

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091848** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.22

(22) Дата подачи заявки
2019.01.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/395* (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
C07C 63/04 (2006.01)
C07C 63/06 (2006.01)
C07D 221/00 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ SREBP, СОДЕРЖАЩИЕ 6-ЧЛЕННОЕ ЦЕНТРАЛЬНОЕ КОЛЬЦО

(31) 62/623,405; 62/744,397

(32) 2018.01.29; 2018.10.11

(33) US

(86) PCT/US2019/015458

(87) WO 2019/148125 2019.08.01

(71) Заявитель:
КАПУЛУС ТЕРАПЕУТИКС, ЛЛК
(US)

(72) Изобретатель:

Грин Майкл Джон, Харт Барри
Патрик (US)

(74) Представитель:

Костюшенкова М.Ю., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Глухарёва А.О.,
Христофоров А.А. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, содержащим трехкольцевое ядро, таким как соединения формулы (X), формулы (X-A), формулы (X-Ai), формулы (X-B), формулы (X-Bi), формулы (Z), формулы (Z-A), формулы (Z-Ai), формулы (Z-B), формулы (Z-Bi), формулы (I), формулы (I-A), формулы (I-Ai), формулы (I-B) и формулы (I-Bi), и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, таутомерам, изотопам и изомерам. Также настоящее изобретение относится к способам ингибирования компонента пути белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), такого как SREBP или белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP, с применением этих соединений или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров, изотопов и изомеров. Дополнительно настоящее изобретение относится к способам лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, такого как заболевание печени, неалкогольный стеатогепатит, резистентность к инсулину или рак.



A1

202091848

202091848

A1

ИНГИБИТОРЫ SREBP, СОДЕРЖАЩИЕ 6-ЧЛЕННОЕ ЦЕНТРАЛЬНОЕ КОЛЬЦО

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США No. 62/623,405, поданной 29 января 2018; и предварительной заявке США No. 62/744,397, поданной 11 октября 2018, раскрытие которых полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее раскрытие относится к соединениям, содержащим трехчленное ядро, их применению для ингибирования компонентов пути белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), такого как SREBP или белок (SCAP), активирующий расщепление SREBP, и их применение в терапевтических способах лечения состояний и расстройств.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] SREBP представляют собой мембрано-связанные факторы транскрипции, которые регулируют холестерин, жирную кислоту и биосинтез триглицеридов, а также поглощение липидов. Жирные кислоты и липиды являются источником энергии и важными компонентами многих биологических структур, таких как липидные мембраны клеток. Холестерин является важным компонентом биологических процессов и структур. У млекопитающих известны три изоформы SREBP: SREBP-1a, SREBP-1c и SREBP-2. SREBP-1a контролирует широкий спектр генов-мишеней, которые участвуют в производстве жирных кислот, триглицеридов, фосфолипидов и холестерина. SREBP-1c главным образом активирует гены, которые контролируют синтез жирных кислот и триглицеридов. SREBP-2 активирует гены, участвующие в синтезе регуляторов метаболизма холестерина, что было продемонстрировано в исследованиях на мышах, людях и *Drosophila*. Активность SREBP регулируется белком (SCAP), активирующим расщепление SREBP, который транспортирует SREBP из эндоплазматического ретикулома в аппарат Гольджи, где SREBP протеолитически расщепляется, высвобождая домен фактора транскрипции.

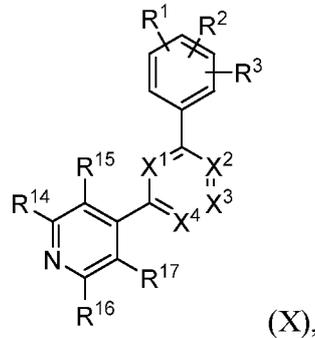
[0004] Пути, регулируемые SREBP и SCAP, вовлечены в нарушения метаболизма, такие как гипертония, дислипидемия, ожирение, диабет 2 типа, резистентность к инсулину, стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит (NASH). NASH, например, представляет собой воспаление печени и раздувание гепатоцитов в результате накопления жира в печени, что может привести к повреждению печени, такому как цирроз. NASH может быть также связан с другими нарушениями метаболизма, такими как резистентность к инсулину и метаболический синдром.

[0005] Метаболизм жирных кислот, холестерина и триглицеридов может быть также связан с гиперпролиферативными расстройствами, такими как рак. Одной из особенностей онкогенной трансформации раковых клеток является сдвиг метаболизма от катаболических к анаболическим процессам. Многие злокачественные опухоли требуют синтеза жирных кислот и других липидов (таких как холестерин) и стероидов (таких как андрогены). Таким образом, компоненты SREBP пути могут играть роль в гиперпролиферативных расстройствах, таких как рак предстательной железы. SREBP-1c представляет собой главный регулятор транскрипции биосинтеза жирных кислот, и экспрессия данного фактора транскрипции может быть стимулирована с помощью андрогенов и фактора роста эпидермиса в клетках рака предстательной железы. Сверхэкспрессия SREBP-1c может приводить к онкогенности и инвазии клеток рака предстательной железы. Помимо регулирования синтеза андрогенов, сам SREBP-2 также регулируется андрогенами в схеме прямой обратной связи получения андрогена. Однако, клетки рака предстательной железы имеют дисфункциональный гомеостаз холестерина, который приводит к накоплению холестерина и увеличению пролиферации. Было показано, что повышение уровней холестерина регулируется повышенной активностью SREBP-2. Экспрессия SREBP-2 увеличивается в процессе прогрессирования заболевания и значительно выше после кастрации по сравнению с предыдущей.

[0006] Регулирующие компоненты SREBP пути, такие как SCAP или SREBP, являются важным терапевтическим подходом для лечения расстройств, таких как метаболические заболевания и рак. Таким образом, существует потребность в соединениях, которые могут ингибировать компоненты SREBP пути, такие как SREBP и SCAP.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0007] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (X):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, таутомеру, изотопу или изомеру, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$ или $-C(O)NR^{10}NR^8R^9$;

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} независимо незамещен или замещен одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) галогеналкил, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$, $-NR^{19}C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$, $-S(O)_2NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_nR^{20}$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)R^{20}$ и $-(OR^{38})_{n15}OR^{19}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых алкильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных фрагментов независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеупомянутых независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{38} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый n_5 независимо представляет собой целое число от 1 до 5; и

n_4 представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил не замещен или замещен одной или несколькими заменами независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкил, (C_{2-10}) алкенил, (C_{2-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил, гетероарил-алкил, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}C(O)R^{23}$, $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{24}$, $-S(O)_{n_6}R^{24}$, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{24}$ и $-(OR^{39})_{n_6}OR^{23}$,

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, арил, арил-алкил, гетероарил и гетероарил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкил,

