDPP (34,5 мг, 89 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем гасили 2 М раствором Na₂CO₃ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали с помощью ДХМ (4 × 10 мл). Объединенные экстракты сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-5% метанола в дихлорметане) давала 5 (3,21 мг, выход 71%).

[0313] Соединение 6 получали в соответствии с Общей методикой Е с использованием (R)-3-Вос-4-метил-2,2-диоксо- [1,2,3]оксатиазолидина на стадии 4.

[0314] Общая методика F.

[0315]	Получение	этил-(5 <i>aR</i> ,8 <i>aS</i>)-5,5 <i>a</i> ,6,7,8,8 <i>a</i> -гексагидроциклопента[<i>b</i>]пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5- <i>e</i>][1,4]оксазин-3-карбоксилата (C-1)
--------	-----------	---



[0316] Стадия 1. К раствору C-1-1 (5,0 г, 28,1 ммоль, 1 экв.) и C-1-2 (6,1 г, 39,3 ммоль, 1,4 экв.) в EtOH (56 мл) при 90°C добавляли NaOEt (2,68 М, 26,2 мл, 2,5 экв.) и перемешивали в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли толуолом (60 мл) и концентрировали досуха при пониженном давлении. Вещество ресуспендировали в толуоле (60 мл) и снова концентрировали досуха и помещали в высокий вакуум на ночь, чтобы получить неочищенный C-1-3. Неочищенное вещество использовали в исходном виде на следующей стадии.

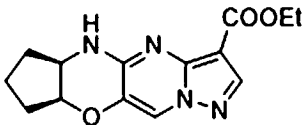
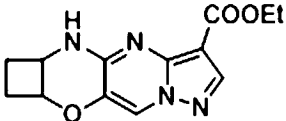
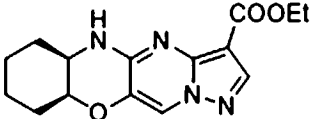
[0317] Стадия 2. Неочищенный C-1-3 со стадии 1 суспендировали в POCl₃ (99 г, 60 мл, 646 ммоль, 23,00 экв.) и нагревали до 100 °C в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенное вещество суспендировали в ДХМ (100 мл) и добавляли воду (100 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем экстрагировали с помощью ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка через слой силикагеля (60 г Si), который элюировали ДХМ (~ 1,5 л), давала C-1-4 (5,68 г, выход 72%, чистота=86% по данным ЖХ/МС) в виде желтого твердого вещества.

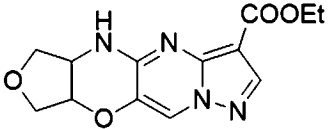
[0318] Стадия 3. К раствору C-1-4 (5,68 г, 20,4 ммоль) и NH₄Cl (5,46 г, 102 ммоль) в ТГФ (68 мл), EtOH (204 мл) и воде (136 мл) при 0°C добавляли порошок Zn (5,34 г, 81,7 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, и слой целита промывали ДХМ (100 мл). Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении, затем ресуспендировали в ДХМ (500 мл), сушили с помощью Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Очистка с использованием слоя силикагеля (50 г Si) и элюирование ДХМ давали C-1-5 (3,17 г, выход 63,8%) в виде белого твердого вещества.

[0319] Стадия 4. К раствору C-1-5 (1,74 г, 7,1 ммоль) и соли HCl и (1*S*,2*R*)-2-аминоциклопентанола (1,08 г, 7,8 ммоль) в EtOH (14 мл) добавили ДИЭА (4,6 г, 6,2 мл, 35,6 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (40 г), 20-80% этилацетата в гексане) давала C-1-6 (2,13 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества.

[0320] Стадия 5. К раствору C-1-6 (1,0 г, 3,24 ммоль) в ДМСО (162 мл) добавляли Cs₂CO₃ (9,51 г, 29 ммоль). Смесь нагревали до 100 °C и перемешивали в течение 91 часа. Реакционную смесь охлаждали и гасили 30%-ным водным раствором хлорида натрия (700 мл), затем экстрагировали этилацетатом (4 × 200 мл). Объединенные экстракты промывали 15%-ным водным раствором хлорида натрия (2 × 250 мл). Растворы хлорида натрия снова экстрагировали этилацетатом (1 × 250 мл). Органические экстракты объединяли и сушили с использованием насыщенного водного раствора хлорида натрия (250 мл), Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить C-1 (803 мг, выход 86%, чистота 97% по данным ЖХ/МС) в виде светло-желтого твердого вещества.

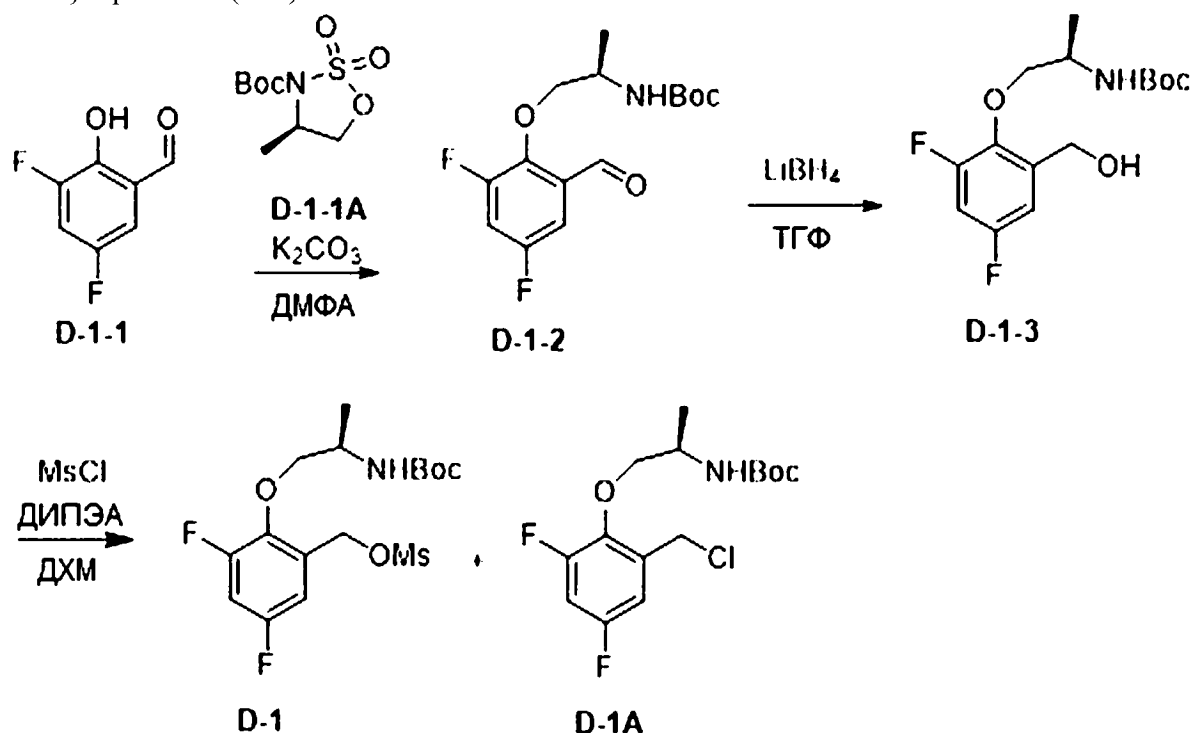
[0321] Соединения C-2, C-3 и C-4 получали в соответствии с Общей методикой F с использованием рацемического *цис*-2-аминоциклобутанола, (1*S*,2*R*)-2-аминоциклогексанола и рацемического *цис*-4-аминооксолан-3-ола, соответственно, на стадии 4.

Соед. №	Структура	МС [M+H] <i>m/z</i>
C-1		289,0
C-2		275,0
C-3		303,0

C-4		291,1
-----	--	-------

[0322] Общая методика G.

[0323] Получение *трет*-бутил-{(2*R*)-1-[2-(хлорметил)-4,6-дифторфенокси]пропан-2-ил}карбамата (D-1)



[0324] Стадия 1. К раствору D-1-1 (200 мг, 1,27 ммоль) и D-1-1A (315 мг, 1,33 ммоль) в ДМФА (6,3 мл) добавляли K_2CO_3 (437 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем гасили раствором лимонной кислоты (1 М в H_2O , 6 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 30 минут. Смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл), и объединенные органические экстракты собирали и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении и под высоким вакуумом с получением целевого продукта D-1-2 (теоретический выход 399 мг). Соединение использовали без дополнительной очистки.

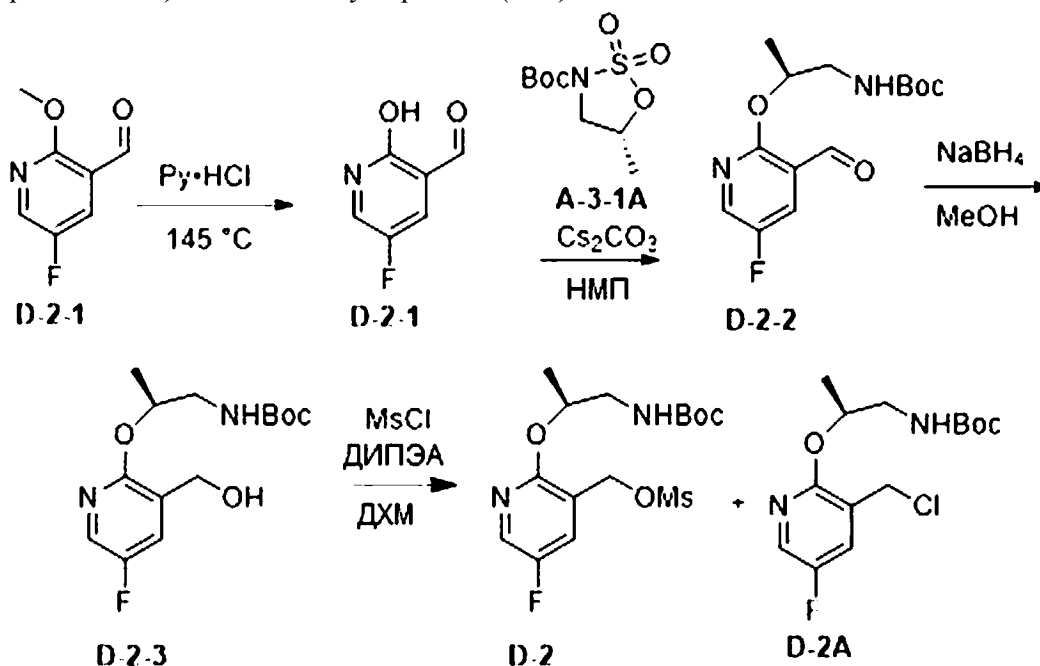
[0325] Стадия 2. К раствору D-1-2 (399 мг (теоретический), 1,27 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл) добавляли $LiBH_4$ (193 мг, 8,86 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 часов, затем гасили водой (25 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл), сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (24 г), 0-50% этилацетата в гексане) давала D-1-3 (33,2 мг, выход 8%).

[0326] Стадия 3. К раствору D-1-3 (33,2 мг, 105 мкмоль) и ДИПЭА (67,6 мг, 91 мкл, 523 мкмоль) в ДХМ (525 мкл) при $0^\circ C$ по каплям добавляли $MsCl$ (15 мг, 10 мкл, 131

мкмоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и 2М HCl (100 мкл), затем экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-50% этилацетата в гексане) давала смесь D-1 и D-1A (40,2 мг, выход 91%).

[0327] Общая методика Н.

[0328] Получение (S)-(2-((1-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропан-2-ил)окси)-5-фторпиридин-3-ил)метилметансульфоната (D-2)



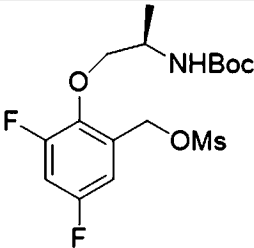
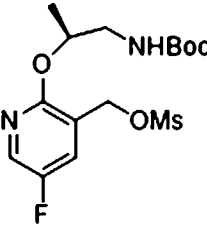
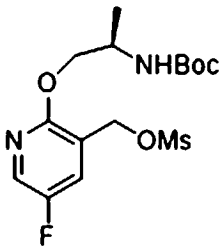
[0329] Стадия 1. D-2-1 (7 г, 45,12 ммоль) и гидрохлорид пиридина (20,86 г, 180,5 ммоль) смешивали в круглодонной колбе и нагревали до 145 °С, и расплавленную смесь перемешивали при 145 °С в течение 30 мин, затем охлаждали. Смесь разбавляли H₂O (200 мл) и этилацетатом (200 мл), разделяли фазы, и водный слой экстрагировали ЭА (5 × 100 мл), органические фазы объединяли и сушили с помощью Na₂SO₄, раствор затем концентрировали при пониженном давлении с получением целевого продукта D-2-1 (5,19 г, 36,78 ммоль, выход 81,51%) в виде желтого твердого вещества.

[0330] Стадия 2. К охлажденной на ледяной бане смеси соединения D-2-1 (2,37 мг, 16,79 ммоль) и Cs₂CO₃ (21,88 г, 67,15 ммоль) в НМП (33,57 мл) добавляли соединение A-3-1A (4 г, 16,79 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и H₂O (100 мл). Добавляли раствор лимонной кислоты (1 М в H₂O, 100 мл) и смесь энергично перемешивали в течение 10 минут, слои разделяли, органический слой собирали и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией (система ISCO, силикагель (80 г), 0-30% этилацетата в смеси изомеров гексана) давала целевой продукт D-2-2 (4,2 г, 14,06 ммоль, выход 83,79%) в виде белого твердого вещества.

[0331] Стадия 3. К охлажденному на ледяной бане раствору соединения D-2-2 (4,2 г, 14,06 ммоль) в MeOH (46,88 мл) добавляли NaBH_4 (798,17 мг, 21,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили H_2O (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Органические фазы объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Очистка флэш-хроматографией (система ISCO, силикагель (80 г), 0-50% этилацетата в смеси изомеров гексана) давала целевой продукт D-2-3 (3,46 г, 11,53 ммоль, выход 81,96%) в виде бесцветного масла.

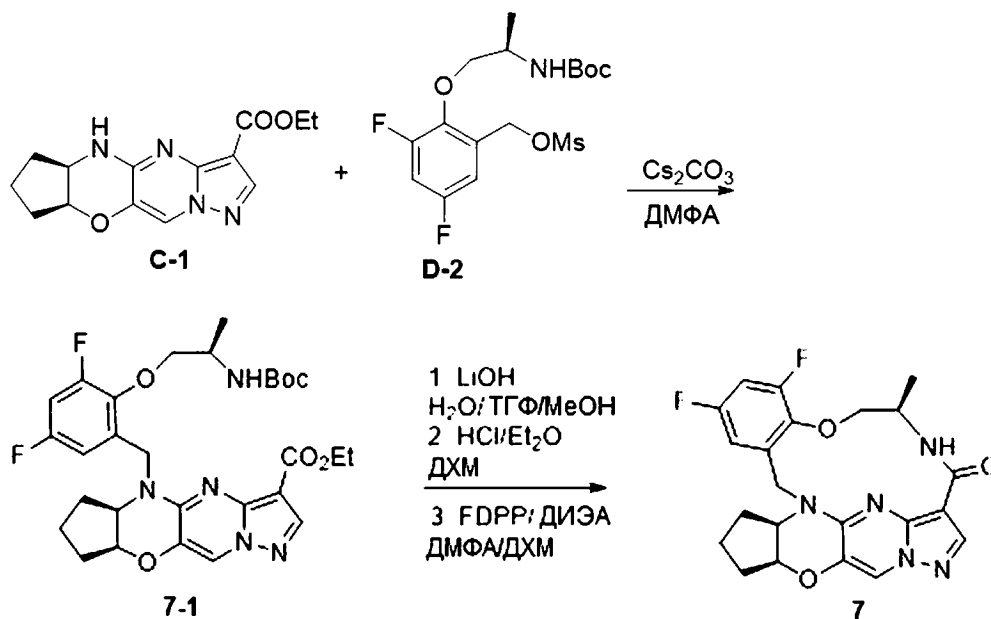
[0332] Стадия 4. К раствору D-2-3 (2,41 г, 8,02 ммоль) и ДИПЭА (4,15 г, 5,6 мл, 32,1 ммоль) в ДХМ (14 мл) по каплям при 0°C добавляли MsCl (1,10 г, 0,74 мл, 9,62 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2 часов. Ее гасили 1%-ным раствором HCl (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (80 г), 0-40% этилацетата в гексане) давала D-2 (2,0 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества и D-2A (627 мг, выход 24%) в виде масла.

[0333] Соединение D-3 получали в соответствии с Общей методикой Н с использованием (*R*)-3-бос-4-метил-2,2-диоксо- [1,2,3]оксатиазолидина на стадии 2.

Соед. №	Структура	МС $[\text{M}+\text{Na}]$ m/z
D-1		418,1
D-2		401,1
D-3		401,1

[0334] Общая методика I.

[0335] Получение (3a*R*,12*R*,20a*S*)-7,9-дифтор-12-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*][1,4,8,10]бензоксатриазациклотридецин-14(1*H*)-она (7)



[0336] Стадия 1. К раствору C-1 (30 мг, 104 мкмоль) и D-1 (41 мг, 104 мкмоль) в ДМФА (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (102 мг, 312 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли ДХМ (3 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-50% этилацетата в гексане) давала 7-1 (61 мг, выход 100%).

[0337] Стадия 2. Соединение 7-1 превращали в 7 в соответствии с методикой, используемой в Общей методике Е.

[0338] Соединения 8 и 9 были получены в соответствии с Общей методикой I с использованием исходных веществ C-2 и D-2 на стадии 1 и путем разделения стереоизомеров после последней стадии.

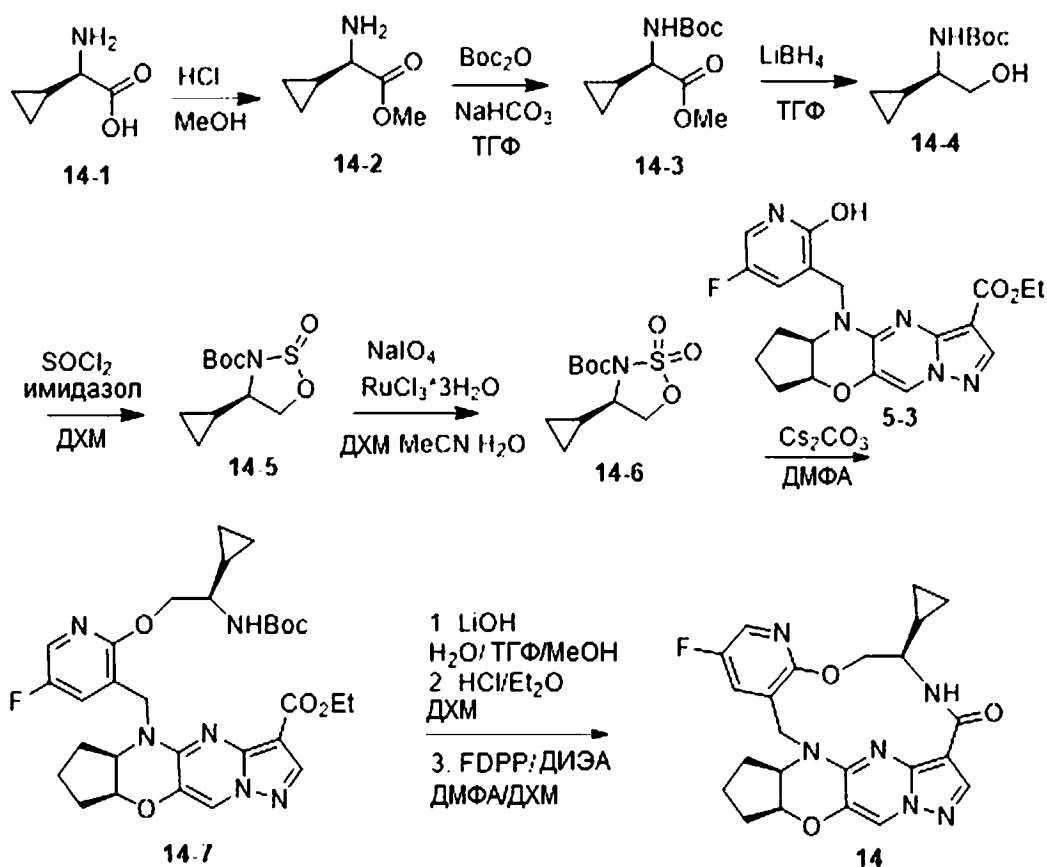
[0339] Соединения 10 и 11 были получены в соответствии с Общей методикой I с использованием исходных веществ C-2 и D-3 на стадии 1 и путем разделения стереоизомеров после последней стадии.

[0340] Соединение 12 получали в соответствии с Общей методикой I, используя исходные вещества C-3 и D-2 на стадии 1.

[0341] Соединение 13 получали в соответствии с Общей методикой I, используя исходные вещества C-3 и D-3 на стадии 1.

[0342] Общая методика J.

[0343] Получение (3a*R*,12*R*,20a*S*)-12-циклопропил-7-фтор-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*]пиридо[3,2-*l*][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(1*H*)-она (14)



[0344] Стадия 1. К раствору 14-1 (1,0 г, 8,69 ммоль) в сухом MeOH (87 мл) добавляли раствор HCl (4,0 М, 4,3 мл, 2,0 экв.) в диоксане. Смесь нагревали до 70 °С и перемешивали в течение 40 часов. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали досуха при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный 14-2. Вещество использовали в исходном виде на следующей стадии.

[0345] Стадия 2. К раствору неочищенного 14-2 со стадии 1 в ТГФ (60 мл) добавляли Boc_2O (2,08 г, 9,54 ммоль) и раствор NaHCO_3 (1 М, 34,69 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, затем разбавляли водой (50 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (40 г), 0-50% этилацетата в гексане) давала 14-3 (1,66 г, выход 83%).

[0346] Стадия 3. К раствору 14-3 (1,66 г, 7,24 ммоль) в ТГФ (36 мл) при 0 °С добавляли LiBH_4 (789 мг, 36 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) и водного насыщенного NH_4Cl (25 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные экстракты сушили насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (40 г), 10-40% этилацетата в гексане) давала 14-4 (1,23 г, выход 84%).

[0347] Стадия 4. К раствору имидазола (1,0 г, 14,9 ммоль) в ДХМ (16 мл) при -5°C по каплям добавляли SOCl_2 (532 мг, 4,47 ммоль, 324 мкл) в ДХМ (5 мл). Смесь перемешивали при -5°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до -10°C и по каплям добавляли 14-4 (0,5 г, 2,48 ммоль) в ДХМ (4 мл). Смесь медленно нагревали до 10°C и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и перемешивали при 10°C в течение 10 мин. Органический слой удаляли и промывали 10%-ным раствором лимонной кислоты (10 мл), затем сушили насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл) и Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (24 г), 0-20% этилацетата в гексане) давала 14-5 (294 мг, выход 48%).

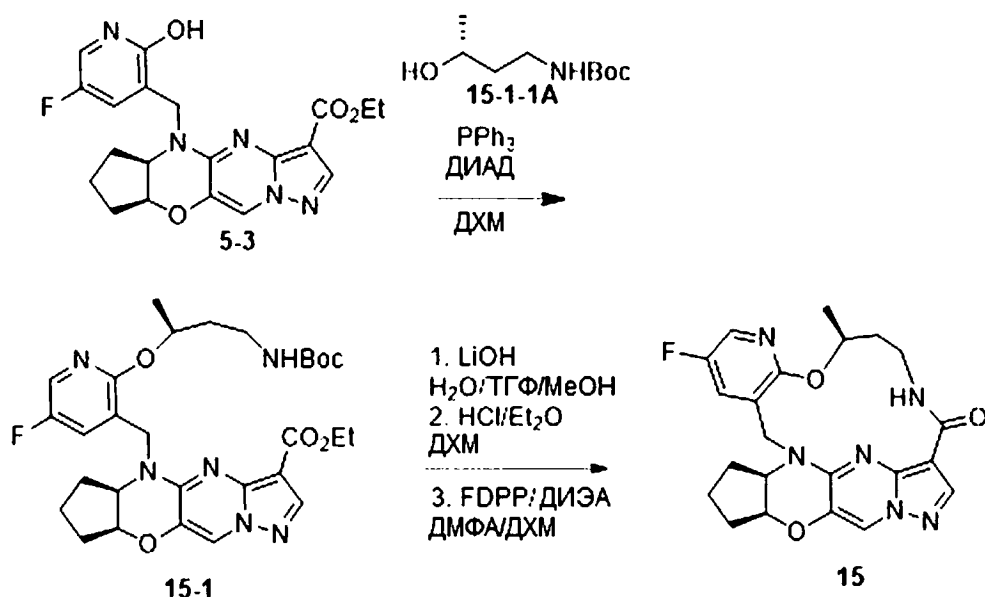
[0348] Стадия 5. К раствору 14-5 (294 мг, 1,19 ммоль) в ДХМ (5,66 мл) и NaIO_4 (610,25 мг, 2,85 ммоль) в H_2O (5,66 мл) при 0°C добавляли $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (6,2 мг, 24 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (15 мл), затем экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенные экстракты сушили насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 0-30% этилацетата в гексане) давала 14-6 (308 мг, выход 98%).

[0349] Стадия 6. К раствору 5-3 (40 мг, 97 мкмоль) и 14-6 (32 мг, 121 мкмоль) в ДМФА (484 мкл) добавляли CS_2CO_3 (95 мг, 290 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, затем разбавляли ДХМ (5 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр, затем перемешивали с 20% раствором лимонной кислоты (10 мл) в течение 30 мин. Смесь экстрагировали ДХМ (3×15 мл) и объединенные экстракты сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель (12 г), 10-50% этилацетата в гексане) давала 14-7 (45,6 мг, выход 79%).

[0350] Стадия 7. Соединение 14-7 превращали в 14 в соответствии с процедурой, используемой в Общей методике Е.

[0351] Общая методика К.

[0352] Получение (3a*R*,11*S*,21a*S*)-7-фтор-11-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3-*e*]пиразоло[3,4-*h*]пиридо[2,3-*b*][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-она (15)



[0353] Стадия 1. К раствору 5-3 (50 мг, 121 мкмоль), 15-1-1А (27,5 мг, 145 мкмоль) и PPh_3 (41 мг, 157 мкмоль) в ДХМ (194 мкл) при 0°C добавляли ДИАД (41 мг, 157 мкмоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ДХМ. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Колоночная флэш-хроматография (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана) давала 15-1 (58,8 мг, выход 83%).

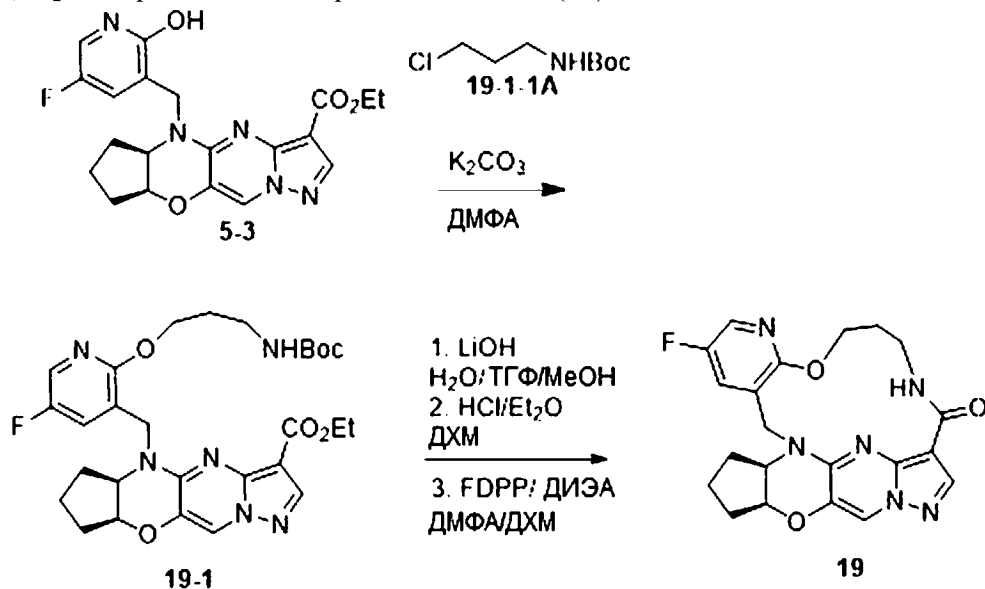
[0354] Стадия 2. Соединение 15-1 превращали в 15 в соответствии с процедурой, используемой в Общей методике Е.

[0355] Соединения 16 и 17 были получены в соответствии с Общей методикой К.

[0356] Соединение 18 получали в соответствии с Общей методикой J.

[0357] Общая методика L.

[0358] Получение (3a*R*,21a*S*)-7-фтор-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3-*e*]пиразоло[3,4-*h*]пиридо[2,3-*b*][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-она (19)



[0359] Стадия 1. К раствору 5-3 (40 мг, 97 мкмоль) и 19-1-1А (23 мг, 116 мкмоль) в ДМФА (300 мкл) добавляли K_2CO_3 (27 мг, 194 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли ДХМ (5 мл). Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана), чтобы получить 15 (18,9 мг, выход 34%).

[0360] Стадия 2. Соединение 19-1 превращали в 19 в соответствии с процедурой, используемой в Общей методике Е.

[0361] Соединение 20 получали в соответствии с Общей методикой К.

[0362] Соединения 21 и 22 были получены в соответствии с Общей методикой J.

[0363] Соединения 23 и 24 были получены в соответствии с Общей методикой К.

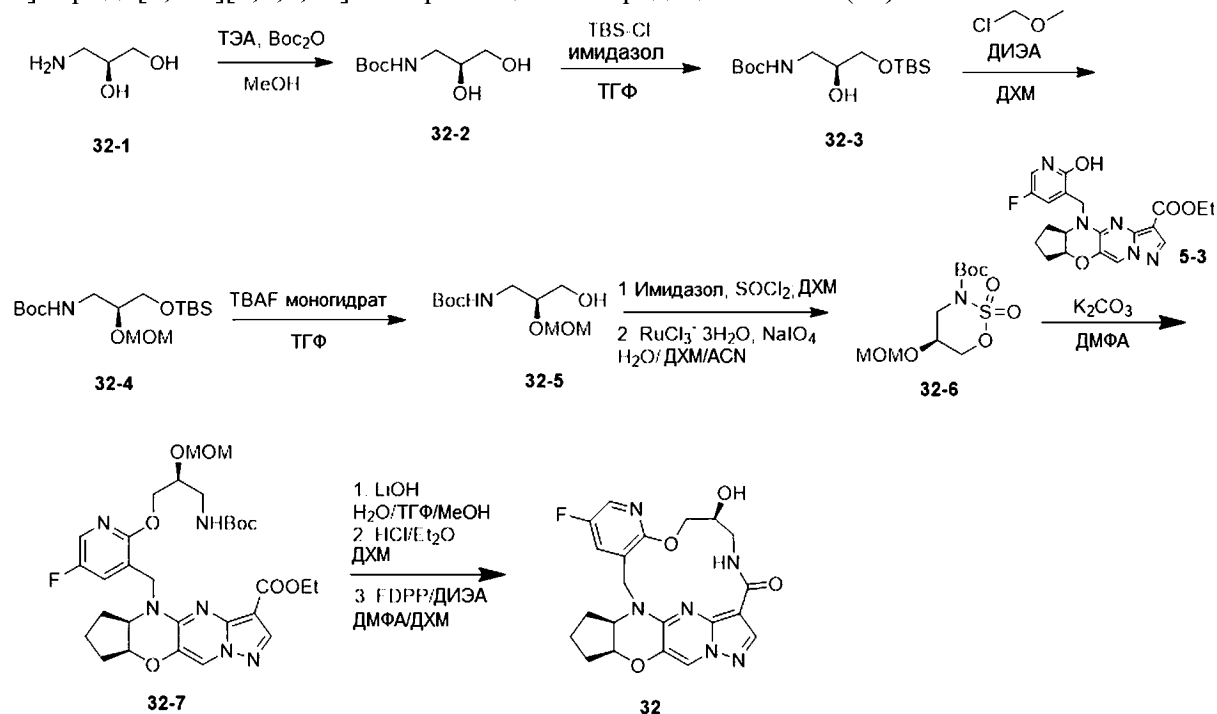
[0364] Соединения 25 и 26 были получены в соответствии с Общей методикой J.

[0365] Соединения 27, 28 и 29 были получены в соответствии с Общей методикой К.

[0366] Соединения 30 и 31 были получены в соответствии с Общей методикой I с использованием исходных веществ D-2A и C-4 на стадии 1 и путем разделения стереоизомеров после последней стадии с помощью колоночной хроматографии (ISCO, обращенная фаза C-18, 50 г, ацетонитрил в воде с 0,035% ТФК).

[0367] Общая методика М.

[0368] Получение (3aR,12S,21aS)-7-фтор-12-гидрокси-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3-*e*]пиразоло[3,4-*h*]пиридо[2,3-*b*][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-она (32)



[0369] Стадия 1. К раствору 32-1 (3,1 г, 34,03 ммоль) и Вос-ангидрида (7,43 г, 34,03 ммоль) в MeOH (68,05 мл) добавляли ТЭА (6,89 г, 68,05 ммоль, 9,48 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной флэш-хроматографией

(ISCO, силикагель, 40 г, метанол в дихлорметане), чтобы получить 32-2 (6,36 г, 33,26 ммоль, выход 97,75%).

[0370] Стадия 2. 32-2 (6,36 г, 33,26 ммоль) и имидазол (4,53 г, 66,52 ммоль) растворяли в ТГФ (110,86 мл) и добавляли TBS-хлорид (6,02 г, 39,91 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл) и сушили над Na₂SO₄. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (система ISCO, силикагель, 80 г, 0-40% этилацетата в смеси изомеров гексана), чтобы получить 32-3 (8,75 г, 28,64 ммоль, выход 86,12%).

[0371] Стадия 3. К раствору 32-3 (8,75 г, 28,64 ммоль) и ДИЭА (11,11 г, 85,93 ммоль, 14,97 мл) в ДХМ (95,48 мл) при 0°C медленно добавляли MOM-хлорид (3,46 г, 42,96 ммоль, 3,26 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч, нагревая до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные экстракты сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 80 г, 0-30% этилацетата в смеси изомеров гексана), чтобы получить 32-4 (7,44 г, 21,29 ммоль, выход 74,31%).

[0372] Стадия 4. К раствору 32-4 (7,44 г, 21,29 ммоль) в ТГФ (106,43 мл) добавляли моногидрат TBAF (11,90 г, 42,57 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и разбавляли ДХМ (100 мл). Смесь сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 80 г, этилацетат в смеси изомеров гексана), чтобы получить 32-5 (4,67 г, 19,85 ммоль, выход 93,25%).

[0373] Соединение 32 получали в соответствии с Общей методикой J из 32-5 на стадии 4 и 5-3 на стадии 6.

[0374] Общая методика N.

[0375] Получение (3a*R*,21a*S*)-7-фтор-12,12-дигидрокси-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3-*e*]пиразоло[3,4-*h*]пиридо[2,3-*b*][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-она (33)



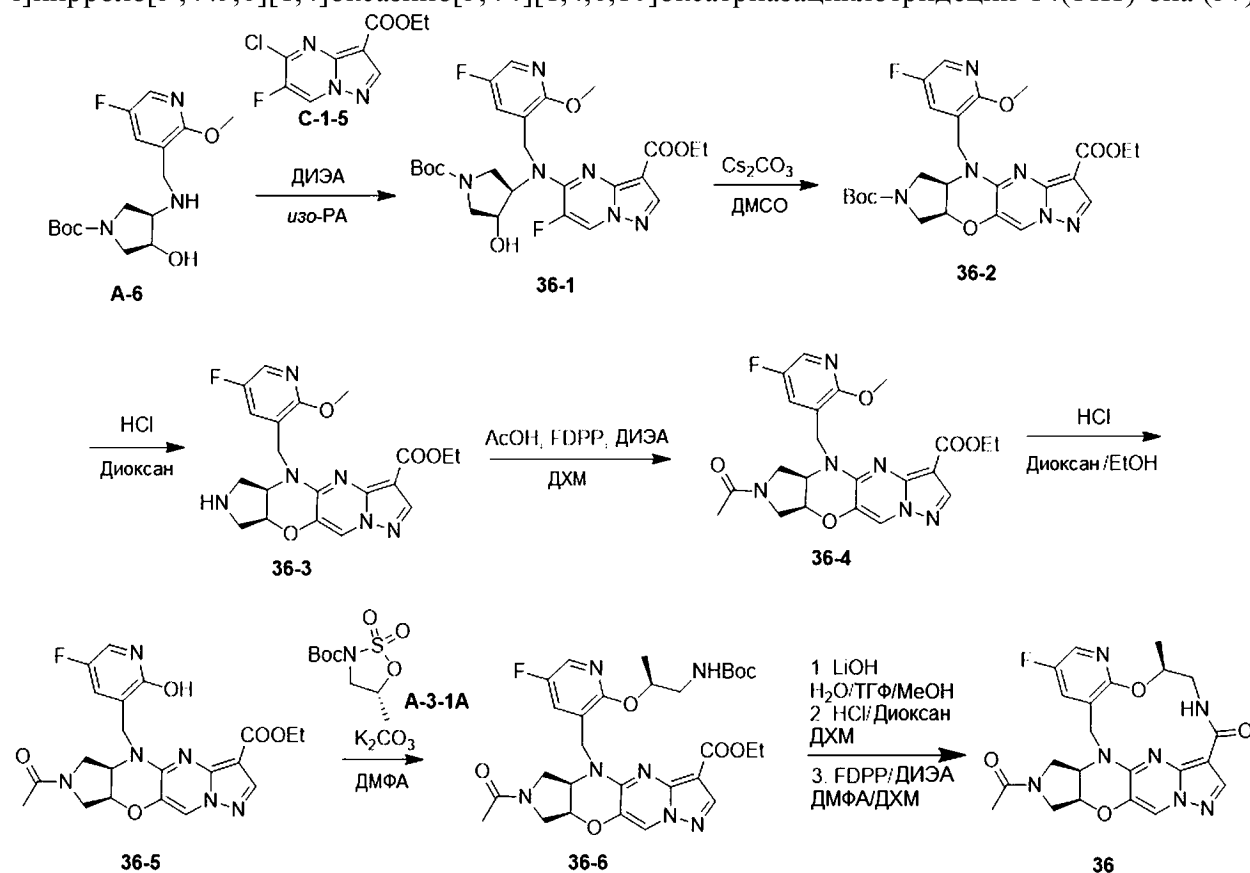
[0376] К раствору 32 (13,8 мг, 31,33 мкмоль) в ДХМ (626,66 мкл) добавляли периодинан Десса-Мартина (26,58 мг, 62,67 мкмоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Смесь

экстрагировали ДХМ (3 × 5 мл), и органические слои сушили над Na₂SO₄. Соли отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагеля, 12 г, метанол в дихлорметане), и полученную смесь продуктов перемешивали в ацетонитриле (1 мл) с несколькими каплями 2М HCl (2 капли), разбавляли 2М карбонатом натрия и экстрагировали дихлорметаном (3 × 5 мл), чтобы получить соединение 33 (9,1 мг, 19,94 мкмоль, выход 64%).

[0377] Соединения 34 и 35 были получены в соответствии с Общей методикой К.

[0378] Общая методика О.

[0379] Получение (3a*R*,13*R*,21a*S*)-7-фтор-13-метил-2,3,3a,11,12,13,14,21a-октагидро-1*H*,5*H*,15*H*-18,20-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[4,3-*e*]пиразоло[3,4-*h*]пиридо[2,3-*b*][1,5,7,11]оксатриазациклотетрадецин-15-она (36) и (3a*S*,11*S*,20a*R*)-2-ацетил-7-фтор-11-метил-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)пиразоло[4,3-*f*]пиридо[3,2-1]пирроло[3',4':5,6][1,4]оксазино[3,4-*i*][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(1*H*)-она (37)



[0380] Стадия 1. К раствору **A-6** (255,4 мг, 748,15 мкмоль, рацемическая смесь) в безводном изопропанол (3,74 мл) при комнатной температуре добавляли **ДИЭА** (290,08 мг, 2,24 ммоль, 390,94 мкл), а затем **C-1-5** (200,49 мг, 822,96 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °C в течение 18 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана), чтобы получить **36-1** (142,1 мг, 259,05 мкмоль, выход 34,63%).

[0381] Стадия 2. К раствору 36-1 (142,1 мг, 259,05 мкмоль) в ДМСО (1,30 мл) при комнатной температуре добавляли Cs_2CO_3 (168,81 мг, 518,10 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл x 5). Органический слой снова промывали водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), затем сушили над сульфатом натрия. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана), чтобы получить 36-2 (78,1 мг, 147,77 мкмоль, выход 57,04%).

[0382] К раствору 36-2 (20,5 мг, 38,79 мкмоль) в безводном ДХМ (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом, чтобы получить 36-3. Использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0383] К неочищенному 36-3 (14,5 мг, 33,85 мкмоль) в ДХМ (338,46 мкл) добавляли уксусную кислоту (3,05 мг, 50,77 мкмоль, 2,90 мкл) и основание Хунига (21,87 мг, 169,23 мкмоль, 29,48 мкл), а затем одной порцией FDPP (16,91 мг, 44,00 мкмоль). Давали перемешиваться в течение 72 ч, затем гасили 2 М раствором Na_2CO_3 (5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин, затем экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Флэш-хроматография (система ISCO, силикагель 12 г, метанол в дихлорметане) давала 36-4 (9,9 мг, 21,04 мкмоль, выход 62,18%).

[0384] К раствору 36-4 (9,9 мг, 21,04 мкмоль) в безводном этаноле (1 мл) добавляли HCl в диоксане (4 М, 1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении и сушили под высоким вакуумом с получением 36-5. Использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0385] 36-5 превращали в соединения 36 и 37 в виде рацемической смеси (цис) в соответствии с процедурой, используемой в Общей методике Е. Смесь разделяли с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, силикагель, 12 г, метанол в ДХМ), чтобы получить 36 (1,23 мг, 2,63 мкмоль, выход 26,89%) и 37 (1,38 мг, 2,95 мкмоль, выход 30,17%).