галогеналкил, $-OR^{31}$, $-C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}C(O)R^{31}$, $-NR^{31}C(O)OR^{31}$, $-NR^{31}C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}S(O)_2R^{31}$ и $-S(O)_{n9}R^{31}$, где каждый R^{31} независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, и каждый $n9$ независимо представляет собой 0, 1 или 2,

каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеупомянутых независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R^{39} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый $n16$ независимо представляет собой целое число от 1 до 5; и

$n6$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ и $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены и образуют

гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеупомянутых независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 могут не все быть N;

когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, связанного кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых фрагменты алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеупомянутых фрагментов алкила, циклоалкила или

гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеупомянутых независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила,

гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил является незамещенным или замещенным одним или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный через кольцевой атом углерода, гетероциклоалкил-алкил, OR^{27} , $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеупомянутых фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеупомянутых независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

$n8$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, алкил, или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкенил, связанный через кольцевой атом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, связанный через кольцевой атом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

где (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

где каждый алкил, циклоалкил, и гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циклоалкила, галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, галогенгетероциклоалкила и $-(OR^{33})_{n10}OR^{32}$, где каждый $n10$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5, каждый R^{32} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил, и каждый R^{33} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, алкил, галогеналкил, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}C(O)R^{34}$, $-NR^{34}C(O)NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}R^{34}$, $-S(O)_2NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}S(O)_2R^{34}$, $-S(O)_{n11}R^{34}$, $-C(O)R^{34}$ и $-(OR^{35})_{n12}OR^{34}$, где каждый R^{34} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый $n11$ независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый $n12$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{35} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами;

каждый n_1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

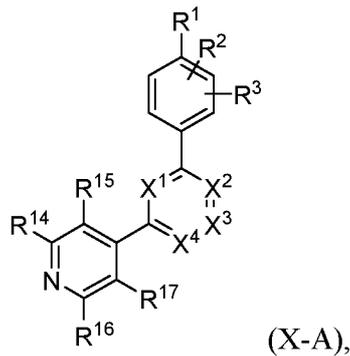
где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, оксо, $-C(O)OR^{36}$, $-C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}C(O)R^{36}$, $-NR^{36}C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}R^{36}$, $-S(O)_2NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}S(O)_2R^{36}$, $-S(O)_{n_{13}}R^{36}$, $-C(O)R^{36}$ и $-(OR^{37})_{n_{14}}OR^{36}$, где каждый R^{36} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый n_{13} независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый n_{14} независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{37} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами;

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами; и

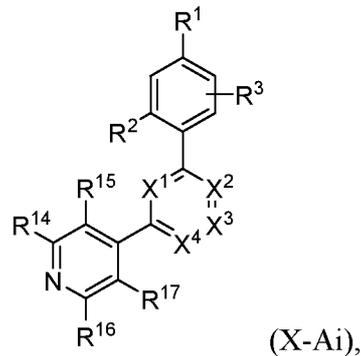
каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0008] В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение Формулы (X) представляет собой соединение Формулы (X-A):



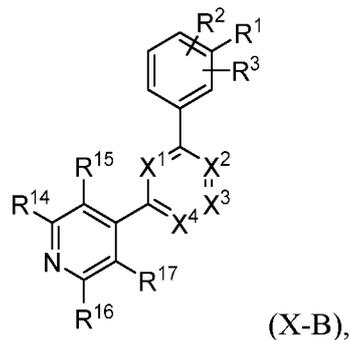
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0009] В других вариантах осуществления изобретения, соединение Формулы (X) или Формулы (X-A) представляет собой соединение Формулы (X-Ai):



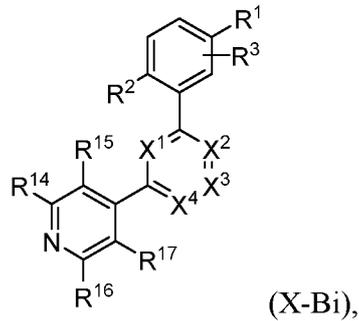
или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0010] В других вариантах осуществления изобретения, соединение Формулы (X) представляет собой соединение Формулы (X-B):



или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0011] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X) или Формулы (X-B) представляет собой соединение Формулы (X-Bi):



или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0012] В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^{17} любого из соединений, раскрытых в описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотипа или изомера, представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^1 любого из соединений, раскрытых в описании, или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров, изотипов или изомеров, представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$ или $-NR^{10}(SO)_2R^9$. В некоторых из этих вариантов осуществления, R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, и R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил.

[0013] В некоторых вариантах осуществления любого из раскрытых вариантов, R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила и $-OR^{27}$. В некоторых вариантах осуществления, R^3 представляет собой водород.

[0014] В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) R^1 представляет собой $-(X-A)$, $(X-B)$, $(X-Ai)$ или $(X-Bi)$, R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)OR^9$.

[0015] В других аспектах изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение Формулы (X), такое как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0016] В еще других аспектах изобретение относится к способу ингибирования, белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) путем взаимодействия SREBP или взаимодействия белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP, с соединением Формулы (X), таким как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера любого из вышеперечисленных, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0017] В дополнительных аспектах изобретение относится к способу ингибирования протеолитической активации белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) путем взаимодействия белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением Формулы (X), таким как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0018] В других аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа; или фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0019] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP), путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или его фармацевтически

приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа; или фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0020] В дополнительных аспектах изобретение относится к производству лекарственного средства из соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, для использования в ингибировании белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0021] В других аспектах изобретение относится к производству лекарственного средства из соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, для использования в ингибировании протеолитической активации белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0022] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, для производства лекарственного средства для использования в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0023] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (Z-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, для производства лекарственного средства для использования в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0024] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (Z-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и

фармацевтически приемлемый наполнитель, для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0025] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель, для ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0026] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0027] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0028] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, SREBP представляет собой SREBP-1. В некоторых вариантах изобретения, SREBP представляет собой SREBP-1a. В других вариантах изобретения, SREBP представляет собой SREBP-1c. В других дополнительных вариантах изобретения, SREBP представляет собой SREBP-2. В некоторых вариантах изобретения, расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, стеатоз печени, резистентность к инсулину, адипозопатию и дислипидемию. В других вариантах изобретения, расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство, такое как рак. В других

дополнительных вариантах изобретения, расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0029] В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения стеатоза печени у субъекта, который нуждается в этом, путем введения субъекту, нуждающегося в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), такое как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0030] В дополнительных аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (Z-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтическая композиция, содержащая любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель, для лечения стеатоза печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[0031] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi), или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, для производства лекарственного средства для лечения стеатоза печени у субъекта, нуждающегося в этом.

[0032] В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0033] В дополнительных аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных и

фармацевтически приемлемый наполнитель, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0034] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, в изготовлении лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0035] В некоторых аспектах изобретение относится к способу лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем введения субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0036] В дополнительных аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель, для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0037] В других аспектах изобретение относится к применению соединения Формулы (X), такого как соединение Формулы (X-A), (X-B), (X-Ai) или (X-Bi) или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа любого из них, в изготовлении лекарственного средства для лечения гиперпролиферации у субъекта, нуждающегося в этом.

ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0038] На Фигуре 1 представлен диаграмма, изображающая процедуру оценки влияния соединений на дифференцировку и созревание адипоцитов.

[0039] На Фигуре 2 изображены дифференцированные клетки 3T3 L1, окрашенные масляным красным-О, после нахождения в присутствии соединения Z-725 (также известного как Соединение 4).

[0040] На Фигуре 3 изображены дифференцированные клетки преадипоцитов человека, окрашенных масляным красным-О, после нахождения в присутствии соединения Z-725.

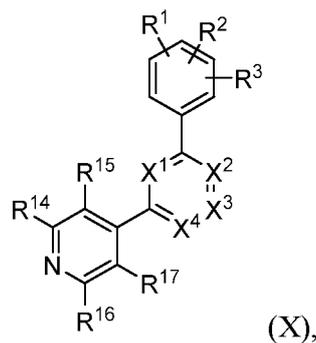
[0041] На Фигуре 4 представлен вестер-блот анализ влияния соединений Z-725, Z-826, Z-780, и Z-796 на SREBP процессинг и активацию в HepG2 клетках. В качестве контроля загрузки использовали топоизомеразу I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0042] В нижеследующем описании изложены многочисленные примерные конфигурации, способы, параметры и т.д. Однако, следует понимать, что такое описание не предназначено как ограничение объема настоящего раскрытия, а вместо этого предоставляется как описание примерных вариантов осуществления.

I. Соединения Формулы (X)

[0043] В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединению Формулы (X):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, таутомеру, изотопу или изомеру, где:

R¹ представляет собой -C(O)OR⁹, -C(O)NR⁸R⁹, -S(O)₂NR⁸R⁹, -

NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹, -NR¹⁰C(O)R⁹, -NR¹⁰S(O)₂R⁹, -OR²⁶, -SR⁹, -S(O)R⁹, -S(O)₂R⁹, -NR⁸R⁹,

$-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{26}$, $-\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{NR}^8\text{R}^9$;

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_{1-10}) алкила, (C_{1-10}) галогеналкила, циано, оксо, $-\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{20}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ и $-(\text{OR}^{38})_{n15}\text{OR}^{19}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{38} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый n_{15} независимо представляет собой целое число от 1 до 5; и n_4 представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-10}) алкинила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}C(O)R^{23}$, $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{24}$, $-S(O)_{n_6}R^{24}$, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{24}$ и $-(OR^{39})_{n_{16}}OR^{23}$,

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, арил, арил-алкил, гетероарил и гетероарил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, галогеналкила, $-OR^{31}$, $-C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}C(O)R^{31}$, $-NR^{31}C(O)OR^{31}$, $-NR^{31}C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}S(O)_2R^{31}$ и $-S(O)_{n_9}R^{31}$, где каждый R^{31} независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, и каждый n_9 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{39} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый n_{16} независимо представляет собой целое число от 1 до 5; и n_6 представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ и $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляет собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 могут не все быть N;

где по меньше мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$, и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных собой являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

$n8$ представляет собой 0, 1 или 2; или

где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются

незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, незамещенный или замещен одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенного посредством кольцевого атома углерода, соединенный с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил- OR^{27} , $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо незамещен или замещен одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкенил соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

где (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо представляют собой незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо

выбранными из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, галогена, циано, оксо, -OR⁷, -C(O)OR⁷, -C(O)NR⁷R⁷, -NR⁷C(O)R⁷, -NR⁷C(O)NR⁷R⁷, -NR⁷R⁷, -S(O)₂NR⁷R⁷, -NR⁷S(O)₂R⁷, -S(O)_{n2}R¹³ и -C(O)R¹³;

где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циклоалкила, галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, галогенгетероциклоалкила и -(OR³³)_{n10}OR³², где каждый n10 независимо представляет собой целое число от 0 до 5, каждый R³² независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил или (C₁₋₁₀)галогеналкил, и каждый R³³ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкилен или (C₁₋₁₀)галогеналкилен;

каждый R⁵ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил; или два R⁵ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, алкил, галогеналкила, -C(O)OR³⁴, -C(O)NR³⁴R³⁴, -NR³⁴C(O)R³⁴, -NR³⁴C(O)NR³⁴R³⁴, -NR³⁴R³⁴, -S(O)₂NR³⁴R³⁴, -NR³⁴S(O)₂R³⁴, -S(O)_{n11}R³⁴, -C(O)R³⁴ и -(OR³⁵)_{n12}OR³⁴, где каждый R³⁴ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил или (C₁₋₁₀)галогеналкил; каждый n11 независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый n12 независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R³⁵ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкилен или (C₁₋₁₀)галогеналкилен;

каждый R⁶ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый n1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R⁷ независимо представляет собой водород, незамещенный (C₁₋₁₀)алкил или (C₁₋₁₀)алкил замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенный одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

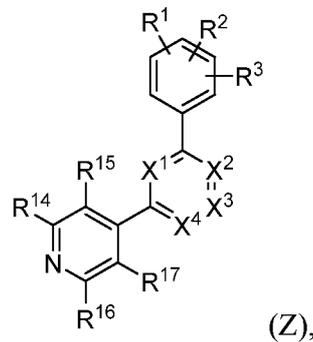
где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, галогеналкила, циано, оксо, $-C(O)OR^{36}$, $-C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}C(O)R^{36}$, $-NR^{36}C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}R^{36}$, $-S(O)_2NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}S(O)_2R^{36}$, $-S(O)_{n_{13}}R^{36}$, $-C(O)R^{36}$ и $-(OR^{37})_{n_{14}}OR^{36}$, где каждый R^{36} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый n_{14} независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{37} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенный или замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где
 каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или
 замещенным одним или несколькими галогенами; и
 каждый $n3$ независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0044] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение
 Формулы (X) представляет собой соединение Формулы (Z):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$;

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода,
 (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила,
 гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил,
 (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил,
 (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил,
 гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26}
 независимо представляет собой незамещенный или замещенный одной или

несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$, $-NR^{19}C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$, $-S(O)_2NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_{n4}R^{20}$, $-C(O)OR^{19}$ и $-C(O)R^{20}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, и

$n4$ представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным от 1 до 3 замен, независимо выбранным из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-10}) алкинила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}C(O)R^{23}$, $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{24}$, $-S(O)_{n6}R^{24}$, $-C(O)OR^{23}$ и $-C(O)R^{24}$,

где каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо

являются незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, и

n_6 представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n_7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ или $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 могут быть не все N;

где по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила,

(C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, соединенного посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, OR²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁷, -S(O)₂NR²⁷R²⁷, -S(O)_{n8}R²⁸, -C(O)OR²⁷ и -C(O)R²⁸,

где каждый (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁷ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил; или два R²⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁸ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

n8 представляет собой 0, 1 или 2; или

где каждый из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой CR⁴, каждый R⁴ независимо выбран из группы, состоящей водорода, галогена, циано, (C₁₋₁₀)алкила, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, -OR²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁷, -NR²⁷R²⁷, -NR²⁷S(O)₂R²⁷, -S(O)₂NR²⁷R²⁷, -S(O)_{n8}R²⁸, -C(O)OR²⁷ и -C(O)R²⁸,

где каждый (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁷ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил;

или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил незамещенный или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , при наличии, независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкенил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n_1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n_1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

(C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил, из R^{14} или R^{16} независимо являются незамещенными или замещенными от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n_2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил

независимо является незамещенным или замещенными одним или несколькими галогенами;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или замещенными одним или несколькими галогенами;

каждый n_1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими из галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещен одной

или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила,

(C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или

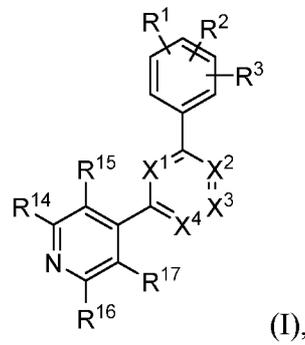
(C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, и

каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0045] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z) представляет собой соединение Формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)OR^9$.

[0046] Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, таутомеру, изотопу или изомеру, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)OR^9$,

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C₆₋₁₀)арил, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₁₀)алкил, гетероарил и гетероарил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -OR¹⁹, -C(O)NR¹⁹R¹⁹, -NR¹⁹C(O)R¹⁹, -NR¹⁹C(O)NR¹⁹R¹⁹, -NR¹⁹R¹⁹, -S(O)₂NR¹⁹R¹⁹, -NR¹⁹S(O)₂R¹⁹, -S(O)_{n4}R²⁰, -C(O)OR¹⁹ и -C(O)R²⁰,

каждый R¹⁹ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил; или два R¹⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁰ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами, и

n₄ представляет собой 0, 1 или 2;

или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещен от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C₁₋₁₀)алкила, (C₂₋₁₀)алкенила, (C₂₋₁₀)алкинила, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C₆₋₁₀)арила, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₁₀)алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, -OR²³, -C(O)NR²³R²³, -NR²³C(O)R²³, -NR²³C(O)OR²³, -NR²³C(O)NR²³R²³, -NR²³R²³, -S(O)₂NR²³R²³, -NR²³S(O)₂R²⁴, -S(O)_{n6}R²⁴, -C(O)OR²³ и -C(O)R²⁴,

где каждый R²³ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил;

или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_6 представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n_7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ или $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 не все могут быть N;

когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

$n8$ представляет собой 0, 1 или 2; или

когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁷ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил; или два R²⁷ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁸ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n₈ представляет собой 0, 1 или 2;

два R⁴ на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным с одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C₁₋₁₀)алкила, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, -OR²⁷, -C(O)NR²⁷R²⁷, -NR²⁷C(O)R²⁷, -NR²⁷R²⁷, -S(O)₂NR²⁷R²⁷, -NR²⁷S(O)₂R²⁷, -S(O)_{n₈}R²⁸ и -C(O)R²⁸,

или гетероциклил является незамещенным или замещенный одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C₁₋₁₀)алкила, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, соединенного

посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеперечисленных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

$n8$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерод, гетероциклоалкенил, соединенный посредством кольцевого атома углерод, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерод, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

(C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или

гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо являются незамещенными или замещенными от 1 до 3 заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным с одним или несколькими галогенами;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или замещенным с одним или несколькими галогенами;

каждый $n1$ независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими галогенами;

каждый $n2$ независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой независимый (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

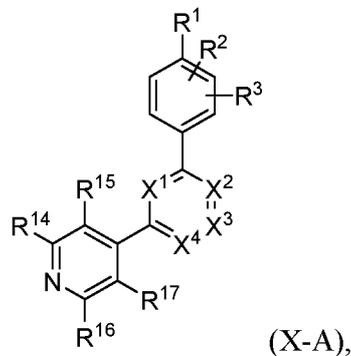
где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил

или гетероциклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

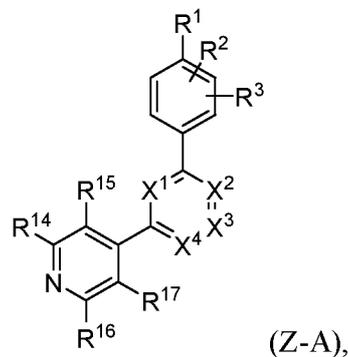
каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0047] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X) представляет собой соединение Формулы (X-A):



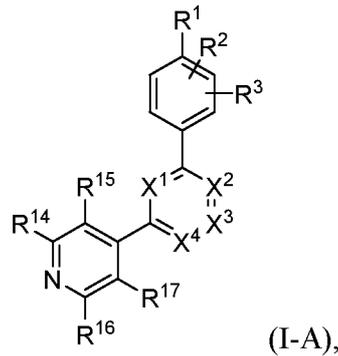
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0048] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z) представляет собой соединение Формулы (Z-A):



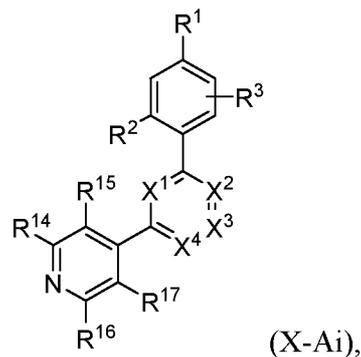
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (Z) выше.

[0049] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-A):



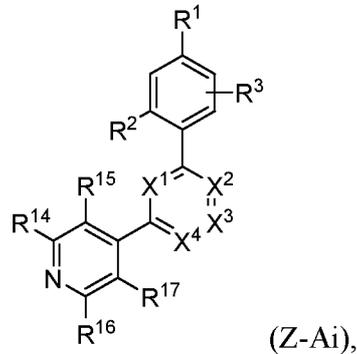
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (I) выше.