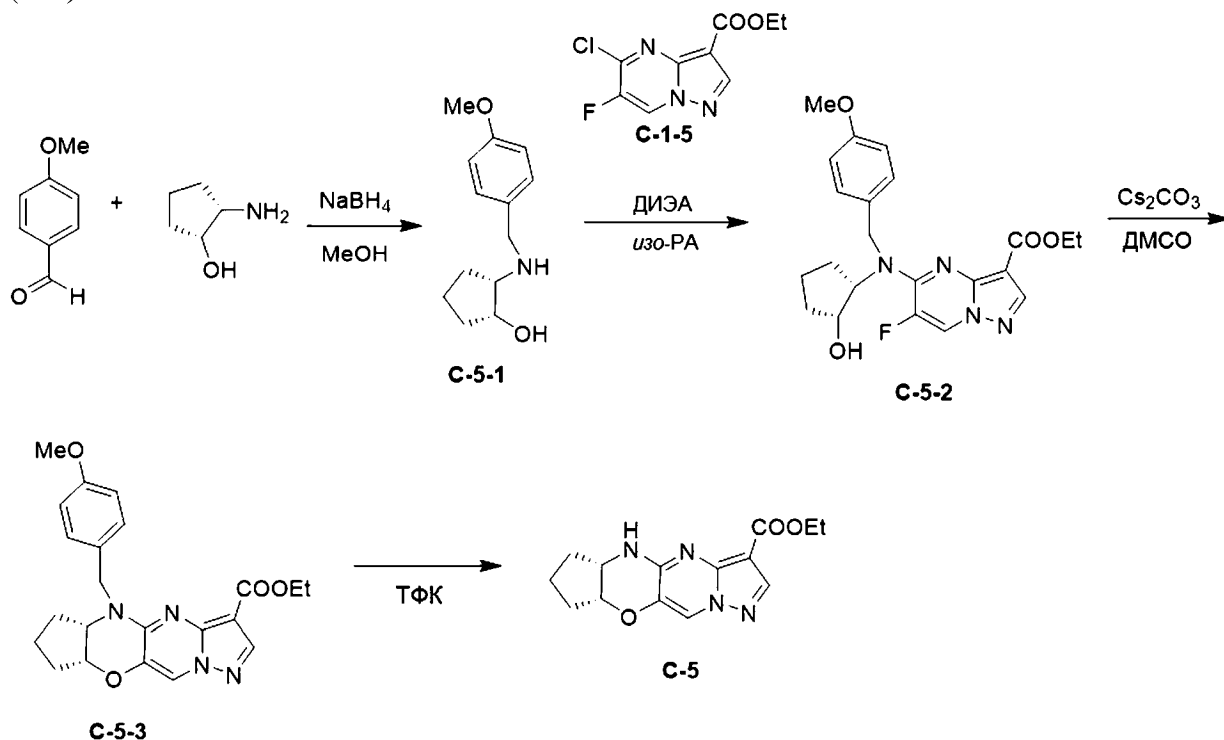
[0386] Соединения 38, 39, 40 и 41 были получены в соответствии с Общей методикой К..

[0387] Соединение 42 получали в соответствии с Общей методикой К с использованием рацемического *транс*-трет-бутил-3-гидроксициклопентил)карбамата и путем разделения 41 после последней стадии с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана).

[0388] Соединение 43 получали в соответствии с Общей методикой М. Конечный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ISCO, силикагель, 12 г, этилацетат в смеси изомеров гексана).

[0389] Общая методика Р.

[0390] Получение этил-(5a*S*,8a*R*)-5,5a,6,7,8,8a-гексагидроциклопента[*b*]пиразоло[1',5':1,2]пиримидо[4,5-*e*][1,4]оксазин-3-карбоксилата (C-5)



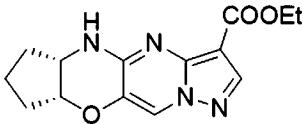
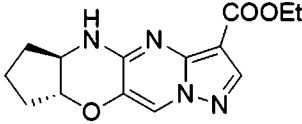
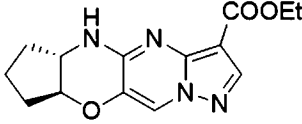
[0391] Стадия 1: (1*R*,2*S*)-2-аминоциклопентанол, HCl (3,6 г, 26,16 ммоль) растворяли в безводном MeOH (96,89 мл) и обрабатывали сильноосновной ионообменной смолой (амберлит IRN-78). Добавляли 4-метоксибензальдегид (3,56 г, 26,16 ммоль), и раствор перемешивали и нагревали до 65 °С в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли NaBH₄ (989,68 мг, 26,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем гасили водой (50 мл) и перемешивали в течение еще 30 минут. MeOH удаляли при пониженном давлении, и водную фазу экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Органическую фазу объединяли и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (система ISCO, 80 г, 0-10% MeOH/ДХМ), что давало C-5-1 (4,92 г, 22,23 ммоль, выход 84,98%).

[0392] Стадия 2: C-5-1 (2,6 г, 11,75 ммоль), C-1-5 (2,5 г, 10,26 ммоль) и ДИЭА (4,56 г, 35,25 ммоль, 6,14 мл) растворяли в изо-РА (58,75 мл). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч, после чего летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 80 г, 0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить C-5-2 (2,1 г, 4,90 ммоль, выход 41,72%).

[0393] Стадия 3: C-5-2 (2,1 г, 4,90 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,39 г, 19,61 ммоль) растворяли в ДМСО (49,01 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический слой промывали 20%-ным насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 × 100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (ISCO, 80, 0-60% EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением C-5-3 (1,69 г, 4,14 ммоль, выход 84,42%).

[0394] C-5-3 (1,69 г, 4,14 ммоль) растворяли в ТФК (41,38 мл) и перемешивали при 75°C в течение 16 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли ТФК при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщ. NaHCO₃ и EtOAc (по 100 мл каждого) и разделяли. Водный слой снова экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл) и объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, силикагель, 80 г, 0-80% EtOAc в смеси изомеров гексана), чтобы получить C-5 (1,12 г, 3,87 ммоль, выход 93,47%).

[0395] Соединения C-6 и C-7 получали в соответствии с Общей методикой Р с использованием (1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентанола, HCl и (1*S*,2*S*)-2-аминоциклопентанола, HCl, соответственно на стадии 1, и в сильном разбавлении (30 mM в ДМСО) на стадии 3.

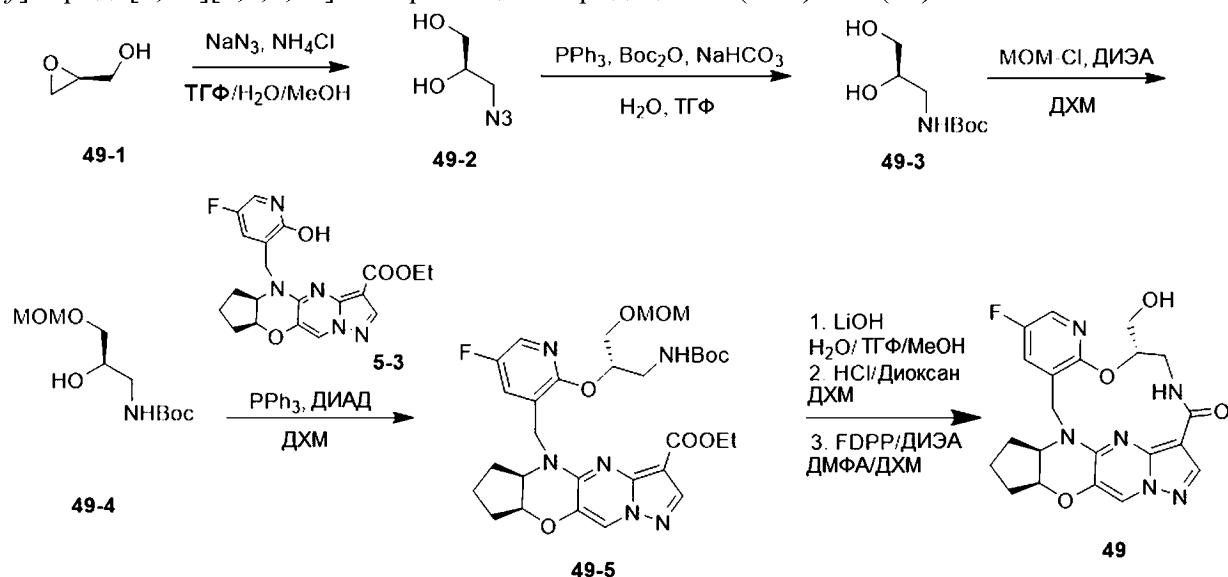
Соед. №	Структура	МС [M+H] <i>m/z</i>
C-5		289,1
C-6		289,1
C-7		289,1

[0396] Соединение 44 получали в соответствии с Общей методикой I, используя исходные вещества C-5 и D-2.

[0397] Соединения 45, 46, 47 и 48 получали в соответствии с Общей методикой K.

[0398] Общая методика Q

[0399] Получение (3a*R*,11*S*,20a*S*)-7-фтор-11-(гидроксиметил)-2,3,3a,12,13,20a-гексагидро-1*H*,5*H*-17,19-(метено)циклопента[5,6][1,4]оксазино[3,4-*i*]пиразоло[4,3-*f*]пиридо[3,2-*l*][1,4,8,10]оксатриазациклотридецин-14(11*H*)-она (49)



[0400] Стадия 1. 49-1 (1,00 г, 13,50 ммоль) растворяли в ТГФ (2,70 мл), воде (2,70 мл) и метаноле (21,60 мл). Добавляли хлорид аммония (1,66 г, 31,05 ммоль), а затем азид натрия (4,39 г, 67,50 ммоль). Смесь перемешивали при 75 °С в течение 3 ч, а затем охлаждали до температуры окружающей среды. Объем осторожно уменьшали при пониженном давлении до трети, а затем разбавляли ДХМ (50 мл) и водой (50 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали 2 раза ДХМ (2 × 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и сушили над сульфатом натрия. Колоночная флэш-хроматография (ISCO, 24 г, силикагель, этилацетат в смеси изомеров гексана) давала 49-2 (450,00 мг, 3,84 ммоль, выход 28,46%)

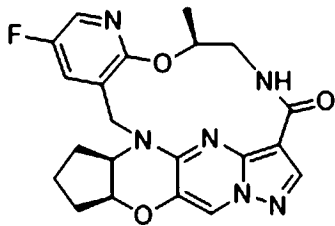
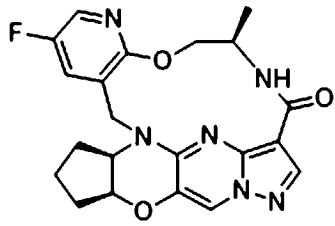
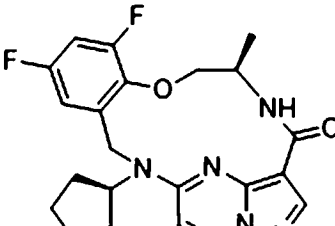
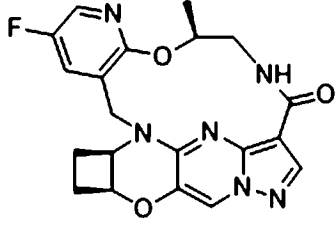
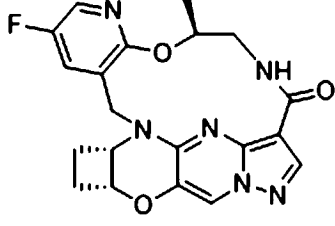
[0401] Стадия 2. 49-2 (450,00 мг, 3,84 ммоль) растворяли в ТГФ (19,20 мл) и добавляли PPh₃ (2,32 г, 8,83 ммоль). Перемешивали в течение 4 ч, и добавляли воду (1,59 г, 88,32 ммоль, 1,59 мл), и продолжали перемешивать в течение 16 ч, после чего добавляли бос-ангидрид (1,09 г, 4,99 ммоль), а затем гидрокарбонат натрия (32,26 мг, 384,00 мкмоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч и добавляли этилацетат и воду (по 30 мл каждого). Слои разделяли и водный слой экстрагировали 2 раза этилацетатом (2х 20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем сушили над сульфатом натрия. Очищали колоночной флэш-хроматографией (ISCO, 24 г, силикагель, EtOAc в смеси изомеров гексана) с получением 49-3 (525,30 мг, 2,75 ммоль, выход 71,54%).

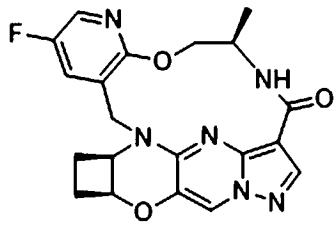
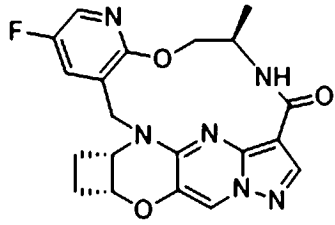
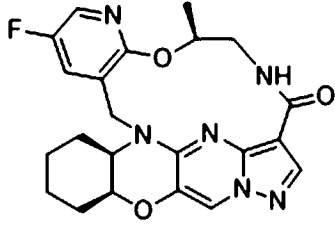
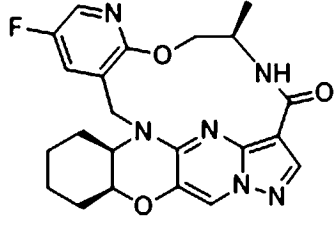
[0402] Стадия 3. 49-3 (525,86 мг, 2,75 ммоль) растворяли в ДХМ (4,58 мл) и добавляли MOM-Cl (332,10 мг, 4,13 ммоль, 313,30 мкл), после чего ДИЭА (710,82 мг, 5,50 ммоль, 960,57 мкл) при 0 °С. Перемешивали в течение 18 ч, медленно нагревая до к.т. Добавляли воду (5 мл), и слои разделяли. Водный слой экстрагировали 2 раза ДХМ (5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида

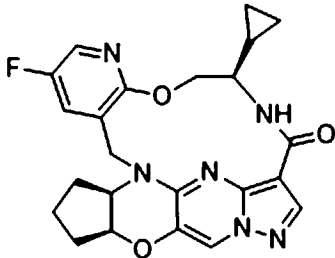
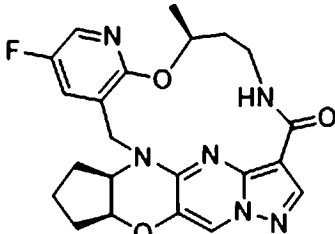
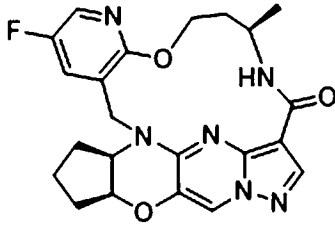
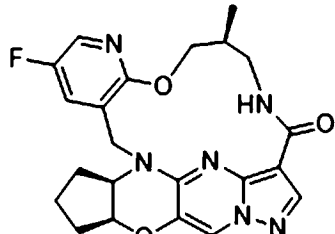
натрия и сушили над сульфатом натрия. Соли отфильтровывали, и летучие вещества осторожно удаляли с помощью роторного испарителя при температуре < 30 °С, чтобы получить 49-4 (132,2 мг, 0,561 ммоль, выход 20%). Использовали непосредственно без дополнительной очистки.

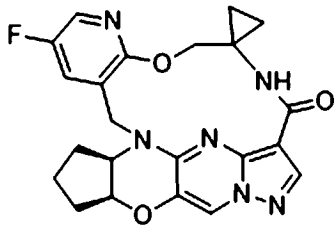
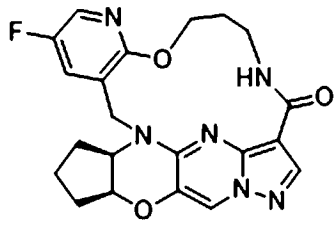
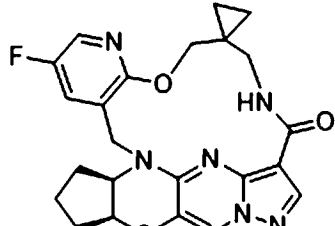
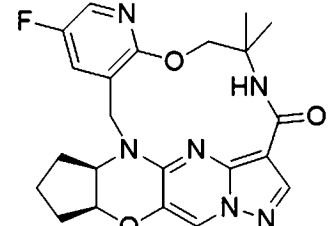
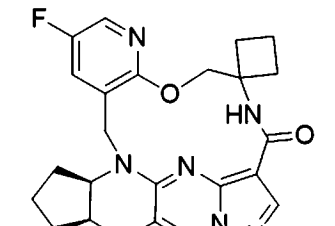
[0403] Соединение 49 получали в соответствии с Общей методикой К, используя 49-4 и 5-3.

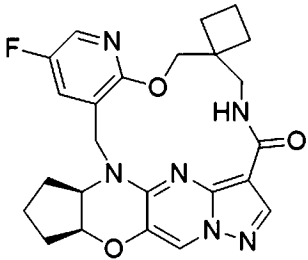
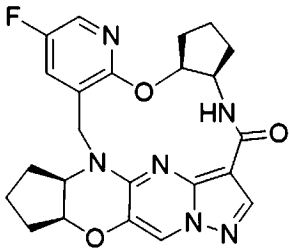
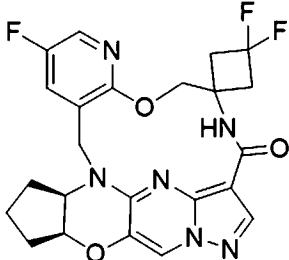
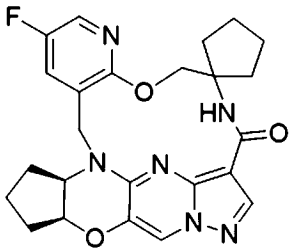
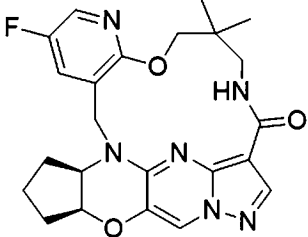
Соед.	Структура	МС [M+H] m/z	¹ H ЯМР (ДМСО-d ₆) δ м. д.
1		424,2	(500 МГц) 9,46 (дд, J=5,73, 4,01 Гц, 1H) 8,55 (с, 1 H) 7,98 (с, 1 H) 7,36 (дд, J=9,45, 3,15 Гц, 1 H) 7,07-7,13 (м, 1 H) 6,96-7,07 (м, 1 H) 5,30-5,40 (м, 1H) 4,63-4,74 (м, 1H) 4,58 (ддд, J=10,45, 7,30, 2,86 Гц, 1H) 4,53 (т, J=4,01 Гц, 1H) 4,21 (д, J=14,89 Гц, 1H) 3,82 (ддд, J=13,46, 6,01, 4,58 Гц, 1 H) 3,18-3,24 (м, 1H) 2,32-2,39 (м, 1H) 2,10-2,20 (м, 1 H) 1,89-1,97 (м, 2 H) 1,69-1,79 (м, 1 H) 1,50-1,60 (м, 1 H) 1,44 (д, J=6,30 Гц, 3 H)
2		424,3	(300 МГц) 9,52 (шир. д, J=5,78 Гц, 1 H) 8,63 (с, 1 H) 8,02 (с, 1 H) 7,21 (дд, J=8,99, 2,29 Гц, 1 H) 6,97-7,13 (м, 2 H) 5,46 (д, J=15,04 Гц, 1 H) 4,45-4,59 (м, 1 H) 4,07-4,27 (м, 3 H) 3,86-3,99 (м, 1 H) 3,06-3,19 (м, 1 H) 1,63-2,22 (м, 5 H) 1,44 (д, J=6,05 Гц, 3 H)
3		442,2	(500 МГц) 9,43 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,25-7,11 (м, 2H), 5,30 (д, J=14,8 Гц, 1H) 5,04-5,00 (м, 1H), 4,64 (т, J=3,8 Гц, 1H), 4,48 (ддд, J=2,9, 7,3, 10,6 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,1 Гц, 1H), 3,53-3,47 (м, 2H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,98-1,91 (м, 2H), 1,73 (шир. дд, J=8,8, 17,8 Гц, 1H) 1,60-1,54 (м, 1H), 1,46 (д, J=6,0 Гц, 3H)
4		426,2	(500 МГц) 9,40 (шир. т, J=4,58 Гц, 1 H) 8,66 (с, 1 H) 8,02 (с, 1 H) 7,43 (дд, J=9,45, 2,58 Гц, 1 H) 7,06-7,15 (м, 1H) 6,98-7,06 (м, 1 H) 5,36 (д, J=14,89 Гц, 1 H) 4,96-5,07 (м, 1 H) 4,85 (шир. с, 1 H) 4,62-4,75 (м, 1 H) 4,33 (т, J=7,45 Гц, 1 H) 4,16-4,29 (м, 2 H) 4,03 (д, J=10,88 Гц, 1 H) 3,77-3,86 (м, 1 H) 3,57 (т, J=8,88 Гц, 1 H) 3,19-3,24 (м, 1 H) 1,44 (д, J=5,73 Гц, 3 H)

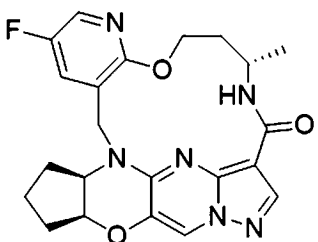
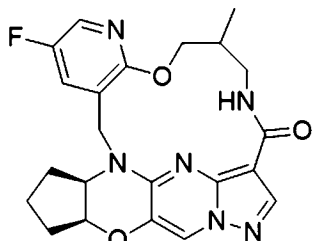
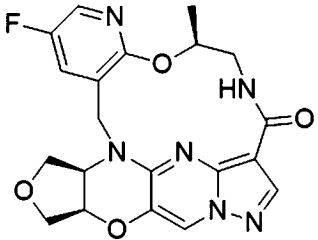
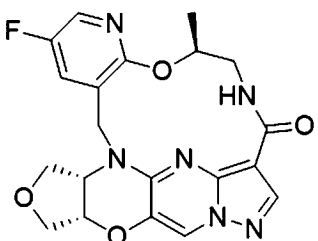
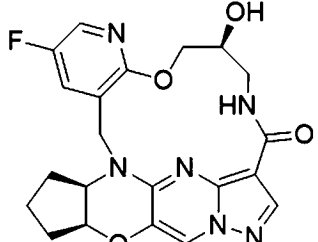
5		425,3	(300 МГц) 9,36-9,45 (м, 1 H) 8,55 (с, 1 H) 8,07 (д, J=2,93 Гц, 1 H) 7,93-8,02 (м, 2 H) 5,10-5,27 (м, 2 H) 4,60 (ддд, J=10,45, 7,34, 3,30 Гц, 1 H), 4,48-4,54 (м, 1 H), 4,33 (д, J=14,95 Гц, 1 H), 3,93 (ддд, J=12,95, 8,05, 4,49 Гц, 1 H) 3,09-3,21 (м, 1 H) 2,29-2,40 (м, 1 H) 2,06-2,17 (м, 1 H) 1,86-2,00 (м, 2 H) 1,66-1,80 (м, 1 H) 1,49-1,63 (м, 1 H) 1,45 (д, J=6,14 Гц, 3 H)
6		425,1	(500 МГц) 9,53 (д, J=8,02 Гц, 1H) 8,55 (с, 1H) 8,09 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,03 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 7,99 (с, 1H) 5,32 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,70 (дд, J=10,88, 4,01 Гц, 1H) 4,61 (ддд, J=10,45, 7,30, 3,44 Гц, 1H) 4,48 (т, J=4,01 Гц, 1H) 4,35 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,26 (шир. дд, J=11,17, 6,59 Гц, 1H) 4,14 (дд, J=10,60, 1,43 Гц, 1H) 2,33-2,43 (м, 1H) 2,07-2,19 (м, 1H) 1,88-1,98 (м, 2H) 1,69-1,82 (м, 1H) 1,50-1,62 (м, 1H) 1,36 (д, J=6,87 Гц, 3 H)
7		442,1	(500 МГц) 9,89 (шир. д, J=8,59 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,19-7,30 (м, 2H), 5,46 (шир. д, J=14,89 Гц, 1H) 4,74 (шир. дд, J=9,45, 6,01 Гц, 1H) 4,53-4,64 (м, 2H) 4,25 (шир. д, J=15,47 Гц, 1H) 4,20 (шир. т, J=7,16 Гц, 1H) 3,93-4,05 (м, 1H) 2,31-2,40 (м, 1H) 2,09-2,20 (м, 1H) 1,87-1,97 (м, 2H) 1,68-1,79 (м, 1H) 1,48-1,59 (м, 1H), 1,33 (д, J=6,87 Гц, 3H)
8		411,1	9,37 (шир. д, J=6,30 Гц, 1H) 8,62 (с, 1H) 8,06 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,90 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1H) 5,26 (д, J=15,47 Гц, 1H) 5,11-5,20 (м, 1H) 5,05 (к, J=6,87 Гц, 1H) 4,91 (шир. д, J=2,86 Гц, 1H) 4,14 (д, J=14,89 Гц, 1H) 3,93-4,02 (м, 1H) 3,07-3,19 (м, 1H) 2,28-2,35 (м, 1H) 2,11-2,22 (м, 1H) 2,02-2,09 (м, 1H) 1,94-2,02 (м, 1H) 1,46 (д, J=6,30 Гц, 3H)
9		411,0	9,38 (шир. д, J=5,73 Гц, 1H) 8,68 (с, 1H) 8,08 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,42 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,34 (шир. д, J=14,89 Гц, 1H) 5,10-5,21 (м, 1H) 4,74 (шир. д, J=2,29 Гц, 1H) 4,37-4,48 (м, 1H) 4,24 (д, J=14,89 Гц, 1H) 3,96 (ддд, J=13,03,

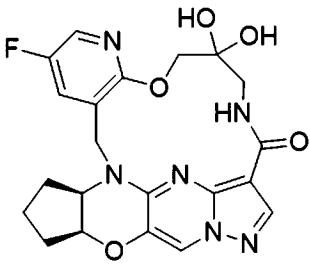
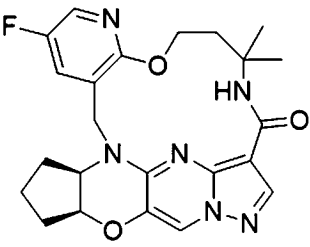
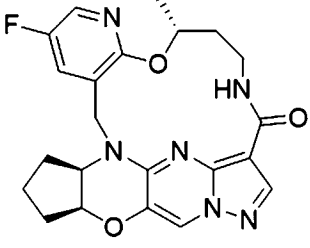
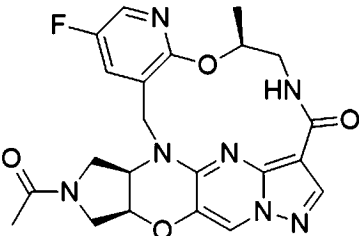
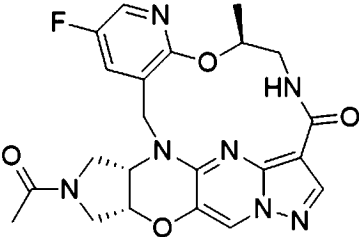
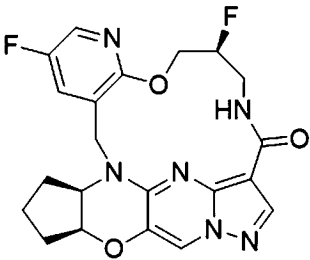
			8,16, 4,58 Гц, 1H) 3,11-3,20 (м, 1H) 2,60-2,72 (м, 1H) 2,41-2,48 (м, 1H) 2,19-2,31 (м, 1H), 2,00-2,08 (м, 1H), 1,46 (д, J=6,30 Гц, 3H)
10		411,0	(500 МГц) 9,43 (д, J=8,02 Гц, 1H) 8,62 (с, 1H) 8,07 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,93 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,34 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 5,03 (к, J=6,68 Гц, 1H) 4,90 (дт, J=5,73, 2,86 Гц, 1H) 4,75 (дд, J=10,60, 4,30 Гц, 1H) 4,25-4,34 (м, 1H) 4,16 (д, J=10,88 Гц, 1H) 4,13 (дд, J=9,17, 1,72 Гц, 1H) 2,27-2,35 (м, 1H) 2,13-2,22 (м, 1H) 2,05-2,13 (м, 1H) 1,98-2,05 (м, 1H) 1,38 (д, J=6,87 Гц, 3H)
11		411,0	(500 МГц) 9,47 (д, J=8,02 Гц, 1H) 8,68 (с, 1H) 8,10 (д, J=3,44 Гц, 1H) 8,03 (с, 1H) 7,49 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,45 (д, J=16,04 Гц, 1H) 4,73 (шир. д, J=4,01 Гц, 1H) 4,70 (дд, J=10,88, 4,01 Гц, 1H) 4,42-4,48 (м, 1H) 4,24-4,31 (м, 2H) 4,15 (дд, J=10,60, 2,00 Гц, 1H) 2,65-2,73 (м, 1H) 2,42 (дт, J=18,62, 9,59 Гц, 1H) 2,19-2,28 (м, 1H) 1,98-2,04 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,30 Гц, 3H)
12		439,1	(500 МГц) 9,41 (шир. д, J=7,45 Гц, 1H) 8,55 (с, 1H) 8,06 (шир. с, 1H) 7,97 (д, J=1,72 Гц, 1H) 7,95 (шир. д, J=9,17 Гц, 1H) 5,07-5,20 (м, 2H) 4,50 (шир. с, 1H) 4,33 (шир. д, J=14,89 Гц, 1H) 4,26 (шир. с, 1H) 3,87-3,99 (м, 1H) 3,09-3,19 (м, 1H) 2,06-2,17 (м, 2H) 1,87 (шир. т, J=12,32 Гц, 1H) 1,78 (шир. д, J=1,15 Гц, 1H) 1,47-1,60 (м, 2H) 1,45 (шир. д, J=5,73 Гц, 3H) 1,41 (шир. д, J=8,59 Гц, 2H)
13		439,1	(500 МГц) 9,51 (д, J=8,59 Гц, 1H) 8,54 (с, 1H) 8,08 (д, J=3,44 Гц, 1H) 8,00 (дд, J=9,16, 2,86 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 5,21 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 4,70 (дд, J=10,60, 4,30 Гц, 1H) 4,47 (шир. с, 1H) 4,35 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,21-4,31 (м, 2H) 4,14 (дд, J=10,31, 1,72 Гц, 1H) 2,07-2,19 (м, 2H) 1,83-1,92 (м, 1H) 1,78 (шир. с, 1H) 1,38-1,59 (м, 4H) 1,36 (д, J=6,30 Гц, 3H)

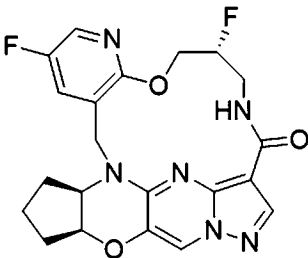
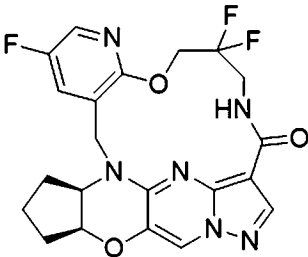
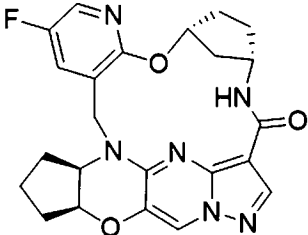
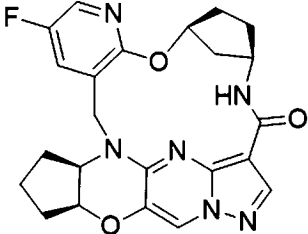
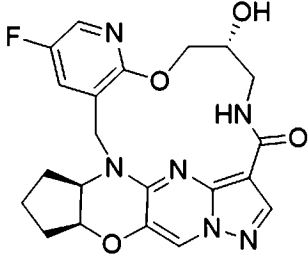
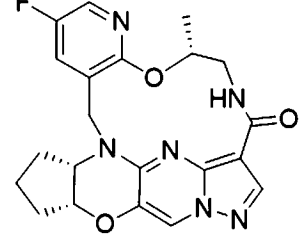
14		451,1	(500 МГц) 9,73 (д, J=9,16 Гц, 1H) 8,55 (с, 1H) 8,10 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,05 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1 H) 7,99 (с, 1 H) 5,30-5,38 (м, 1 H) 4,64-4,69 (м, 1 H) 4,58-4,64 (м, 1 H) 4,47 (т, J=3,72 Гц, 1 H) 4,37 (д, J=8,02 Гц, 1H) 4,34 (д, J=4,01 Гц, 1H) 3,75 (тд, J=8,59, 4,01 Гц, 1H) 2,33-2,44 (м, 1H) 2,07-2,19 (м, 1H) 1,86-1,99 (м, 2H) 1,67-1,81 (м, 1H) 1,51-1,63 (м, 1H) 1,20-1,33 (м, 1H) 0,42-0,55 (м, 3H) 0,27-0,37 (м, 1H)
15		439,1	(500 МГц) 8,52 (с, 1H) 8,11 (т, J=4,30 Гц, 1H) 8,04 (д, J=2,86 Гц, 1H) 7,99 (с, 1H) 7,86 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,55 (шир. т, J=6,59 Гц, 1H) 5,28 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 4,54-4,58 (м, 1H) 4,50-4,54 (м, 1H) 4,29 (д, J=14,89 Гц, 1H) 3,61-3,68 (м, 1H) 3,34-3,37 (м, 1H) 2,32-2,38 (м, 1H) 2,09-2,16 (м, 2H) 1,88-1,97 (м, 3H), 1,69-1,76 (м, 1H), 1,51-1,59 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,30 Гц, 3H)
16		439,1	(500 МГц) 8,55 (с, 1H) 8,48 (с, 1H) 8,14 (д, J=6,87 Гц, 1H) 8,05-8,09 (м, 2H) 7,92 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 7,44 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,54 (т, J=12,03 Гц, 1H) 5,30-5,42 (м, 2H) 4,76-4,83 (м, 1H) 4,47-4,56 (м, 2H) 4,17-4,38 (м, 5H) 4,05 (ддд, J=10,60, 6,87, 3,72 Гц, 1H) 3,91-3,97 (м, 1H) 2,50-2,56 (м, 1 H) 2,06-2,38 (м, 5H) 1,82-2,00 (м, 6H) 1,62-1,75 (м, 2H) 1,18 (д, J=6,30 Гц, 3 H)
17		439,1	(500 МГц) 8,60 (с, 1H) 8,53 (с, 1H) 8,17-8,22 (м, 1H) 8,06 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,02 (с, 1H) 7,99 (с, 1H) 7,87 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1H) 7,56 (дд, J=8,59, 3,44 Гц, 1H) 5,27 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 4,92-4,96 (м, 1H) 4,51-4,57 (м, 2H) 4,31 (д, J=15,47 Гц, 1H) 3,95 (дд, J=11,17, 8,88 Гц, 1H) 3,88 (шир. дд, J=13,17, 8,02 Гц, 1H) 3,06 (ддд, J=13,75, 8,59, 2,86 Гц, 1H) 2,30-2,38 (м, 2H) 2,09-2,16 (м, 1H) 1,90-1,98 (м, 2 H) 1,69-1,77 (м, 1H) 1,52-1,60 (м, 1 H) 1,03 (д, J=6,87 Гц, 3H)

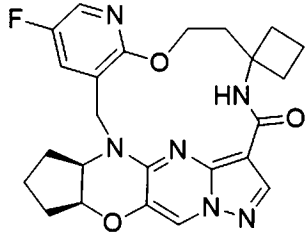
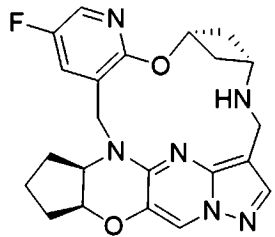
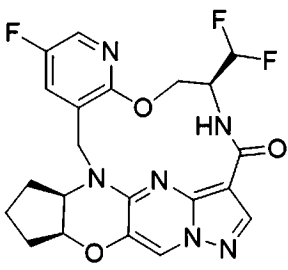
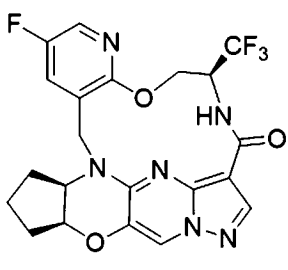
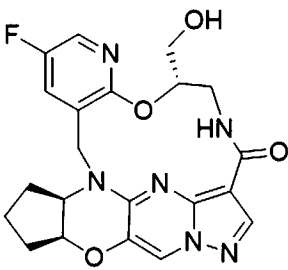
18		437,1	(500 МГц) 9,02-9,15 (м, 1H) 8,47-8,63 (м, 1H) 8,07 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,02 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1H) 7,90-7,96 (м, 1H) 5,34-5,56 (м, 1H) 4,79-4,91 (м, 1H) 4,60 (ддд, J=10,74, 7,30, 3,15 Гц, 1H) 4,46 (т, J=3,72 Гц, 1H) 4,26-4,36 (м, 1H) 3,71-3,85 (м, 1H) 2,32-2,41 (м, 1H) 2,06-2,20 (м, 1H) 1,87-2,03 (м, 3 H) 1,67-1,82 (м, 1H) 1,51-1,63 (м, 1H) 0,99-1,11 (м, 1H) 0,90-0,98 (м, 1 H) 0,73-0,87 (м, 1H)
19		425,1	(500 МГц) 8,60 (с, 1H) 8,53 (с, 1H) 8,09-8,14 (м, 1H) 8,06 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,00 (с, 1H) 7,89 (дд, J=9,17, 2,86 Гц, 1H) 7,50 (дд, J=8,59, 2,29 Гц, 1H) 5,32 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 4,95-5,05 (м, 1H) 4,51-4,59 (м, 2H) 4,27-4,33 (м, 1H) 4,17-4,24 (м, 1H) 3,67-3,74 (м, 1H) 3,35-3,41 (м, 1H) 2,30-2,40 (м, 1H) 2,10-2,18 (м, 2H) 1,86-2,04 (м, 5H) 1,65-1,79 (м, 1H) 1,48-1,61 (м, 1H)
20		451,1	(500 МГц) 8,87 (т, J=5,16 Гц, 1H) 8,63 (с, 1H) 8,05 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,01 (с, 1H) 7,61 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1H) 5,30-5,38 (м, 1H) 4,93 (дд, J=15,18, 1,43 Гц, 1H) 4,53 (д, J=15,47 Гц, 1H) 4,20-4,33 (м, 2 H) 3,81 (дт, J=13,17, 4,87 Гц, 1 H) 3,22-3,31 (м, 1 H) 1,61 (с, 3 H) 1,45 (д, J=6,30 Гц, 3 H) 1,36 (с, 3 H)
21		439,1	(500 МГц) 9,09 (с, 1H) 8,51-8,63 (м, 1H) 8,06-8,14 (м, 2H) 7,94-7,99 (м, 1H) 5,31-5,59 (м, 1H) 4,56-4,71 (м, 2H) 4,47 (т, J=3,81 Гц, 1H) 4,32 (шир. д, J=14,67 Гц, 1H) 3,90-3,98 (м, 1H) 2,36-2,44 (м, 1 H) 2,08-2,18 (м, 1H) 1,89-1,98 (м, 2H) 1,70-1,82 (м, 1H) 1,62 (с, 3H) 1,53-1,59 (м, 1H) 1,49 (с, 3 H)
22		451,2	(500 МГц) 8,94-9,12 (м, 1H) 8,49-8,65 (м, 1H) 8,11 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,06 (дд, J=8,59, 2,29 Гц, 1H) 7,94-8,02 (м, 1H) 5,21-5,48 (м, 1H) 4,74-4,95 (м, 1H) 4,54-4,64 (м, 1H) 4,46 (т, J=3,44 Гц, 1H) 4,32-4,40 (м, 1H) 4,23-4,32 (м, 1H) 3,38-3,60 (м, 1H) 2,65-2,84 (м, 1H) 2,34-2,44 (м, 1H) 2,16-2,26 (м, 1H) 2,02-2,16 (м, 2H) 1,77-1,99 (м, 4H) 1,66-1,77 (м, 1H) 1,48-1,62 (м, 1H)

23		465,2	(500 МГц) 8,47-8,64 (м, 1H) 8,04-8,13 (м, 2H) 7,99-8,04 (м, 1H) 7,51-7,97 (м, 1H) 5,26-5,46 (м, 1H) 5,06-5,25 (м, 1H) 4,53-4,60 (м, 1H) 4,51 (т, J=3,72 Гц, 1H) 4,23-4,34 (м, 1H) 4,04-4,14 (м, 1H) 3,68-3,79 (м, 1H) 2,31-2,41 (м, 1H) 2,10-2,22 (м, 2H) 1,87-2,04 (м, 7H) 1,77-1,85 (м, 1H) 1,66-1,75 (м, 1H) 1,49-1,61 (м, 1H)
24		451,2	(500 МГц) 9,31 (д, J=6,87 Гц, 1H) 8,54 (с, 1H) 8,04 (д, J=2,86 Гц, 1H) 7,97 (с, 1H) 7,95 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1H) 5,73 (тд, J=6,30, 3,44 Гц, 1H) 5,22 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,57 (ддд, J=10,45, 7,30, 3,44 Гц, 1H) 4,51 (т, J=4,01 Гц, 1H) 4,34 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,25 (квин, J=7,02 Гц, 1H) 2,31-2,40 (м, 1H) 2,03-2,21 (м, 3H) 1,89-1,98 (м, 2H) 1,78-1,89 (м, 2H) 1,67-1,78 (м, 2H) 1,51-1,65 (м, 2H)
25		487,1	(500 МГц) 8,94-9,15 (м, 1H) 8,52-8,67 (м, 1H) 8,12 (д, J=2,29 Гц, 1H) 8,02-8,09 (м, 1H) 7,93-8,02 (м, 1H) 5,20-5,43 (м, 1H) 4,99-5,12 (м, 1H) 4,59 (ддд, J=10,45, 7,59, 3,15 Гц, 1H) 4,47 (т, J= 3,72 Гц, 1H) 4,25-4,36 (м, 2H) 3,89-4,19 (м, 1H) 3,57-3,85 (м, 1H) 2,99-3,21 (м, 1H) 2,74-2,87 (м, 1H) 2,34-2,44 (м, 1H) 2,06-2,21 (м, 1H) 1,88-1,99 (м, 2H) 1,69-1,82 (м, 1H) 1,48 - 1,61 (м, 1H)
26		465,2	(500 МГц) 9,19 (с, 1H) 8,47-8,64 (м, 1H) 8,04-8,18 (м, 2H) 7,92-8,01 (м, 1H) 5,26-5,59 (м, 1H) 4,52-4,71 (м, 2H) 4,46 (т, J=4,01 Гц, 1H) 4,23-4,36 (м, 1H) 3,95-4,07 (м, 1H) 2,87 (ддд, J=13,32, 9,02, 4,01 Гц, 1H) 2,31-2,45 (м, 1H) 2,06-2,17 (м, 1H) 1,85-2,06 (м, 5H) 1,63-1,85 (м, 3H) 1,50-1,63 (м, 2H), 1,39-1,50 (м, 1H)
27		419,2	(500 МГц) 8,49-8,62 (м, 1H) 8,12-8,26 (м, 1H) 7,92-8,09 (м, 3H) 5,31-5,51 (м, 1H) 5,00-5,18 (м, 1H) 4,57 (ддд, J=10,60, 7,45, 3,15 Гц, 1H) 4,50-4,53 (м, 1H) 4,29-4,34 (м, 1H) 3,65-3,72 (м, 1H) 3,42-3,49 (м, 1H) 3,13 (дд, J=13,75, 2,29 Гц, 1H) 2,32-2,40 (м, 1H) 2,08-2,19 (м, 1H) 1,88-1,99 (м, 2H) 1,68-1,78 (м, 1H) 1,51-1,63 (м, 1H) 1,21 (с, 3H) 1,02 (с, 3H)