[0050] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X) или Формулы (X-A) представляет собой соединение Формулы (X-Ai):



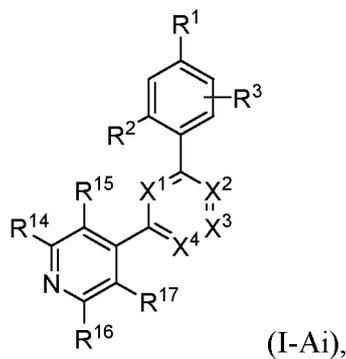
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0051] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z) или Формулы (Z-A) представляет собой соединение Формулы (Z-Ai):



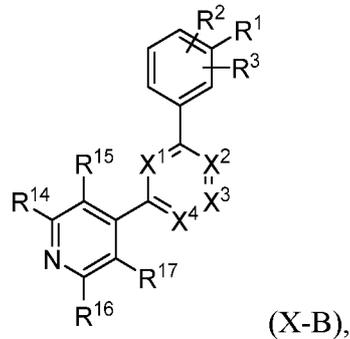
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (Z) выше.

[0052] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (I) или Формулы (I-A) представляет собой соединение Формулы (I-Ai):



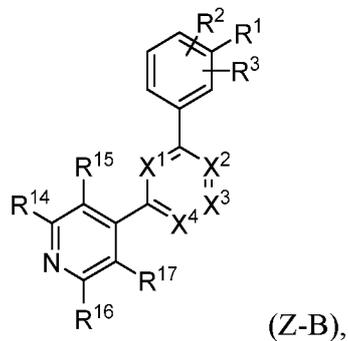
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (I) выше.

[0053] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X) представляет собой соединение Формулы (X-B):



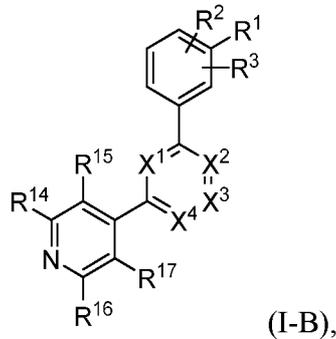
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0054] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z) представляет собой соединение Формулы (Z-B):



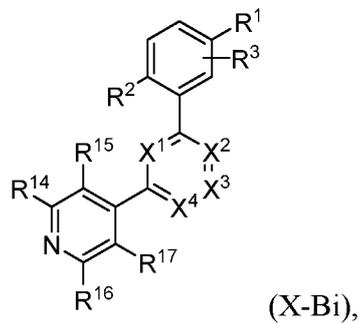
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (Z) выше.

[0055] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (I) представляет собой соединение Формулы (I-B):



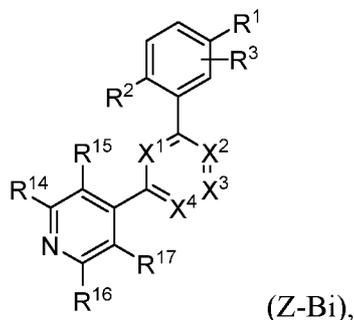
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (I) выше.

[0056] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X) или Формулы (X-B) представляет собой соединение Формулы (X-Bi):



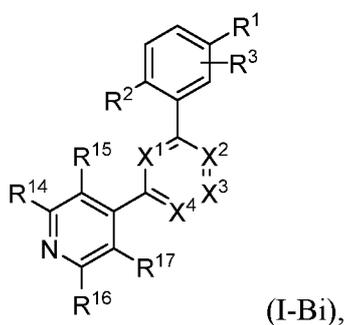
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (X) выше.

[0057] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z) или Формулы (Z-B) представляет собой соединение Формулы (Z-Bi):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (Z) выше.

[0058] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (I) или Формулы (I-B) представляет собой соединение Формулы (I-Bi):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 имеют значения, указанные для Формулы (I) выше.

[0059] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (Z-A), (Z-B), (Z-Ai) или (Z-Bi) представляет собой соединение Формулы (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), соответственно, где R^1 представляет собой - $C(O)OR^9$, - $C(O)NR^8R^9$, - $S(O)_2NR^8R^9$, - $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, - $NR^{10}C(O)R^9$, - $NR^{10}S(O)_2R^9$, - OR^{26} , - SR^9 , - $S(O)R^9$, - $S(O)_2R^9$, - NR^8R^9 или - $NR^{10}C(O)OR^9$.

[0060] “Алкил” в контексте настоящего изобретения относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. Алкил может быть использован отдельно или как часть другого радикала, такого как циклоалкил-алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил в контексте настоящего изобретения содержит от 1 до 50 атомов углерода ((C₁₋₅₀)алкил), от 1 до 20 атомов углерода ((C₁₋₂₀)алкил), от 1 до 12 атомов углерода ((C₁₋₁₂)алкил), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁₋₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода ((C₁₋₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁₋₆)алкил) или от 1 до 4 атомов углерода ((C₁₋₄)алкил). Примеры алкильных групп включают в себя метильные, этильные, пропильные, изопропильные, n-бутильные, втор-бутильные, трет-бутильные, пентильные, 2- пентильные, изопентильные, неопентильные, гексильные, 2-гексильные, 3-гексильные, и 3-метипентил. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное количество атомов углеродов, могут быть охвачены все геометрические изомеры, имеющие такое количество атомов углерода. Таким образом, например, "бутил" может включать в себя n-бутил, втор-бутил, изобутил и t-бутил, и "пропил" может включать в себя n-пропил и изопропил.

[0061] “Галогеналкил” в контексте настоящего изобретения относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими независимо выбранными галогеновыми группами (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более).

[0062] “Алкенил” в контексте настоящего изобретения относится к неразветвленной или разветвленной углеводородной цепи, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенил может быть использован отдельно или как часть другого радикала, такого как циклоалкил-алкенил. В некоторых вариантах осуществления, алкенил в контексте настоящего изобретения содержит от 1 до 50 атомов углерода ((C₁₋₅₀)алкенил), от 1 до 20 атомов углерода ((C₁₋₂₀)алкенил), от 1 до 12 атомов углерода ((C₁₋₁₂)алкенил), от 1 до 10 атомов углерода ((C₁₋₁₀)алкенил), от 1 до 8 атомов углерода ((C₁₋₈)алкенил), от 1 до 6 атомов углерода ((C₁₋₆)алкенил), или от 1 до 4 атомов углерода ((C₁₋₄)алкенил). Алкенил может иметь одну, две, три, четыре, пять или более углерод-углеродных двойных связей, если позволяет валентность. Когда назван алкенильный остаток, имеющий определенное количество атомов углерода, могут быть охвачены все геометрические изомеры, имеющие такое количество атомов углерода.