28		439,1	(500 МГц) 8,49-8,61 (м, 1H) 7,98-8,19 (м, 3H) 7,45-7,97 (м, 1H) 4,75-5,66 (м, 2H) 4,49-4,61 (м, 1H) 4,18-4,43 (м, 3H), 3,92-4,14 (м, 1H), 2,53-2,66 (м, 1H) 2,09-2,40 (м, 2H) 1,46-2,01 (м, 5H) 1,23 (дд, J=18,33, 6,87 Гц, 3H)
29		414,3	(500 МГц) 8,50-8,64 (м, 1H) 8,18-8,28 (м, 1H) 7,99-8,09 (м, 2H) 7,83-7,98 (м, 1H) 5,23-5,42 (м, 1H) 4,78-4,99 (м, 1H) 4,49-4,61 (м, 2H) 4,26-4,34 (м, 1H) 3,92-4,00 (м, 1H) 3,57-3,91 (м, 1H) 2,97-3,12 (м, 1H) 2,29-2,39 (м, 2H) 2,07-2,18 (м, 1H) 1,87-2,00 (м, 2H) 1,66-1,79 (м, 1H) 1,49-1,61 (м, 1H) 1,03 (дд, J=6,87, 2,86 Гц, 3H)
30		427,1	(500 МГц) 9,33-9,37 (м, 1H) 8,67 (с, 1H) 8,08 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,02-8,06 (м, 2H) 5,23 (д, J=15,47 Гц, 1H) 5,14-5,20 (м, 1H) 5,01-5,07 (м, 1H) 4,82 (т, J=3,44 Гц, 1H) 4,30-4,40 (м, 2H) 4,19 (дд, J=10,31, 3,44 Гц, 1H) 4,03 (д, J=10,88 Гц, 1H) 3,90-3,97 (м, 1H) 3,53-3,59 (м, 1H) 3,15 (ддд, J=13,60, 8,74, 2,86 Гц, 1H) 1,45 (д, J=5,73 Гц, 3H)
31		427,1	(500 МГц) 9,24 (дд, J=6,59, 3,15 Гц, 1H) 8,75 (с, 1H) 8,04-8,09 (м, 2H) 7,39 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,37 (д, J=14,89 Гц, 1H) 5,21-5,28 (м, 1H) 4,65 (т, J=3,72 Гц, 1H) 4,61 (т, J=7,16 Гц, 1H) 4,46-4,51 (м, 1H) 4,35 (д, J=14,89 Гц, 1H) 4,29 (дд, J=10,88, 4,58 Гц, 1H) 4,03 (д, J=10,31 Гц, 1H) 3,88-3,95 (м, 1H) 3,80-3,85 (м, 1H), 3,17-3,24 (м, 1H), 1,46 (д, J=6,30 Гц, 3H)
32		441,0	(500 МГц) 8,53 (с, 1H) 8,13 (дд, J=8,59, 1,72 Гц, 1H) 8,05 (д, J=2,86 Гц, 1H) 7,99 (с, 1H) 7,85 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,37 (д, J=4,58 Гц, 1H) 5,28 (дд, J=15,18, 1,43 Гц, 1H), 5,01 (шир. д, J=9,74 Гц, 1H) 4,49-4,58 (м, 2H) 4,30 (д, J=15,47 Гц, 1H) 4,00-4,10 (м, 2H) 3,91-3,98 (м, 1H) 3,12 (ддд, J=13,17, 8,59, 2,29 Гц, 1H) 2,29-2,38 (м, 1H) 2,07-2,19 (м, 1H) 1,86-1,98 (м, 2H) 1,66-1,76 (м, 1H) 1,48-1,59 (м, 1H)

33		457,0	
34		453,2	(500 МГц) 8,45-8,58 (м, 1H) 8,08 (д, J=2,86 Гц, 1H) 7,96-8,02 (м, 2H) 7,81-7,89 (м, 1H) 5,39-5,57 (м, 1H) 4,89-5,15 (м, 1H) 4,54-4,60 (м, 1H) 4,44 (т, J=3,72 Гц, 1H) 4,24 (д, J=15,47 Гц, 1H) 4,06 (шир. дд, J=11,17, 5,44 Гц, 1H) 1,66-2,44 (м, 8 H), 1,54-1,58 (м, 3 H), 1,50-1,53 (м, 3 H)
35		439,2	(500 МГц) 8,59 (с, 1H) 8,52 (с, 1H) 8,09 (шир. т, J=4,58 Гц, 1H) 8,03 (д, J=2,86 Гц, 1H) 8,00 (с, 1H) 7,44 (дд, J=8,59, 2,86 Гц, 1H) 5,62 (шир. т, J=6,30 Гц, 1H) 5,40 (дд, J=15,18, 1,43 Гц, 1H) 4,23-4,31 (м, 2H) 4,06 (ддд, J=10,60, 6,87, 3,72 Гц, 1H) 3,56-3,65 (м, 1H) 2,52-2,57 (м, 1H) 2,14-2,27 (м, 2H) 1,86-2,01 (м, 5 H) 1,66-1,74 (м, 1H) 1,29-1,33 (м, 4H)
36		468,2	(500 МГц) 9,38 (шир. д, J=4,01 Гц, 1H) 8,68 (д, J=9,74 Гц, 1H) 8,09 (т, J=2,58 Гц, 1H) 7,97-8,05 (м, 2H) 4,98-5,27 (м, 3 H) 4,78-4,88 (м, 1H) 4,22-4,44 (м, 2 H) 3,80-3,99 (м, 2H) 3,67-3,69 (м, 1H) 3,03-3,19 (м, 2 H) 2,00 (д, J=7,45 Гц, 3 H) 1,46 (д, J=6,30 Гц, 3 H)
37		468,2	(500 МГц) 9,17-9,24 (м, 1 H) 8,75 (д, J=13,75 Гц, 1 H) 8,10 (т, J=3,15 Гц, 1 H) 8,05-8,08 (м, 1H) 7,39-7,57 (м, 1H) 5,35-5,44 (м, 1H) 5,21-5,30 (м, 1H) 4,28-4,73 (м, 4H) 3,62-4,02 (м, 4H) 3,19-3,24 (м, 1H) 2,01-2,10 (м, 3H) 1,46 (д, J=6,30 Гц, 3 H)
38		443,2	(500 МГц) 8,54 (с, 1H) 8,19 (т, J=4,87 Гц, 1 H) 8,09 (д, J=2,86 Гц, 1 H) 8,01 (с, 1 H) 7,94 (дд, J=8,88, 2,58 Гц, 1 H) 5,30-5,41 (м, 1H) 5,27 (дд, J=14,89, 1,15 Гц, 1H) 5,07-5,21 (м, 1H) 4,50-4,58 (м, 2H) 4,30-4,39 (м, 2H) 3,93-4,02 (м, 1H) 3,56-3,69 (м, 1H) 2,30-2,39 (м, 1H) 2,09-2,18 (м, 1H) 1,89-1,99 (м, 2 H) 1,65-1,79 (м, 1 H) 1,50-1,65 (м, 1 H)

39		443,2	(500 МГц) 8,53-8,62 (м, 1 H) 8,10-8,27 (м, 1 H) 8,08 (т, J=2,58 Гц, 1H) 8,02 (д, J=2,29 Гц, 1H) 7,49-7,97 (м, 1H) 5,44-5,53 (м, 1H) 5,33-5,43 (м, 1 H) 5,00-5,21 (м, 1 H) 4,52-4,60 (м, 1 H) 4,22-4,41 (м, 3 H) 3,95-4,14 (м, 1H) 3,52-3,67 (м, 1H) 2,32-2,40 (м, 1H) 2,09-2,27 (м, 1H) 1,87-2,00 (м, 2H) 1,66-1,78 (м, 1H) 1,46-1,58 (м, 1H)
40		461,1	(500 МГц) 8,53-8,62 (м, 1 H) 8,10-8,27 (м, 1 H) 8,08 (т, J=2,58 Гц, 1H) 8,02 (д, J=2,29 Гц, 1H) 7,49-7,97 (м, 1H) 5,44-5,53 (м, 1H) 5,33-5,43 (м, 1 H) 5,00-5,21 (м, 1 H) 4,52-4,60 (м, 1 H) 4,22-4,41 (м, 3 H) 3,95-4,14 (м, 1H) 3,52-3,67 (м, 1H) 2,32-2,40 (м, 1H) 2,09-2,27 (м, 1H) 1,87-2,00 (м, 2H) 1,66-1,78 (м, 1H) 1,46-1,58 (м, 1H)
41		10-840	(300 МГц) 8,34-8,67 (м, 2H) 7,94-8,19 (м, 2H) 7,48 (дд, J =8,67, 2,61 Гц, 1H) 5,38-5,62 (м, 1H) 5,18-5,38 (м, 1H) 4,50-4,85 (м, 1H) 4,17-4,49 (м, 2 H) 3,97-4,14 (м, 1H) 1,60-2,43 (м, 12 H)
42		451,2	(300 МГц) 8,53 (с, 1 H) 8,41 (д, J=10,55 Гц, 1 H) 8,07 (д, J=2,93 Гц, 1 H) 7,98 (с, 1 H) 7,86 (дд, J=8,89, 2,66 Гц, 1H) 5,37 (шир. с, 1 H) 5,23-5,32 (м, 1H) 4,69-4,84 (м, 1 H) 4,49-4,61 (м, 2H) 4,31 (шир. д, J=15,31 Гц, 1 H) 2,23-2,39 (м, 2H) 2,01-2,19 (м, 4 H) 1,67-1,96 (м, 5 H) 1,50-1,64 (м, 1 H)
43		441,2	(300 МГц) 8,50-8,67 (м, 1 H) 7,36-8,20 (м, 4 H) 5,21-5,52 (м, 2 H) 4,85-5,11 (м, 1 H) 3,70-4,67 (м, 6 H) 2,97-3,19 (м, 1 H), 2,03-2,42 (м, 2 H), 1,87-2,02 (м, 2 H), 1,66-1,83 (м, 1 H), 1,56 (шир. д, J=10,73 Гц, 1 H).
44		425,1	(300 МГц) 9,40 (дд, J=7,61, 2,11 Гц, 1 H) 8,55 (с, 1H) 8,07 (д, J=2,93 Гц, 1H) 7,94-8,02 (м, 2 H) 5,11-5,27 (м, 2 H) 4,60 (ддд, J=10,41, 7,34, 3,16 Гц, 1 H) 4,51 (т, J=3,76 Гц, 1H) 4,33 (д, J =14,95 Гц, 1H) 3,86-4,01 (м, 1H) 3,15 (ддд, J=13,25, 8,76, 2,57 Гц, 1H) 2,28-2,42 (м, 1 H) 2,03-2,22 (м, 1H) 1,85-2,00 (м, 2H) 1,66-1,82

			(м, 1H) 1,49-1,64 (м, 1H) 1,45 (д, J=6,24 Гц, 3H)
45		465,2	(300 МГц) 8,43-8,62 (м, 1H) 7,86-8,13 (м, 4H) 5,35-5,56 (м, 1H) 4,65-4,93 (м, 1H) 4,49-4,62 (м, 1H) 4,40-4,48 (м, 1H) 4,25 (шир. д, J=14,40 Гц, 1 H) 4,06-4,17 (м, 1 H) 3,15-3,27 (м, 2 H) 2,09-2,35 (м, 4H) 1,84-2,00 (м, 4H) 1,67-1,77 (м, 3H) 1,46-1,58 (м, 1 H)
46		437,1	(300 МГц) 8,97-9,10 (м, 1H) 8,53-8,68 (м, 1H) 7,96-8,11 (м, 3H) 5,44-5,59 (м, 1H) 5,12 (к, J=4,49 Гц, 1 H) 4,50-4,71 (м, 3H) 4,24-4,42 (м, 1H) 2,79-3,10 (м, 2 H) 2,30-2,42 (м, 1 H) 2,03-2,22 (м, 2H) 1,87-2,01 (м, 2 H) 1,49-1,82 (м, 3 H)
47		461,1	(300 МГц) 9,83 (д, J=9,08 Гц, 1 H) 8,59 (с, 1H) 8,11 (д, J=2,84 Гц, 1H) 8,00-8,08 (м, 2H) 6,10-6,56 (м, 1H) 5,32 (дд, J=14,76, 1,38 Гц, 1H) 4,87 (шир. дд, J=11,60, 4,81 Гц, 1H) 4,52-4,67 (м, 2 H) 4,30-4,48 (м, 3 H) 2,35-2,45 (м, 1 H) 2,08-2,20 (м, 1 H) 1,89-1,99 (м, 2 H) 1,69-1,81 (м, 1 H) 1,49-1,63 (м, 1 H)
48		479,1	(300 МГц) 10,07 (д, J=8,71 Гц, 1 H) 8,60 (с, 1 H) 8,13 (д, J=2,93 Гц, 1 H) 8,04-8,11 (м, 2 H) 5,18-5,28 (м, 1 H) 4,95-5,08 (м, 2 H) 4,63 (ддд, J=10,34, 7,36, 3,12 Гц, 1 H) 4,36-4,51 (м, 3 H) 2,39 (шир. д, J=10,64 Гц, 1 H) 2,11-2,20 (м, 1H) 1,91-2,00 (м, 2H) 1,75 (шир. д, J=8,07 Гц, 1 H) 1,55-1,64 (м, 1H)
49		441,1	(300 МГц) 9,12 (т, J=5,00 Гц, 1 H) 8,62 (с, 1 H) 8,06 (д, J=2,93 Гц, 1 H) 8,00 (с, 1 H) 7,55 (дд, J=8,67, 2,80 Гц, 1 H) 5,35 (дд, J=14,81, 1,51 Гц, 1 H) 5,18 (т, J=5,73 Гц, 1 H) 5,08 (т, J=5,87 Гц, 1 H) 4,26-4,38 (м, 2 H) 4,10-4,17 (м, 1 H) 3,76-3,91 (м, 2 H) 3,63-3,72 (м, 1 H) 3,41 (ддд, J=13,25, 6,14, 4,17 Гц, 1 H) 2,56-2,65 (м, 1 H) 2,14-2,28 (м, 1 H) 1,91-2,01 (м, 2 H) 1,63-1,86 (м, 2 H)

[0404] Биологические анализы

[0405] Анализы in-vitro

[0406] Материалы и методики

[0407] Методика биохимического анализа киназы

[0408] Биохимический анализ киназы выполняли в Reaction Biology Corporation (www.reactionbiology.com, Малверн, Пенсильвания) в соответствии с методиками, описанными в источнике (Anastassiadis T, et al *Nat Biotechnol.* 2011, 29, 1039). Конкретные пары киназа/субстрат вместе с необходимыми кофакторами готовили в реакционном буфере; 20 mM Hepes pH 7,5, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0,02% Бридж 35, 0,02 мг/мл БСА, 0,1 mM Na₃VO₄, 2 mM ДТТ, 1% ДМСО. Соединения вводили в реакцию, а затем через ~ 20 минут добавляли смесь АТФ (Sigma, Сент-Луис, Миссури) и ³³P АТФ (Perkin Elmer, Уолтем, Массачусетс) до конечной концентрации 10 мкМ. Реакции проводили при комнатной температуре в течение 120 мин с последующим нанесением реакционных смесей на ионообменную фильтровальную бумагу P81 (Whatman, Пискатавей, Нью-Джерси). Несвязанный фосфат удаляли путем интенсивной промывки фильтров 0,75% фосфорной кислотой. После вычитания фона, полученного из контрольных реакций, содержащих неактивный фермент, данные о киназной активности были выражены как процент оставшейся киназной активности в исследуемых образцах по сравнению с реакциями с носителем (диметилсульфоксид). Значения IC₅₀ и аппроксимации кривых были получены с использованием Prism (GraphPad Software).

[0409] Клеточные линии и клеточная культура:

[0410] Клеточная линия ТТ медуллярного рака щитовидной железы человека (содержащая мутацию M918T RET) и клеточная линия KG-1 острого миелогенного лейкоза была приобретена в ATCC. Клеточная линия рака толстой кишки человека KM12 (содержащая TPM3-TRKA) была получена в NCI.

[0411] Клонирование и создание стабильной клеточной линии Ba/F3

[0412] Ген EML4-ALK (вариант 1) был синтезирован в GenScript и клонирован в плазмиду pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences). Ba/F3-EML4-ALK дикого типа были получены с помощью трансдукции клеток Ba/F3 лентивирусом, содержащим EML4-ALK дикого типа. Стабильные клеточные линии селектировали обработкой пуромицином с последующей отменой ИЛ-3. Вкратце, 5×10^6 клеток Ba/F3 трансдуцировали с использованием надосадочной жидкости с лентивирусом в присутствии 8 мкг/мл протамина сульфата. Затем трансдуцированные клетки селектировали с 1 мкг/мл пуромицина в присутствии ИЛ3-содержащей среды RPMI1640 плюс 10% ФБС. После 10-12 дней селекции выжившие клетки дополнительно селектировали для роста, независимого от ИЛ3.

[0413] Ген KIF5B-RET был синтезирован в GenScript и клонирован в плазмиду pCDH-CMV-MCS-EF1-Puro (System Biosciences). Точечная мутация V804M KIF5B-RET была создана в GenScript с помощью ПЦР и подтверждена секвенированием. Ba/F3-KIF5B-RET дикого типа и мутант были получены с помощью трансдукции клеток Ba/F3 с помощью лентивируса, содержащего KIF5B-RET дикого типа или мутант. Стабильные клеточные линии селектировали обработкой пуромицином с последующей отменой ИЛ-3. Вкратце, 5×10^6 клеток Ba/F3 трансдуцировали с использованием надосадочной жидкости с лентивирусом в присутствии 8 мкг/мл протамина сульфата. Затем трансдуцированные

клетки селектировали с 1 мкг/мл пурамицина в присутствии ИЛЗ-содержащей среды RPMI1640 плюс 10% ФБС. После 10-12 дней селекции выжившие клетки дополнительно селектировали для роста, независимого от ИЛЗ.

[0414] Анализы пролиферации клеток:

[0415] Две тысячи клеток на лунку высевали в 384-луночный белый планшет в течение 24 ч, а затем обрабатывали соединениями в течение 72 часов (37 °С, 5% CO₂). Пролиферацию клеток измеряли с использованием анализа обнаружения АТФ на основе люциферазы CellTiter-Glo (Promega), следуя протоколу производителя. Определения IC₅₀ проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния).

[0416] Иммуноблоттинг для анализа фосфорилирования киназы в клетке

[0417] Полмиллиона клеток на лунку высевали в 24-луночный планшет в течение 24 часов, а затем обрабатывали соединениями в течение 4 часов. Клетки собирали после обработки и лизировали в буферном растворе RIPA (50 мМ Трис, pH 7,4, 150 мМ NaCl, 1% NP-40, 0,5% дезоксихолата, 0,1% ДСН) с добавлением 10 мМ ЭДТА, 1X ингибиторов протеазы и фосфатазы Halt (Thermo Scientific). Белковые лизаты (приблизительно 20 мкг) разделяли на 4-12% предварительно приготовленных гелях Bolt на основе бис-трис с подвижным буферным раствором MES (Life Technologies), переносили на нитроцеллюлозные мембраны с использованием системы для переноса Trans-Blot Turbo (Bio-Rad) и обнаруживали с помощью антител, нацеленных на фосфорилированную RET (Y905) (Cell Signaling Technology), общую RET (Cell Signaling Technology), актин (Cell Signaling Technology). Антитела обычно инкубировали в течение ночи при 4 °С при легком встряхивании с последующим промыванием и инкубацией с соответствующими вторичными антителами, конъюгированными с HRP. Мембраны инкубировали с хемилюминесцентным субстратом в течение 5 мин при комнатной температуре (SuperSignal West Femto, Thermo Scientific). Хемилюминесцентные изображения были получены с помощью системы визуализации C-DiGit (LI-COR Biosciences). Относительную плотность хемилюминесцентных полос количественно определяли с помощью Image Studio Digits производства LICOR. Значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀) рассчитывают с использованием нелинейного регрессионного анализа с помощью программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad, Сан-Диего, Калифорния).

[0418] Данные и результаты:

[0419] Ферментативная киназная активность Соединений 1 и 5.

Фермент	IC ₅₀ (нМ) при 10 мкМ АТФ	IC ₅₀ (нМ) при 10 мкМ АТФ
	Соединение 1	Соединение 5
RET	0,0994	1,01
RET (A883F)	0,520	3,08
RET (E762Q)	2,07	0,58

RET (G691S)	3,01	0,941
RET (L790F)	0,120	1,31
RET (M918T)	0,114	1,42
RET (R749T)	0,271	0,32
RET (R813Q)	0,341	2,46
RET (S891A)	0,664	0,303
RET (S904A)	0,159	1,22
RET (S904F)	0,0621	0,364
RET (V778I)	<0,0508	0,233
RET (V804L)	10,0	2350
RET (V804M)	7,86	18,8
RET (Y791F)	<0,0508	7,95
RET (Y806H)	0,385	0,261
RET-CCDC6 (PTC1)	0,0893	1,97
RET-NCOA4 (PTC3)	0,0635	0,691
RET-PRKAR1A (PTC2)	0,129	0,29
Src	0,875	1,46
FYN	1,81	1,94
YES	1,72	2,64
HCK	1,95	2,71
LYN	1,97	2,03

[0420] Активность против клеточной пролиферации

Соед.	BaF3 EML4- ALK	IC ₅₀ (нМ) KG-1	IC ₅₀ (нМ) клеток TT (RET C634W)	IC ₅₀ (нМ) BaF3 KIF5B- RET	IC ₅₀ (нМ) BaF3 KIF5B- RET_V80 4M	IC ₅₀ (нМ) BaF3 KIF5B- RET_G81 0R	IC ₅₀ (нМ) клеток KM12 (TPM3- TRKA)
1	211,4	131,2	<0,5	0,25	1002	30	3,0
2	>10000	5000	1784	1452	>10000		254,9
3	1500	505	7,9	<0,2	1704		4,2

4	3287	5000	461,9	184,4	5000		22
5	515,6	26,8	0,9	2,4	598	22	6,9
6	145,5	1		0,2	573,1	3	0,2
7	674,8	343,8		0,2	1845	99,2	37
8	4000	188,9		341,8	1928		0,3
9	8000	1000		2364	>10000		3,3
10	4000	78,3		274,4	1213		0,2
11	10000	307,3		838,9	3000		0,4
12	2709	159,9		100,5	4619	1014	13,8
13	5000	452		341,5	>10000	1121	28,4
14	907,8	273		120,3	10000	530	26,6
15	364,4	5,2		1,1	1245	8,7	5,1
16	340,5	47,4		16,6	5000	41,2	45,5
17	615,6	5		1,8	2731	10,7	4
18	77,2	16,9		7,1	1533	24,4	11,3
19	895,1	73,1		5,2	3073	78	7,8

20	1400	2,4		1,1	1855	7,8	0,5
21	461,7	86,9	-	<0,2	3459	82	13,8
22	157,5	155,8	-	<0,2	1763	127,6	49,3
23	1682	228,2	-	98,9	3000	422,2	52,9
24	468,9	8,7	-	1,8	1222	73,6	2,8
25	3000	677,3	-	193,3	3000	559,1	277,3
26	1412	737,1		160	5000	323,2	210,1
27	1000	0,3	-	<0,2	2000	63	0,3
28	803,5	22,8	-	1,5	2000	72	11,8
29	901	7,9	-	0,3	1377	133,7	1,7
30	2000	853,2	-	161,9	337,2	1857	13,5
31	10000	10000	-	4000	>10000	>10000	365
32	1056	223	-	89	5718	500,8	20,2
33	2000	356,2	-	197,9	4000	1196	124,5
34	1000	407,5	-	62,2	10000	651,1	50
35	1105	55,7	-	8,8	-	-	<0,2

36	>10000	10000	-	8000	-	-	1000
37	>10000	3000	-	8000	-	-	1201
38	82,1	<0,2	-	<0,2	349,3	0,3	<0,2
39	151,5	59,2	-	10,2	3000	57,3	7,4
40	1951	19,1	-	<0,2	5000	1,8	<0,2
41	1448	389,2	-	5,1	-	155,6	431,2
42	338,5	41	-	0,5	-	17,4	9,8
43	2991	359,4	-	68,9	-	395,9	108,6
44	>10000	>10000	-	>10000	>10000	>10000	668,5
45	3109	1134	-	525,7	5000	1712	202,4
46	55,5	5,9	-	<0,2	71,5	2,9	2,8
47	139,2	3,5	-	<0,2	469,3	3,6	<0,2
48	455,9	117	-	0,2	1067	90,9	5,9
49	>10000	5238	-	396,6	5000	1643	1457

[0421] Соединение 5 ингибировало фосфорилирование RET

[0422] Была оценена фармакодинамическая ингибирующая активность Соединения 5 в отношении RET в контролируемых RET клетках, и результаты показаны на Фиг. 1, 2 и 3. Соединение 5 вызывало подавление аутофосфорилирования RET с IC50 примерно 0,3, 1-

3 и 3-10 нМ в ТТ, Ba/F3 KIF5B-RET WT и Ba/F3 KIF5B-RET G810R, соответственно (Фиг. 1, 2 и 3).

[0423] Способы *in vivo*

[0424] Клеточные линии

[0425] Клетки BaF3 KIF5B-RET WT и BaF3 KIF5B-RET G810R культивировали с использованием стандартных методов в среде RPMI-1640 (Corning) с 10% фетальной бычьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific) при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Клетки ТТ культивировали с использованием стандартных методик в среде F-12K (Corning) с 10% фетальной бычьей сыворотки (Thermo Fisher Scientific) при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂. Для имплантации клетки собирали и осаждали центрифугированием при 250g в течение 2 минут. Клетки промывали один раз и ресуспендировали в бессывороточной среде с добавлением 50% матригеля (объем/объем).

[0426] Модели на основе подкожных ксенотрансплантатов у мышей с нарушенным иммунитетом

[0427] Для моделей на основе ксенотрансплантатов, полученных из клеток, самок мышей SCID/Beige (в возрасте 5-8 недель) получали в лаборатории Charles River, и их помещали в одноразовые клетки Innovive IVC на вентилируемых стойках с HEPA-фильтром с неограниченным доступом к корму для грызунов и воде. Пять миллионов клеток в 100 мкл бессывороточной среды с добавлением 50% матригеля (Corning) имплантировали подкожно в правый бок мыши. Размер опухоли и массу тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли с помощью электронного штангенциркуля, а объем опухоли рассчитывали как произведение длина * ширина² * 0,5. Мышей рандомизировали по размеру опухоли на группы лечения, когда объем опухоли достигал примерно 200 мм³, и перорально вводили Соединение 5 (два раза в сутки) в определенных дозах.

[0428] Для моделей PDX опухоли в соответствии с моделью на основе ксенотрансплантата первичной опухоли человека LU2503 выращивали на исходных мышках. Фрагменты опухоли (диаметром 2-3 мм) собирали от исходных мышей и инокулировали в правую переднюю часть спины каждой самки бесшерстной мыши BALB/c для развития опухоли. Размер опухоли и массу тела измеряли в назначенные дни. Размер опухоли измеряли с помощью электронного штангенциркуля, а объем опухоли рассчитывали как произведение длина * ширина² * 0,5. Мышей рандомизировали по размеру опухоли на группы лечения, когда объем опухоли достигал примерно 200 мм³, и перорально вводили Соединение 5 (два раза в сутки) в определенных дозах.

[0429] Противоопухолевая эффективность Соединения 5 в моделях на основе ксенотрансплантатов опухолей

[0430] Противоопухолевую эффективность Соединения 5 оценивали на нескольких моделях на основе ксенотрансплантатов опухолей, представляющих популяции рака, в которые вовлечено нарушение регуляции RET.

[0431] Модель медуллярного рака щитовидной железы ТТ

[0432] Мутация C634W RET в клетках ТТ лежит в основе молекулярного механизма роста опухоли. Мышам SCID/Beige с опухолями ТТ (при среднем размере опухоли примерно 200 мм³) вводили перорально два раза в сутки Соединение 5 в течение 27 дней (Фиг. 4А). Контрольной группе мышей давали только носитель. Объем опухоли (TMV) измеряли штангенциркулем в указанные дни, и он показан как среднее $\pm$ sem на Фиг. 4А. Средние значения TMV значительно ниже в группах, получавших лечение, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$), что было определено с помощью двухфакторного итеративного ANOVA с последующим ретроспективным анализом. Ингибирование роста опухоли (TGI) рассчитывали как $100\% * \{1 - [(TMV_{\text{пролеченная группа в последний день лечения}} - TMV_{\text{пролеченная группа в первый день лечения}}) / (TMV_{\text{контрольная группа в последний день лечения}} - TMV_{\text{контрольная группа в первый день лечения}})]\}$, когда $TMV_{\text{пролеченная группа в последний день лечения}} \geq TMV_{\text{пролеченная группа в первый день лечения}}$. В случае если $TMV_{\text{пролеченная группа в последний день лечения}} < TMV_{\text{пролеченная группа в первый день лечения}}$, регресс опухоли (REG) рассчитывали как $100\% * (1 - TMV_{\text{пролеченная группа в последний день лечения}} / TMV_{\text{пролеченная группа в первый день лечения}})$. В этом исследовании Соединение 5 продемонстрировало способность вызывать регресс опухоли на 27% и 35% при дозе 2 мг/кг два раза в сутки и 5 мг/кг два раза в сутки, соответственно. Размер опухоли уменьшался у 10 из 10 мышей, получавших Соединение 5 при обоих уровнях дозы. Массу тела мышей измеряли в назначенные дни, как показано на Фиг. 4В. Не наблюдалось никакой потери массы тела или явных отклонений ни на одном из уровней дозы.

[0433] Ингибирование роста опухолей BaF3 KIF5B-RET WT и опухолей BaF3 KIF5B-RET G810R после перорального введения Соединения 5

[0434] В моделях на основе опухолевых ксенотрансплантатов BaF3 KIF5B-RET WT и BaF3 KIF5B-RET G810R рост опухоли, по-видимому, зависит от эктопической активности RET. Мышам SCID/Beige с опухолями BaF3 KIF5B-RET WT (со средним размером опухоли ~ 210 мм³) вводили Соединение 5 перорально два раза в сутки в течение 10 дней (Фиг. 5А). Контрольной группе мышей давали только носитель. Объем опухоли (TMV) измеряли штангенциркулем в указанные дни, и он показан как среднее $\pm$ sem на Фиг. 5А. Средние значения TMV ниже в группах, получавших лечение соединением 5 при 1 мг/кг два раза в сутки ($p > 0,05$) и 5 мг/кг два раза в сутки ($p < 0,0001$), по сравнению с контрольной группой, что было определено с помощью двухфакторного итеративного ANOVA с последующим ретроспективным анализом. Соединение 5 продемонстрировало способность ингибировать рост опухоли на 21% при дозе 1 мг/кг два раза в сутки. Лечение Соединением 5 при 5 мг/кг два раза в сутки приводило к регрессу опухоли на 63% с уменьшением размера опухоли у 9 из 10 мышей. Массу тела мышей измеряли в назначенные дни, как показано на Фиг. 5В. В группах лечения соединением 5 не наблюдалось снижения массы тела или явных нарушений. Мышам SCID/Beige с опухолями BaF3 KIF5B-RET G810R (со средним размером опухоли ~ 170 мм³) вводили Соединение 5 перорально два раза в сутки в течение 14 дней (Фиг. 6А). Контрольной группе мышей давали только носитель. Объем опухоли (TMV) измеряли штангенциркулем в указанные дни, и он показан как среднее $\pm$ sem на Фиг. 6А. Средние значения TMV ниже в группах, получавших лечение соединением 5 при 1 мг/кг

два раза в сутки ($p>0,05$), 5 мг/кг два раза в сутки ($p<0,0001$) и 10 мг/кг два раза в сутки ($p<0,0001$), по сравнению с контрольной группой, что было определено с помощью двухфакторного ANOVA с последующим ретроспективным анализом. Лечение Соединением 5 при 1 мг/кг два раза в сутки ингибировало рост опухоли, причем TGI составляло 22%. Лечение Соединением 5 при 5 мг/кг два раза в сутки приводила к регрессу опухоли на 39% с уменьшением размера опухоли у 9 из 10 мышей. Лечение Соединением 5 при 10 мг/кг два раза в сутки приводила к полному регрессу опухоли у 9 из 9 мышей. Массу тела мышей измеряли в назначенные дни, как показано на Фиг. 6В. В группах лечения соединением 5 не наблюдалось снижения массы тела или явных нарушений в течение периода лечения.

[0435] Модель колоректального рака на основе ксенотрансплантатов, полученных от пациентов, (PDX) CR1520

[0436] CR1520 представляет собой модель PDX, полученного от пациента с колоректальным раком, имеющего гибридный ген *NCOA4-RET*. Лечение мышей с опухолями CR1520 Соединением 5 в дозе 1 мг/кг два раза в сутки в течение 21 дня приводило к ингибированию роста опухоли с TGI 63%, причем опухоли выросли со 187 мм³ до 872 мм³. Для сравнения опухоли выросли со 187 мм³ до 2044 мм³ в группе, получавшей носитель (Фиг. 7А). Лечение мышей с опухолями CR1520 Соединением 5 при 5 мг/кг два раза в сутки в течение 21 дня приводило к регрессу опухоли от 187 мм³ до 138 мм³, что соответствует 26%-ому регрессу опухоли (Фиг. 7А). Не наблюдалось никакой потери массы тела после 21 дня лечения Соединением 5 при 1 мг/кг два раза в сутки или 5 мг/кг два раза в сутки (Фиг. 7В).

[0437] Модель НМКРЛ на основе ксенотрансплантата, полученного от пациента (PDX), CTG-0838

[0438] CTG-0838 представляет собой модель на основе PDX, полученного от пациента с немелкоклеточным раком легкого, имеющего гибридный ген *KIF5B-RET*. Лечение мышей с опухолями CTG-0838 Соединением 5 в дозе 1 мг/кг два раза в сутки и 2 мг/кг два раза в сутки в течение 10 дней приводило к ингибированию роста опухоли с TGI 71% и 76%, соответственно (Фиг. 8А). Лечение мышей с опухолями CTG-0838 Соединением 5 при 5 мг/кг два раза в сутки в течение 10 дней приводило к регрессу опухоли от 197 мм³ до 174 мм³, что соответствует 12%-ому регрессу опухоли (Фиг. 8А). Не наблюдалось никакой потери массы тела после 10 дней лечения Соединением 5 при 1, 2 или 5 мг/кг два раза в сутки (Фиг. 8В).

$P(O)R^cR^d$, $-P(O)_2R^cR^d$, $-P(O)NR^cR^d$, $-P(O)_2NR^cR^d$, $-P(O)OR^c$, $-P(O)_2OR^c$, $-CN$, $-NO_2$, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, или R^4 и R^5 , взятые вместе с кольцом, к которому они присоединены, образуют C_5 - C_8 циклоалкил или 5-8-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле, моно- или бициклическом гетероариле, C_5 - C_8 циклоалкиле или 5-8-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

R^6 представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, C_3 - C_6 циклоалкилом или 5-7-членным гетероциклоалкилом, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

R^7 и R^8 объединены с образованием C_3 - C_7 циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C_3 - C_7 циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)R^f$, $-NR^eS(O)_2R^f$, $-NR^eS(O)NR^eR^f$, $-NR^eS(O)_2NR^eR^f$, $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-PR^eR^f$, $-P(O)R^eR^f$, $-P(O)_2R^eR^f$, $-P(O)NR^eR^f$, $-P(O)_2NR^eR^f$, $-P(O)OR^e$, $-P(O)_2OR^e$, $-CN$ или $-NO_2$;

Y представляет собой O, S, NR^9 или CR^9R^{10} ;

R^9 и R^{10} , каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, 3-7-членный гетероциклоалкил, C_6 - C_{10} арил или моно- или бициклический гетероарил, причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле, 3-7-членном гетероциклоалкиле, C_6 - C_{10} ариле или моно- или бициклическом гетероариле необязательно замещен галогеном, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, $-OC(=N)NR^eR^f$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^eR^f$, $-OS(O)_2NR^eR^f$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^eR^f$, $-S(O)_2NR^eR^f$, $-NR^eR^f$,

$-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{NR}^{\text{e}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{PR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$, $-\text{P}(\text{O})\text{OR}^{\text{e}}$ или $-\text{P}(\text{O})_2\text{OR}^{\text{e}}$;

каждый R^{a} , R^{b} , R^{c} , R^{d} , R^{e} и R^{f} независимо выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, C_3 - C_6 циклоалкила, 3-7-членного гетероциклоалкила, C_6 - C_{10} арила, 5-7-членного гетероарила;

каждый из Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 и Z^6 независимо представляет собой N, NH, C или CH;

p равен 1, 2, 3 или 4; и

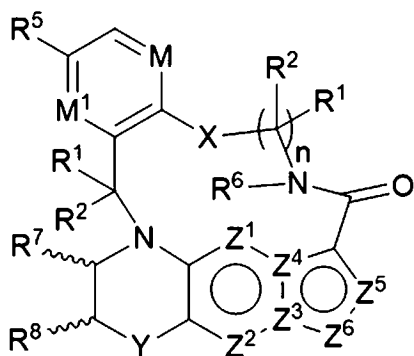
t равен 1, 2, 3, 4 или 5;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что p равен 1.

3. Соединение по п. 2, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что t равен 3 или 4.

4. Соединение по п. 1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу II



II

где

M представляет собой CR^3 или N;

M^1 представляет собой CR^4 ;

X представляет собой O, S, $\text{S}(\text{O})$ или $\text{S}(\text{O})_2$;

каждый R^1 и R^2 независимо представляет собой H, дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{SR}^{\text{a}}$, $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; или R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом или атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_6 циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил; причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{OC}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{NH}_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил), $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-\text{OC}(=\text{N})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил), $-\text{OC}(=\text{N})\text{NH}_2$, $-\text{OS}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{C}_1$ - C_6 алкилом, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_1$ - C_6 алкил), $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{C}_1$ - C_6 алкил) $_2$,

-N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃;

R⁶ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂,

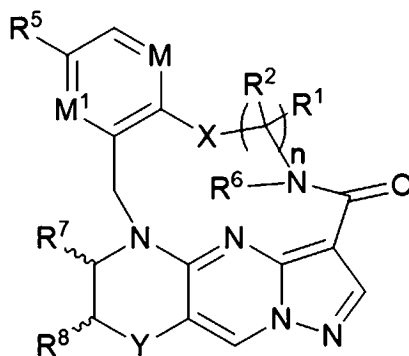
-NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ алкилом, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом, -CN или -NO₂;

Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰;

R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле необязательно замещен галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OC₁-C₆ алкилом или -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом;

каждый из Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵ и Z⁶ независимо представляет собой N, NH, C или CH; и n равен 1, 2 или 3.

5. Соединение по п. 1, имеющее формулу III

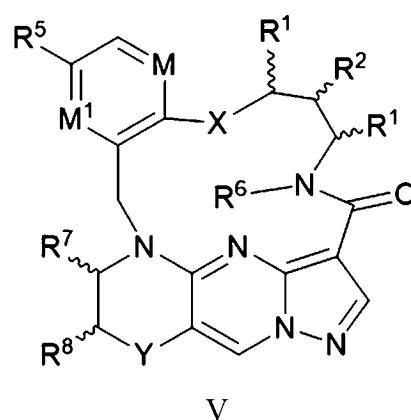
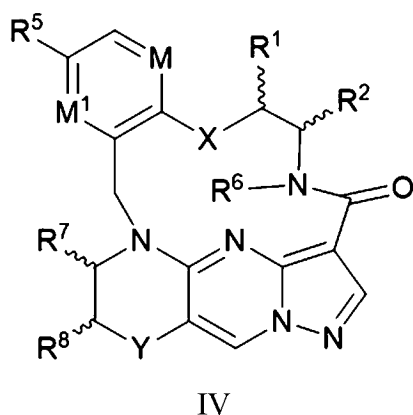


III

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 4 или 5, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 2 или 3.

7. Соединение по п. 1, имеющее формулу IV или V



или

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что Y представляет собой O .

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M представляет собой CR^3 .

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H , дейтерий, C_1 - C_6 алкил или галоген.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^3 представляет собой H или F .

12. Соединение по любому из пп. 1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M представляет собой N .

13. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M^1 представляет собой CR^4 .

14. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H , дейтерий, C_1 - C_6 алкил или галоген.

15. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^4 представляет собой H или Cl .

16. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F .

17. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H .

18. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H .

19. Соединение по любому из пп. 1-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

20. Соединение по любому из пп. 1-16, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил; или R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой H; или R^1 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил, и R^2 представляет собой H; или R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил; или R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, и R^2 представляет собой H.

21. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 и R^8 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC $_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), -NH $_2$, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)NH $_2$, -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)NH $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -NHC(O)OH, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OH, -NHS(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -C(O) C_1 - C_6 алкилом, -CO $_2$ H, -C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -SC $_1$ - C_6 алкилом, -S(O) C_1 - C_6 алкилом, -S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -S(O)NH $_2$, -S(O) $_2$ NH $_2$, -OS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O)NH $_2$, -OS(O) $_2$ NH $_2$, -P(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O)(C_1 - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

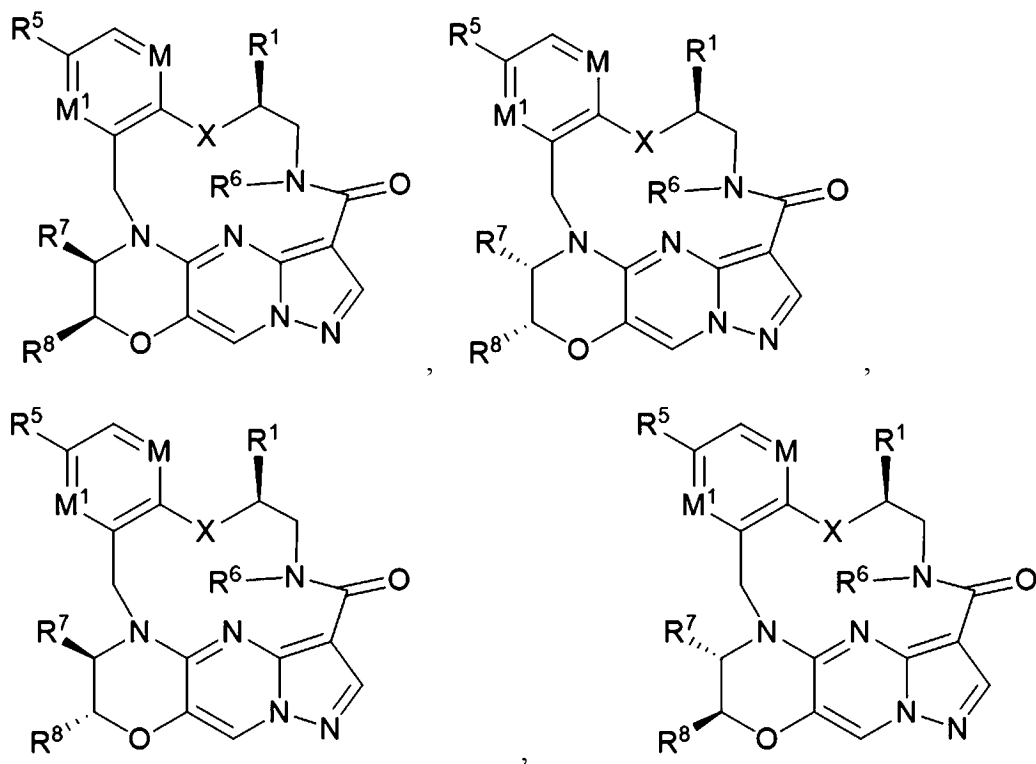
22. Соединение по любому из пп. 1-20, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 и R^8 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем каждый атом водорода в 3-, 4-, 5- или 6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC $_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), -NH $_2$, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)NH $_2$, -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)NH $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил),