[0063] “Циклоалкил” в контексте настоящего изобретения относится к моноциклическому и полициклическому насыщенному углеводороду. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, циклоалкил содержит от 3 до 50 атомов углерода ((C₃₋₅₀)циклоалкил), от 3 до 20 атомов углерода ((C₃₋₂₀)циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода ((C₃₋₁₂)циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода ((C₃₋₁₀)циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃₋₈)циклоалкил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃₋₆)циклоалкил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃₋₄)циклоалкил). Циклоалкил включает в себя моноциклические и полициклические группы, такие как конденсированные бициклы и спироциклы. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, полициклические группы включают в себя конденсированные бициклы, мостиковые циклические группы и спироциклы. Примеры циклоалкильных группы включают в себя циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, октагидропенталенильную, октагидро-1*H*-инден, декагидронаталин, кубан, бицикло[3.1.0]гексан и бицикло[1.1.1]пентан.

[0064] “Галогенциклоалкил” в контексте настоящего изобретения относится к циклоалкильной группе, замещенной одной или несколькими независимо выбранными галогеновыми группами (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, или более).

[0065] “Циклоалкенил” в контексте настоящего изобретения относится к неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводороду, содержащему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, циклоалкенил содержит от 3 до 50 атомов углерода ((C₃₋₅₀)циклоалкенил), от 3 до 20 атомов углерода ((C₃₋₂₀)циклоалкенил), от 3 до 12 атомов углерода ((C₃₋₁₂)циклоалкенил), от 3 до 10 атомов углерода ((C₃₋₁₀)циклоалкенил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃₋₈)циклоалкенил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃₋₆)циклоалкенил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃₋₄)циклоалкенил). Циклоалкенил включает моноциклические и полициклические группы (включающие конденсированные, мостиковые и спироциклы), и могут содержать одну, две, три, четыре, пять или более углерод-углеродных двойных связей, если позволяет валентность.

[0066] “Циклоалкил-алкил” относится к циклоалкильной группе (как определено выше), соединенной с алкильной группой (как определено выше), где алкильная группа присоединена к другому фрагменту (например, структуре ядра молекулы). Замещенный циклоалкил-алкил может включать одно или несколько дополнительных присоединений к заменам в любой точке циклоалкила или алкила, если позволяет валентность.

Циклоалкил-алкил может содержать любую комбинацию из циклоалкильной и алкильной групп. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, циклоалкил содержит от 3 до 50 атомов углерода ((C₃₋₅₀)циклоалкил-алкил), от 3 до 20 атомов углерода ((C₃₋₂₀)циклоалкил-алкил), от 3 до 12 атомов углерода ((C₃₋₁₂)циклоалкил-алкил), от 3 до 10 атомов углерода ((C₃₋₁₀)циклоалкил-алкил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃₋₈)циклоалкил-алкил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃₋₆)циклоалкил-алкил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃₋₄)циклоалкил-алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, алкил содержит от 1 до 50 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₅₀)алкил), от 1 до 20 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₂₀)алкил), от 1 до 12 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₁₂)алкил), от 1 до 10 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₆)алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (циклоалкил-(C₁₋₄)алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, циклоалкил-алкил представляет собой (C₃₋₂₀)циклоалкил(C₁₋₂₀)алкил, (C₃₋₁₂)циклоалкил(C₁₋₁₂)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₈)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₆)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил(C₁₋₈)алкил, (C₃₋₆)циклоалкил(C₁₋₆)алкил или (C₃₋₆)циклоалкил(C₁₋₄)алкил.

[0067] “Карбоциклил” относится к моноциклическим или полициклическим насыщенным или ненасыщенным углеводородам. Карбоциклил включает в себя циклоалкил, арил и неароматические ненасыщенные карбоциклические группы, такие как циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, карбоциклил содержит от 3 до 50 атомов углерода ((C₃₋₅₀)карбоциклил), от 3 до 20 атомов углерода ((C₃₋₂₀)карбоциклил), от 3 до 12 атомов углерода ((C₃₋₁₂)карбоциклил), от 3 до 10 атомов углерода ((C₃₋₁₀)карбоциклил), от 3 до 8 атомов углерода ((C₃₋₈)карбоциклил), от 3 до 6 атомов углерода ((C₃₋₆)карбоциклил) или от 3 до 5 атомов углерода ((C₃₋₄)карбоциклил).

[0068] “Гетероциклоалкил” в контексте настоящего изобретения относится к насыщенному моноциклическому или полициклическому кольцу, содержащему углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, или более кольцевых атомов (*например*, 3-членный, 4-членный, 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный, 9-членный, 10-членный, 11-членный или 12-членный гетероциклоалкил). Кольцевые атомы могут быть, например, атомами в одном кольце или атомами в двух и более конденсированных кольцах, мостикового кольца, или спироцикла. Гетероциклоалкил может включать в себя группы, содержащие в кольце от 1 до 5 гетероатомов, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, 1 или 2 гетероатомов в кольце, или 1 гетероатом в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S. Каждый S атом в кольце, где присутствует, может независимо быть неокисленной серой (*например*, -S-) или оксидом серы, *например* -S(O)-, или -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил содержит от 2 до 8 атомов углерода в кольце и от 1 до 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Гетероциклоалкил могут включать в себя, *например*, насыщенные мостиковые циклические структуры, содержащие по меньшей мере один гетероатом в кольце (*например*, одно кольцо с одним гетероатомом и углеводородным мостиком), и насыщенные спироциклы, содержащие по меньшей мере один гетероатом в кольце (*например*, спироцикл с двумя кольцами с одним углеводородным кольцом и одним кольцом, содержащим гетероатом). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил соединен посредством кольцевого атома углерода, где точка присоединения гетероциклоалкила к другой группе представляет собой кольцевой атом углерода гетероциклоалкила. Примеры гетероциклоалкила включают в себя, но не ограничиваются ими, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиронил, пирролидинил, оксазолинил, оксазодинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксинил, пиперидинил, тиоперфолинил, тиомперфолинил, S-оксид тиоморфолинила, S-диоксид тиоморфолинила, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил и тропанил.

[0069] “Галогенгетероциклоалкил” в контексте настоящего изобретения относится к гетероциклоалкильной группе, замещенной одной или несколькими независимо выбранными галогеновыми группами (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более).

[0070] “Гетероциклоалкенил” в контексте настоящего изобретения относится к неароматическому моноциклическому или полициклическому кольцу, содержащему углерод, по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S, и по меньшей мере одну двойную связь. Каждый кольцевой S атом, если он присутствует, может независимо быть оксидом серы, например -S(O)- или -S(O)₂-.

Гетероциклоалкенильная группа может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более кольцевых атомов (*например*, быть 3-членный, 4- членный, 5- членный, 6- членный, 7- членный, 8- членный, 9- членный, 10- членный, 11- членный или 12- членный гетероциклоалкенил). Гетероциклоалкенил может включать в себя группы, содержащие от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, 1 или 2 гетероатомов в кольце, или 1 гетероатом в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых примерах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкенил содержит от 2 до 8 атомов углерода в кольце и от 1 до 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкенил соединен посредством кольцевого атома углерода, где точкой присоединения гетероциклоалкенила к другой группе является кольцевой атом углерода гетероциклоалкенила. Гетероциклоалкенил может содержать одну, две, три, четыре, пять или более двойных связей, если позволяет валентность, и каждая двойная связь независимо может быть между двумя кольцевыми атомами углерода, двумя кольцевыми гетероатомами, или одним кольцевым атомом углерода или одним кольцевым гетероатомом, если позволяет валентность.