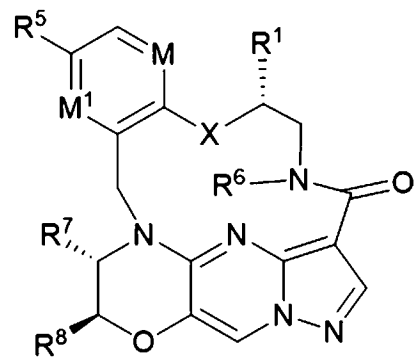
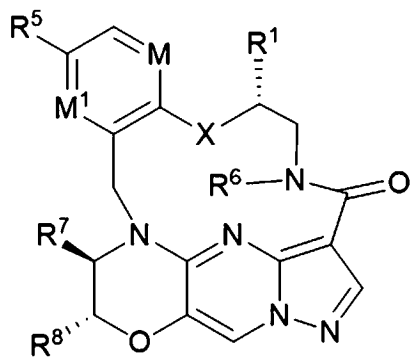
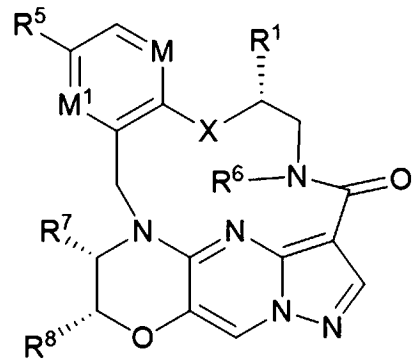
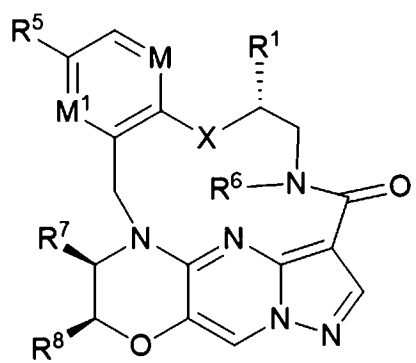
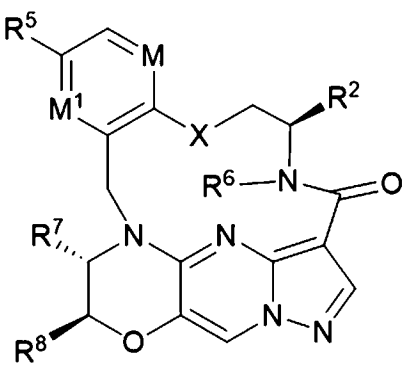
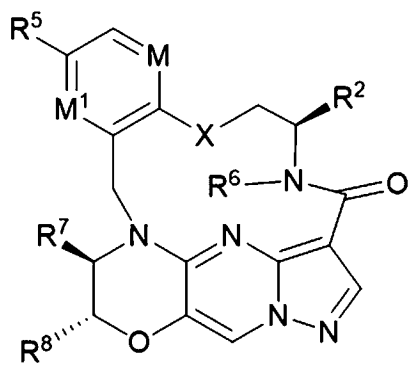
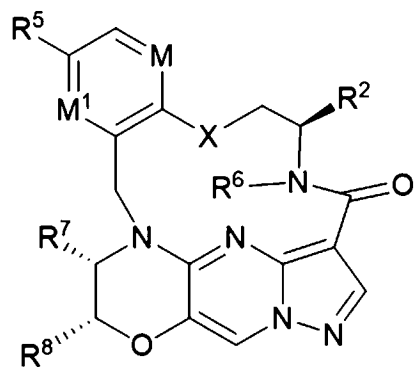
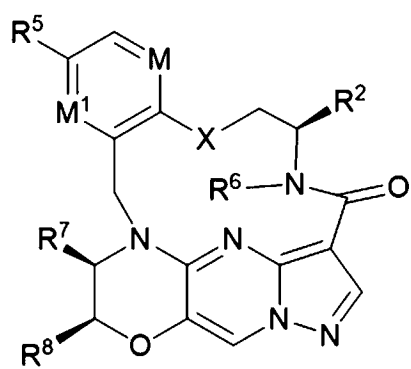
-NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

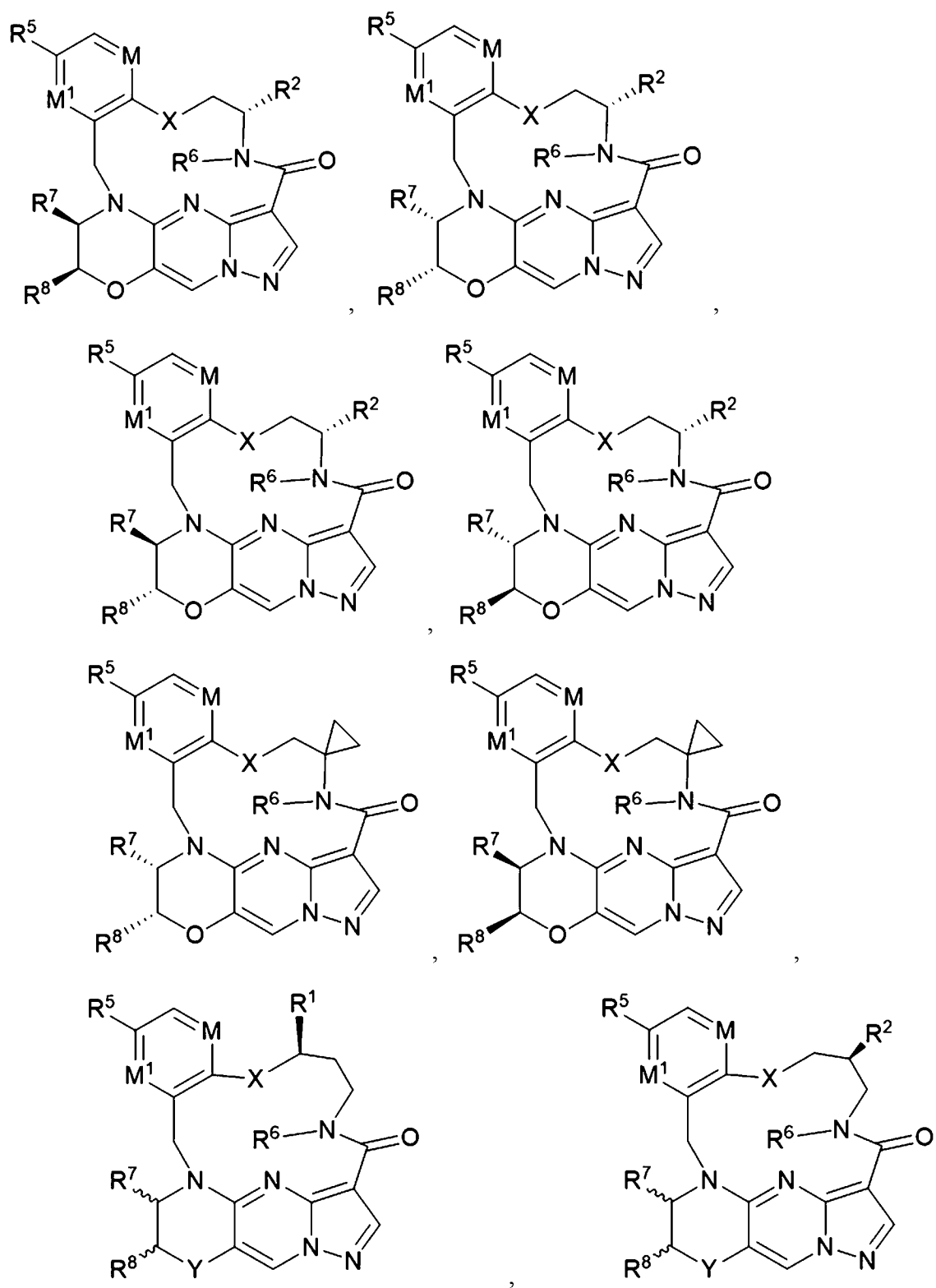
23. Соединение по п. 22, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ и R⁸ объединены с образованием тетрагидрофуранового кольца.

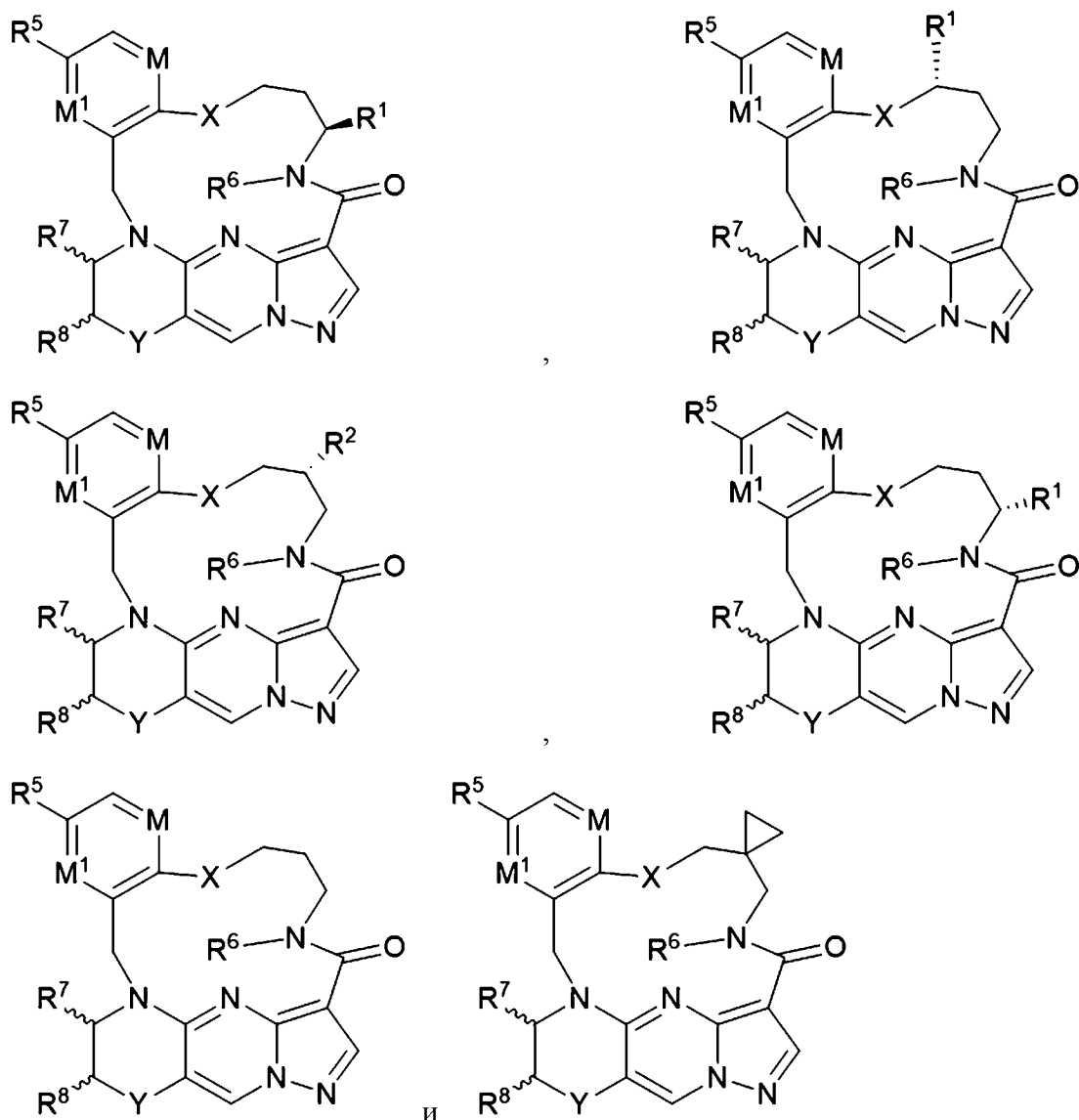
24. Соединение по п. 21, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ и R⁸ объединены с образованием циклобутанового кольца, циклопентанового кольца или циклогексанового кольца.

25. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из









где

M представляет собой CR^3 или N ;

M^1 представляет собой CR^4 ;

X представляет собой O , S , $S(O)$ или $S(O)_2$;

R^1 и R^2 , каждый независимо, представляют собой H , дейтерий, C_1 - C_6 алкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, C_3 - C_6 циклоалкил, C_6 - C_{10} арил, $-OR^a$, $-SR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$; причем каждый атом водорода в C_1 - C_6 алкиле, C_2 - C_6 алкениле, C_2 - C_6 алкиниле, C_3 - C_6 циклоалкиле и C_6 - C_{10} ариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, $-OH$, $-CN$, $-OC_1$ - C_6 алкилом, $-OC_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), $-NH_2$, $-OC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(O)NH_2$, $-OC(=N)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-OC(=N)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-OC(=N)NH_2$, $-OS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-OS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом, $-NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)NH_2$, $-NHC(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)NH(C_1$ - C_6 алкил), $-NHC(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)N(C_1$ - C_6 алкил) $_2$, $-NHC(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OC_1$ - C_6 алкилом, $-NHC(O)OH$, $-N(C_1$ - C_6 алкил) $C(O)OH$, $-NHS(O)C_1$ - C_6 алкилом, $-NHS(O)_2C_1$ - C_6 алкилом,

-N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом;

R³, R⁴ и R⁵, каждый независимо, представляют собой H, фтор, хлор, бром, C₁-C₆ алкил, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкил, -NHC₁-C₆ алкил, -N(C₁-C₆ алкил)₂ или -CF₃;

R⁶ представляет собой H, C₁-C₆ алкил или 3-7-членный гетероциклоалкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле или 3-7-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен галогеном, -OH, -CN, -OC₁-C₆ алкилом, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или моноциклическим 5-7-членным гетероциклоалкилом;

R⁷ и R⁸ объединены с образованием C₃-C₇ циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C₆-C₁₀ арила или 5-7-членного гетероарила; причем каждый атом водорода в C₃-C₇ циклоалкиле, 5-8-членном гетероциклоалкиле, C₆-C₁₀ ариле или 5-7-членном гетероариле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)NH₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)NH₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(C₁-C₆

алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)NH₂, -P(O)NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂NH₂, -P(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OH, -P(O)OC₁-C₆ алкилом, -P(O)₂OH, -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом, -CN или -NO₂;

Y представляет собой O, S, NR⁹ или CR⁹R¹⁰; и

R⁹ и R¹⁰, каждый независимо, представляют собой H, дейтерий, галоген или C₁-C₆ алкил, причем каждый атом водорода в C₁-C₆ алкиле необязательно замещен галогеном, -OH, -OC₁-C₆ алкилом, -OC(O)C₁-C₆ алкилом, -OC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(O)NH₂, -OC(=N)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OC(=N)NH(C₁-C₆ алкил), -OC(=N)NH₂, -OS(O)C₁-C₆ алкилом, -OS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH₂, -SH, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)NH₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)₂, -NH(C₁-C₆ алкил), -NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)C₁-C₆ алкилом, -NHC(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)C(O)NH₂, -NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHC(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)OC₁-C₆ алкилом или -P(O)₂OC₁-C₆ алкилом.

26. Соединение по п. 25, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M представляет собой CR³.

27. Соединение по п. 25 или 26, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген.

28. Соединение по любому из пп. 25-27, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R³ представляет собой H или F.

29. Соединение по п. 25, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M представляет собой N.

30. Соединение по любому из пп. 25-29, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что M¹ представляет собой CR⁴.

31. Соединение по любому из пп. 25-30, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H, дейтерий, C₁-C₆ алкил или галоген.

32. Соединение по любому из пп. 25-31, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой H или Cl.

33. Соединение по любому из пп. 25-32, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой F.

34. Соединение по любому из пп. 25-33, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой H.

35. Соединение по любому из пп. 25-34, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_1 - C_6 алкил.

36. Соединение по любому из пп. 25-33, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^2 представляет собой C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_7 циклоалкил.

37. Соединение по любому из пп. 25-36, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 и R^8 объединены с образованием 4-, 5- или 6-членного циклоалкила, причем каждый атом водорода в 5- или 6-членном циклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC $_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), -NH $_2$, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)NH $_2$, -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)NH $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -NHC(O)OH, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)OH, -NHS(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NHS(O)NH $_2$, -NHS(O) $_2$ NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH $_2$, -NHS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -NHS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -C(O) C_1 - C_6 алкилом, -CO $_2$ H, -C(O)OC $_1$ - C_6 алкилом, -C(O)NH $_2$, -C(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -C(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -SC $_1$ - C_6 алкилом, -S(O) C_1 - C_6 алкилом, -S(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -S(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -S(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -S(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -S(O)NH $_2$, -S(O) $_2$ NH $_2$, -OS(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O) $_2$ N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OS(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O) $_2$ NH(C_1 - C_6 алкил), -OS(O)NH $_2$, -OS(O) $_2$ NH $_2$, -P(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -P(O)(C_1 - C_6 алкил) $_2$, C_3 - C_6 циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

38. Соединение по любому из пп. 25-36, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^7 и R^8 объединены с образованием 3-, 4-, 5- или 6-членного гетероциклоалкила, причем каждый атом водорода в 3-, 4-, 5- или 6-членном гетероциклоалкиле независимо необязательно замещен дейтерием, галогеном, -OH, -CN, -OC $_1$ - C_6 алкилом, -OC $_1$ - C_6 алкил(C_6 - C_{10} арил), -NH $_2$, -OC(O) C_1 - C_6 алкилом, -OC(O)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(O)NH $_2$, -OC(=N)N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -OC(=N)NH(C_1 - C_6 алкил), -OC(=N)NH $_2$, -OS(O) C_1 - C_6 алкилом, -OS(O) $_2$ C_1 - C_6 алкилом, -NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил) $_2$, -NHC(O) C_1 - C_6 алкилом, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O) C_1 - C_6 алкилом, -NHC(O)NH $_2$, -NHC(O)NH(C_1 - C_6 алкил), -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH $_2$, -N(C_1 - C_6 алкил)C(O)NH(C_1 - C_6 алкил),

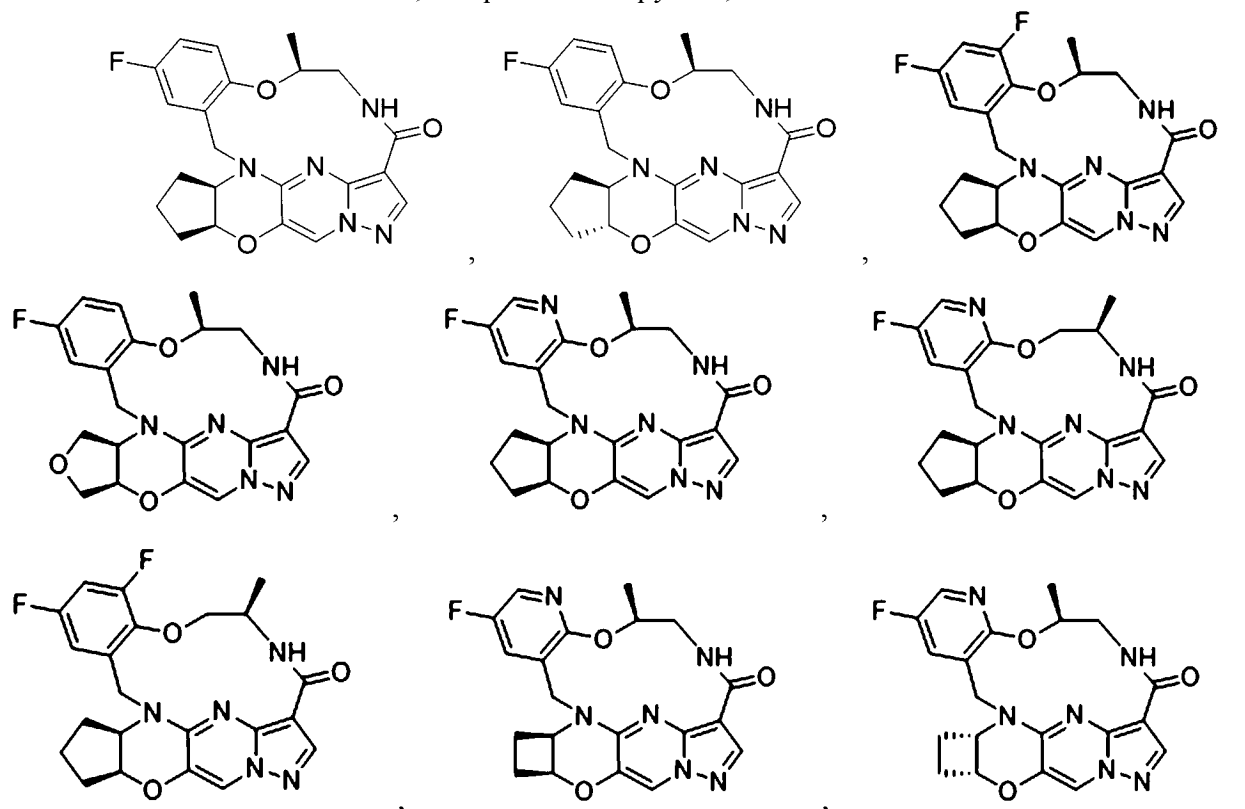
-NHC(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHC(O)OC₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OC₁-C₆ алкилом, -NHC(O)OH, -N(C₁-C₆ алкил)C(O)OH, -NHS(O)C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)₂C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)C₁-C₆ алкилом, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -NHS(O)NH₂, -NHS(O)₂NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH₂, -NHS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -NHS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -NHS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -N(C₁-C₆ алкил)S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -N(C₁-C₆ алкил)S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -C(O)C₁-C₆ алкилом, -CO₂H, -C(O)OC₁-C₆ алкилом, -C(O)NH₂, -C(O)NH(C₁-C₆ алкил), -C(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -SC₁-C₆ алкилом, -S(O)C₁-C₆ алкилом, -S(O)₂C₁-C₆ алкилом, -S(O)NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -S(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -S(O)NH₂, -S(O)₂NH₂, -OS(O)N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)₂N(C₁-C₆ алкил)₂, -OS(O)NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)₂NH(C₁-C₆ алкил), -OS(O)NH₂, -OS(O)₂NH₂, -P(C₁-C₆ алкил)₂, -P(O)(C₁-C₆ алкил)₂, C₃-C₆ циклоалкилом или 3-7-членным гетероциклоалкилом.

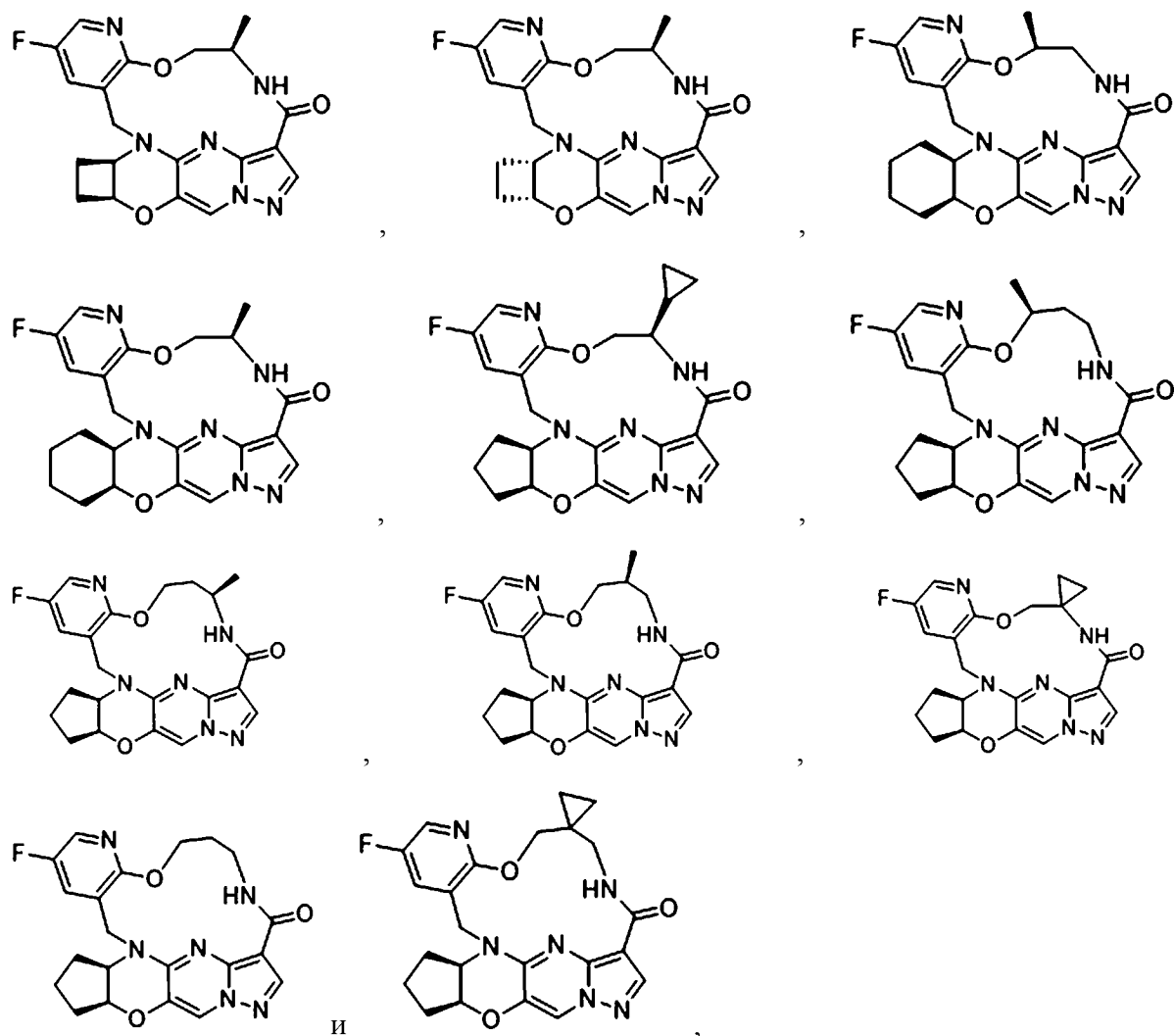
39. Соединение по п. 38, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ и R⁸ объединены с образованием тетрагидрофуранового кольца.

40. Соединение по п. 37, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁷ и R⁸ объединены с образованием циклобутанового кольца, циклопентанового кольца или циклогексанового кольца.

41. Соединение по любому из предыдущих пунктов, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что X представляет собой O.

42. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемая соль.

43. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемую соль и необязательно по меньшей мере один разбавитель, носитель или вспомогательное вещество.

44. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли.

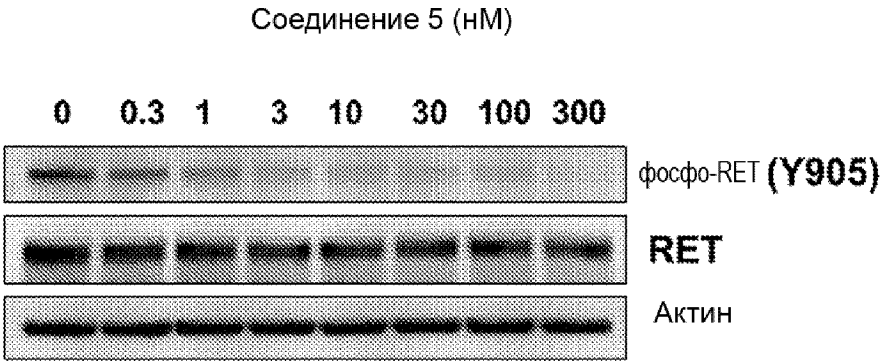
45. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного препарата для лечения рака.

46. Применение соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

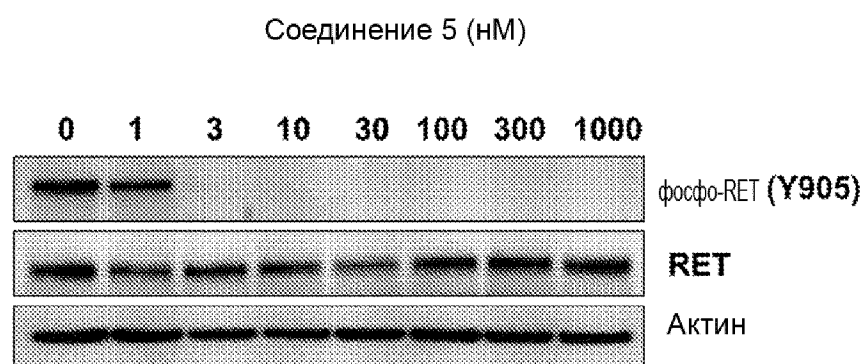
47. Способ ингибирования RET или SRC, включающий приведение клетки, содержащей одну или более таких киназ, в контакт с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-42 или его фармацевтически приемлемой соли и/или с по меньшей мере одной фармацевтической композицией по данному изобретению, причем приведение в контакт происходит *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

48. Соединение по любому из пп. 1-42 для применения при лечении рака у пациента.

По доверенности

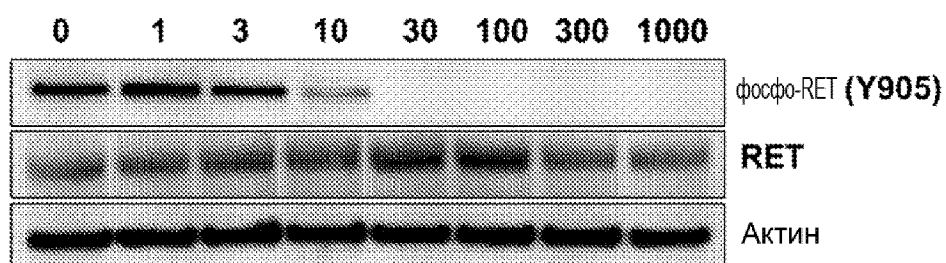


Фиг. 1

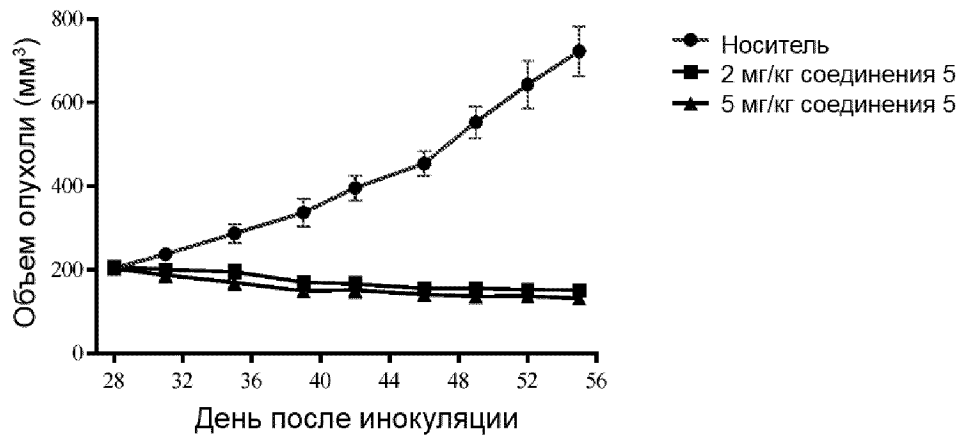


Фиг. 2

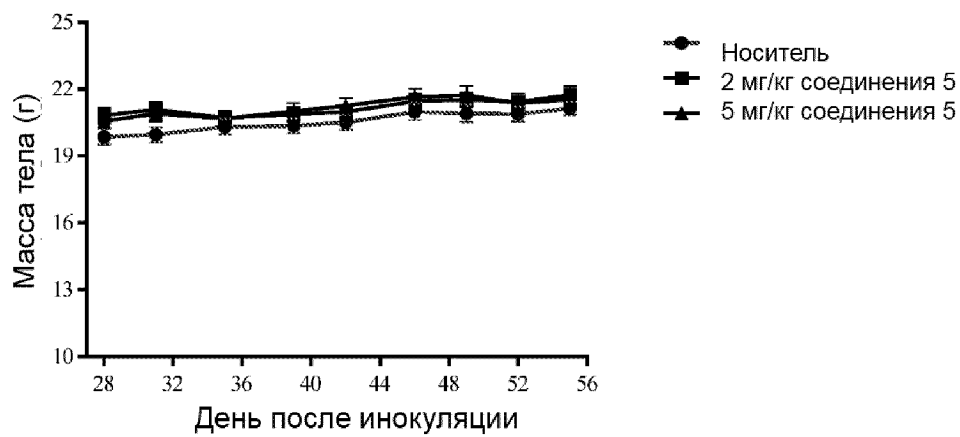
Соединение 5 (нМ)



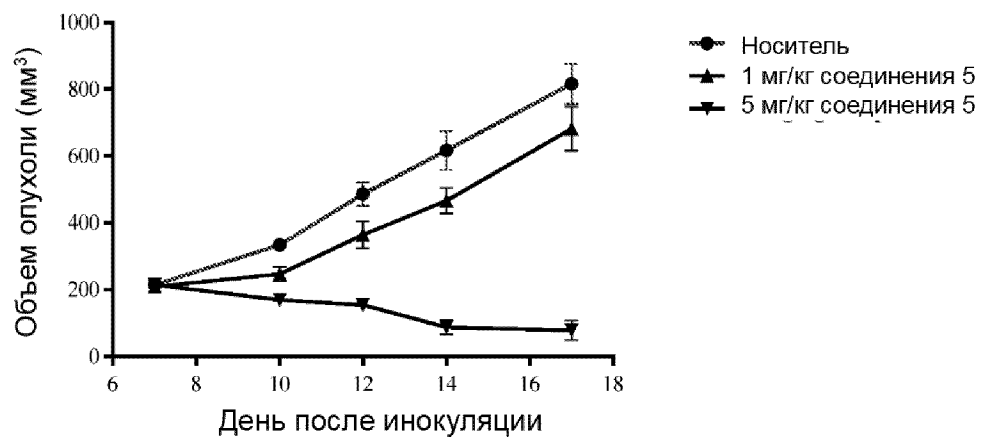
Фиг. 3



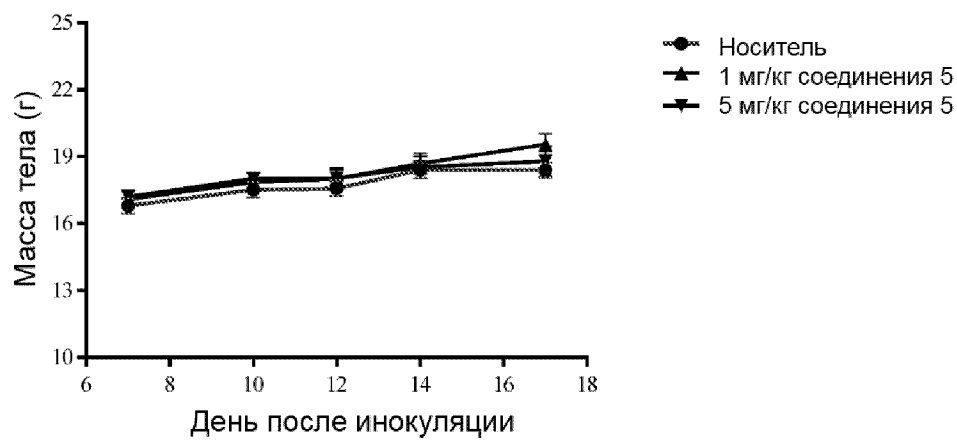
Фиг. 4А



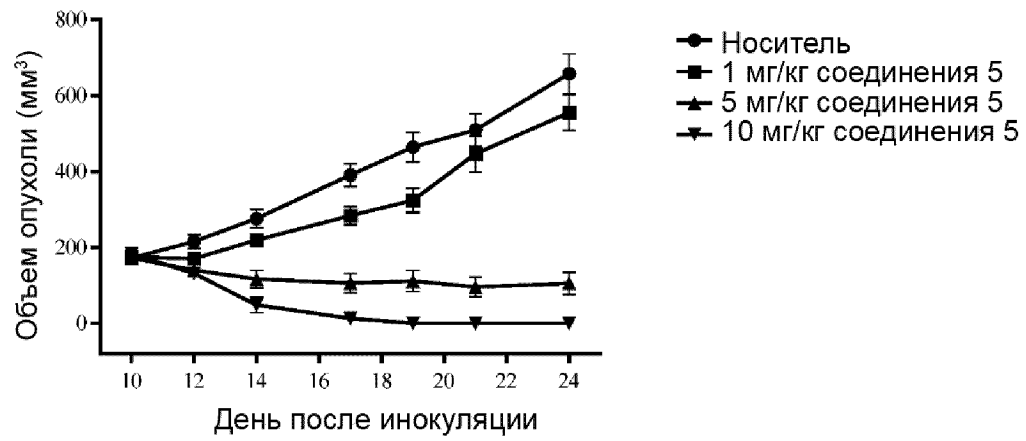
Фиг. 4В



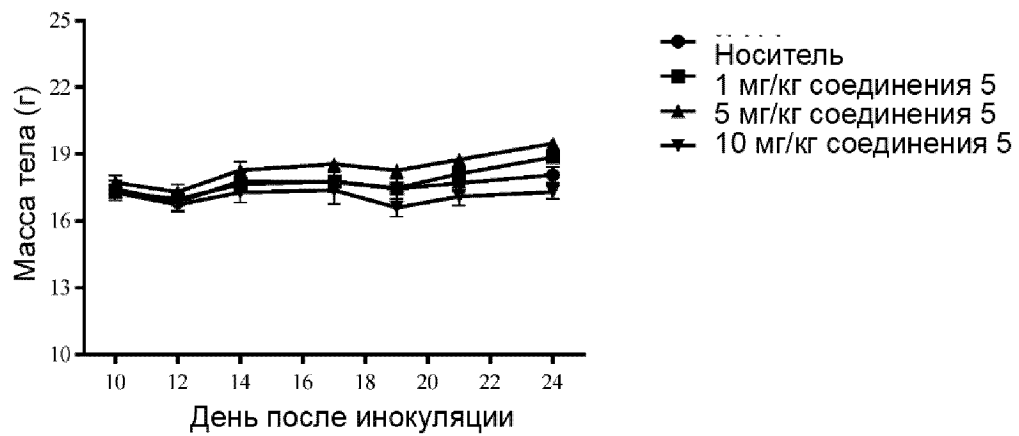
Фиг. 5А



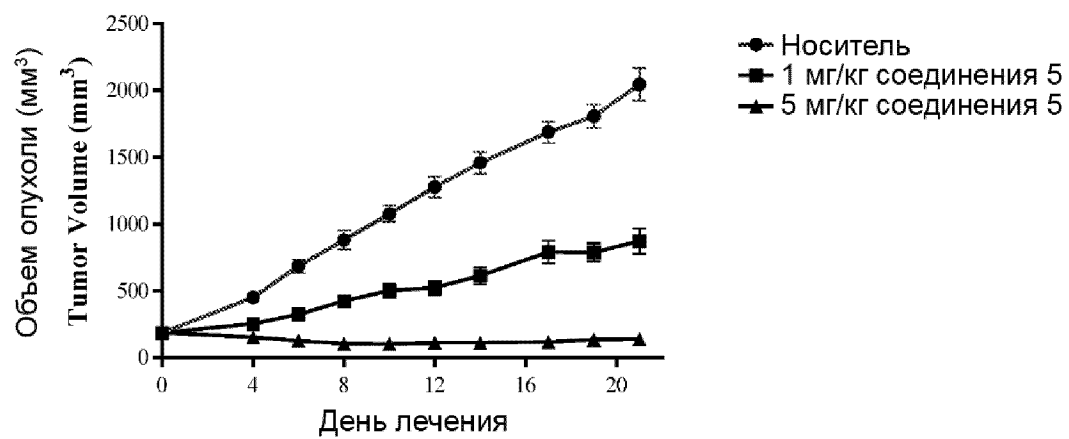
Фиг. 5В



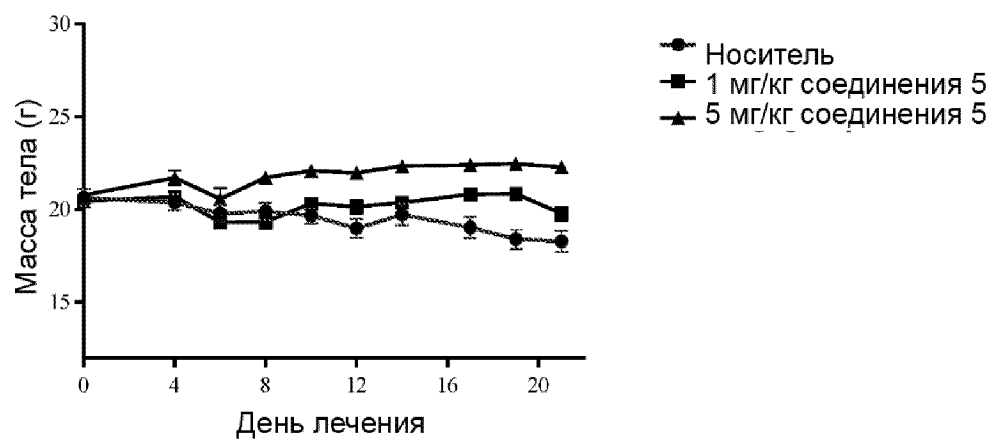
Фиг. 6А



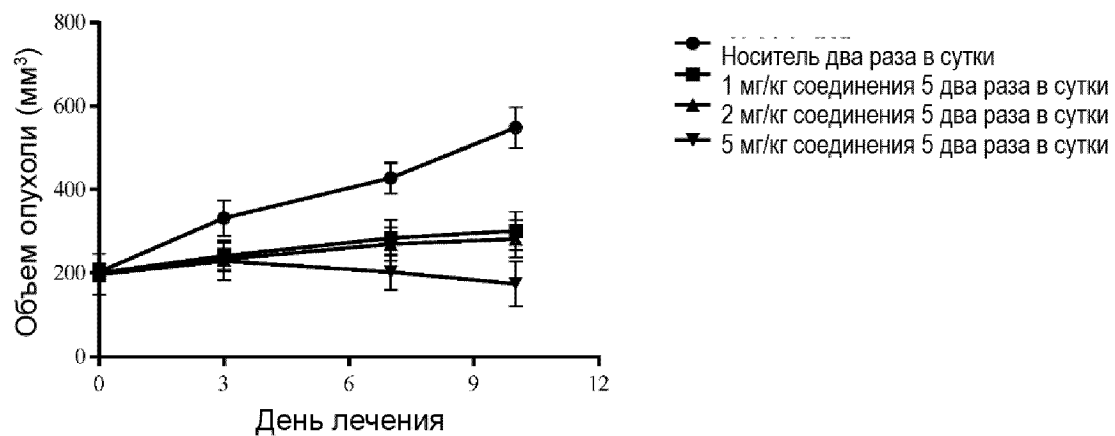
Фиг. 6В



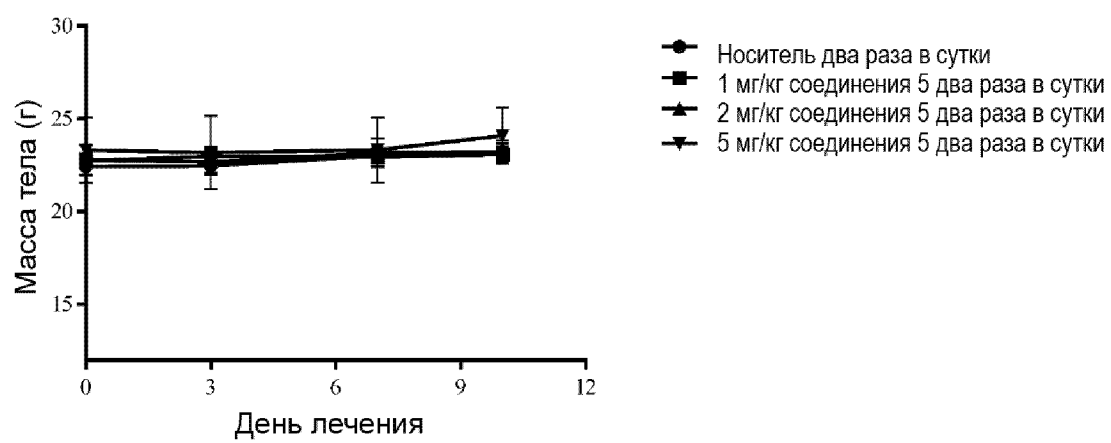
Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 8А



Фиг. 8А