[0071] “Гетероциклил” относится к насыщенному или ненасыщенному моноциклическому или полициклическому кольцу, содержащему углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Каждый кольцевой S атом, если он присутствует, может независимо быть оксидом серы, например -S(O)-, или -S(O)₂-. Гетероциклил включает в себя гетероциклоалкил, гетероарил и

попнеароматические ненасыщенные гетероциклические группы, такие как гетероциклоалкил. Гетероциклическая группа может содержать 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более кольцевых атомов (*например*, быть 3-членным, 4-членным, 5-членным, 6-членным, 7-членным, 8-членным, 9-членным, 10-членным, 11-членным или 12-членным гетероциклилом) и может включать в себя группы, содержащие от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, 1 или 2 гетероатомов в кольце, или 1 гетероатом в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклил соединен посредством кольцевого атома углерода, где точка соединения гетероциклила с другой группой представляет собой кольцевой атом углерода гетероциклила.

[0072] “Гетероциклоалкил-алкил” относится к гетероциклоалкильной группе (как определено выше), соединенной с алкильной группой (как определено выше), где алкильная группа присоединена к другому фрагменту (*например*, к структуре ядра молекулы). Алкильная группа может быть присоединена к гетероциклоалкилу посредством кольцевого атома углерода гетероциклоалкила или посредством кольцевого гетероатома гетероциклоалкила (*например*, посредством кольцевого N атома).

Замещенный гетероциклоалкил-алкил может включать в себя один или несколько дополнительных присоединений к заменам в любой точке гетероциклоалкила или алкила, если позволяет валентность. Гетероциклоалкил-алкил может содержать любую комбинацию из гетероциклоалкильной и алкильной группами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил содержит 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более кольцевых атомов. Гетероциклоалкил может включать в себя группы, содержащие от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, 1 или 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, алкил содержит от 1 до 50 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₅₀)алкил), от 1 до 20 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₂₀)алкил), от 1 до 12 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₁₂)алкил), от 1 до 10 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₆)алкил),

или от 1 до 4 атомов углерода (гетероциклоалкил-(C₁₋₄)алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил-алкил представляет собой (3-20 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₂₀)алкил, (3-12 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₁₂)алкил, (3-12 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, (3-10 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₈)алкил, (3-10 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₆)алкил, (3-6 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₈)алкил, (3-6 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₆)алкил или (3-6 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₄)алкил.

[0073] "Арил" в контексте настоящего изобретения относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, содержащему по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. Арил может включать в себя ароматический углеводородный моноциклический или полициклический радикал. Арил может включать в себя группы с одним ароматическим кольцом (*например*, фенил) и множественные конденсированные ароматические кольца (*например*, нафтил, антрил). Арил может в себя также включать, например, одно ароматическое углеводородное кольцо, конденсированное с неароматическим углеводородным кольцом (например, 1,2,3,4-тетрагидронафталин) или одно ароматическое углеводородное кольцо, конденсированное неароматическим углеводородным кольцом, содержащим по меньшей мере один гетероатом (например, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин). В некоторых вариантах осуществления, арил в контексте настоящего изобретения содержит от 6 до 14 кольцевых атомов углерода ((C₆₋₁₄)арил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода ((C₆₋₁₀)арил).

[0074] "Арил-алкил" относится к арильной группе (как определено выше), соединенной с алкильной группой (как определено выше), где алкильная группа присоединена к другому фрагменту (например, к структуре ядра молекулы). Замещенный арил-алкил может включать в себя один или несколько дополнительных присоединений к заменам в любой точке арила или алкила, если позволяет валентность. Арил-алкил может содержать любую комбинацию из арильной и алкильной групп. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, арил содержит от 6 до 14 кольцевых атомов углерода ((C₆₋₁₄)арил-алкил) или от 6 до 10 кольцевых атомов углерода ((C₆₋₁₀)арил-алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, алкил содержит от 1 до 50 атомов углерода (арил-(C₁₋₅₀)алкил), от 1 до 20 атомов углерода (арил-(C₁₋₂₀)алкил), от 1

до 12 атомов углерода (арил-(C₁₋₁₂)алкил), от 1 до 10 атомов углерода (арил-(C₁₋₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода (арил-(C₁₋₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода (арил-(C₁₋₆)алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (арил-(C₁₋₄)алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, арил-алкил представляет собой (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₂₀)алкил, (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₁₂)алкил, (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₁₀)алкил, (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₈)алкил, (C₆₋₁₄)арил(C₁₋₆)алкил, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₁₀)алкил, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₈)алкил, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₆)алкил или (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₄)алкил.

[0075] "Гетероарил" в контексте настоящего изобретения относится к моноциклическим или полициклическим радикалам, содержащим по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где ароматическое кольцо содержит по меньшей мере независимо выбранный из группы, состоящей из N, O и S (*например*, пиридин, пирозин, фуран, тиофен, хинолин). Каждый кольцевой S атом, если он присутствует, может независимо быть неокисленной серой (*например*, -S-) или оксидом серы, такой как -S(O)- или -S(O)₂-. Гетероарил включает в себя полициклические системы, содержащие два или более ароматических кольца, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S. Гетероарил может включать в себя группы, содержащие от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, 1 или 2 гетероатома в кольце, или 1 гетероатом в кольце, где каждый гетероатом независимо выбран из группы, состоящей из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероарил содержит от 3 до 8 кольцевых атомов углерода, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Гетероарил может содержать 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более кольцевых атомов e (*например*, быть 3-членным, 4- членным, 5- членным, 6- членным, 7- членным, 8- членным, 9- членным, 10- членным, 11- членным или 12- членным гетероарилом), где кольцевые атомы присутствуют в одном или более кольцах. Гетероарил может содержать, *например*, от 1 до 14 кольцевых атомов углерода ((C₁₋₁₄)гетероарил), от 1 до 10 кольцевых атомов углерода ((C₁₋₁₀)гетероарил), от 1 до 6 кольцевых атомов углерода ((C₁₋₆)гетероарил), от 1 до 5 кольцевых атомов углерода ((C₁₋₅)гетероарил) или от 2 до 5 кольцевых атомов углерода ((C₂₋₅)гетероарил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероарил соединен посредством кольцевого атома углерода, где точкой присоединения гетероарила к другой группе является кольцевой атом углерода

гетероарила. Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиридазинил, пиримидинил, бензотиазолил, фуранил и пиразолил.

[0076] “Гетероарил-алкил” относится к гетероарильной группе (как описано выше), присоединенной к алкильной группе (как описано выше), где алкильная группа присоединена к другому фрагменту (например, к структуре ядра молекулы). Замещенный гетероарил-алкил может включать в себя один или несколько дополнительных присоединений к заменам в любой точке гетероарила или алкила, если позволяет валентность. Алкильная группа может быть присоединена к гетероарилу посредством кольцевого атома углерода гетероарила или посредством кольцевого гетероатома гетероарила. Гетероарил-алкил может содержать любую комбинацию из гетероарильной и алкильной групп. Гетероарил может содержать от 3 до 8 кольцевых атомов углерода, от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. Гетероарил может содержать 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более кольцевых атомов (*например*, быть 3-членным, 4-членным, 5-членным, 6-членным, 7-членным, 8-членным, 9-членным, 10-членным, 11-членным или 12-членным гетероарилом), где кольцевые атомы присутствуют в одном или нескольких кольцах. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, алкил содержит от 1 до 50 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₅₀)алкил), от 1 до 20 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₂₀)алкил), от 1 до 12 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₁₂)алкил), от 1 до 10 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₁₀)алкил), от 1 до 8 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₈)алкил), от 1 до 6 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₆)алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (гетероарил-(C₁₋₄)алкил). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероарил-алкил представляет собой (C₁₋₁₄)гетероарил(C₁₋₂₀)алкил, (C₁₋₁₀)гетероарил(C₁₋₁₂)алкил, (C₁₋₆)гетероарил(C₁₋₁₀)алкил, (C₁₋₅)гетероарил(C₁₋₈)алкил, (C₁₋₅)гетероарил(C₁₋₆)алкил, (C₁₋₅)гетероарил(C₁₋₈)алкил, (C₁₋₅)гетероарил(C₁₋₆)алкил или (C₁₋₅)гетероарил(C₁₋₄)алкил.

[0077] Следует понимать, что когда указан диапазон значений, он предназначен для охвата каждого значения и поддиапазона в пределах диапазона. Например, “(C₁₋₆)алкил” (который может так же называться как C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкил, или C₁₋₆ алкил) предназначен для охвата C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ и C₅₋₆ алкила.

- [0078] “Гидроксид” в контексте настоящего изобретения относится к радикалу -ОН.
- [0079] “Галоген” в контексте настоящего изобретения относится к радикалам фтора, хлора, брома или йода.
- [0080] “Циано” означает радикал -CN.
- [0081] “Оксо” в контексте настоящего изобретения относится к радикалу =O.
- [0082] “Необязательный” или “дополнительный” означает, что впоследствии описанное событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда событие происходит и случаи, когда событие не происходит.
- [0083] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) представляет собой сольват. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, сольват представляет собой гидрат.
- [0084] В некоторых вариантах осуществления изобретения относится к фармацевтически приемлемой соли соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi).
- [0085] “Фармацевтически приемлемый” включает в себя то, что подходит для приготовления фармацевтической композиции, которая обычно является безопасной, нетоксичной и не является биологически нежелательной, и включает то, что приемлемо для ветеринарного использования, а также фармацевтического применения для человека. Например, изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.
- [0086] “Фармацевтически приемлемая соль” включает в себя соль, которая является безопасной, нетоксичной и не является биологически нежелательной или с иной точки зрения, и включает ту, которая приемлема для ветеринарного использования, а также фармацевтического применения для человека. Такие соли могут включать в себя соль

присоединения кислоты и соль присоединения основания. Соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ими, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобное; или органической кислотой, такой как, но не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензосльфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор - 10-сульфановая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламинная кислота, додециловая кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиновая кислота, фумаровая кислота, галактариновая кислота, гентизиновая кислота, глюкопентоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфановая кислота, слизевая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, паноновая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, р-толуолсульфановая кислота, трифторуксусная кислота или ундециленовая кислота. Соли, полученные от неорганических оснований, могут включать, но не ограничиваясь ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца и алюминия. Соли, полученные от органических оснований, могут включать, но не ограничиваясь ими, соли первичных, вторичных или третичных аминов; замещенные амины включают в себя природные замещенные амины; циклические амины; аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетамин,

бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метиламин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин или N-этилпиперидин.

[0087] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к изотопу соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi).

[0088] Если не указано иного, структуры, изображенные в настоящем изобретении, такие как соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или изомера, также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Соединения по настоящему изобретению могут содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, составляющих такие соединения. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой изотопно-меченное соединение, такое как изотопно-меченное соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера или изомера, где часть одного или нескольких атомов заменена изотопом того же элемента. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают изотипы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . Некоторые соединения, меченные изотопами (например, ^3H и ^{14}C), могут пригодны в исследовании распределения соединения или субстрата в ткани. Включение более тяжелых изотопов, таких как дейтерий (^2H), в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения может дать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке.

[0089] Соединения по настоящему изобретению, такие как соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер или изотоп, могут

содержать один или несколько центров асимметрии и, таким образом, может давать один или несколько изомеров.

[0090] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к таутомеру соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi).

[0091] В некоторых вариантах осуществления изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила и гетероциклоалкил-алкила или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил. Каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил (включая гетероциклоалкил, образованный R^8 и R^9) и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$, $-NR^{19}C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$, $-S(O)_2NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_nR^{20}$, $-C(O)OR^{19}$ и $-C(O)R^{20}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, одна или несколько замен являются независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, $-O(C_{1-10})$ алкила, $-NR^{19}R^{19}$ и $-C(O)NR^{19}R^{19}$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R^{19} независимо представляет собой H или (C_{1-10}) алкил, или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил представляет собой 5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил гетероциклоалкил-алкила представляет собой 5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления, R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членный

гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый из R⁸, R⁹ и R¹⁰ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C₁₋₁₀)алкила, (C₃₋₆)циклоалкила, (C₃₋₆)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, (5-6 членного) гетероциклоалкила и (5-6 членного) гетероциклоалкил-(C₁₋₁₀)алкила или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-6 членный гетероциклоалкил, содержащий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S.

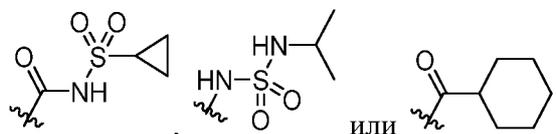
[0092] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, Формула (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп, или изомер, каждый R²³ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²⁴ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²⁵ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R³⁰ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²⁷ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²⁸ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²⁹ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R⁵ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R⁶ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления, каждый R⁷ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, любой из вышеуказанных алкилов

представляет собой независимо незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами. Например, в некоторых вариантах осуществления, любой вышеуказанный алкил независимо незамещенным или замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, галоген независимо представляет собой фтор или хлор.

[0093] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B) или (Z-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп, или изомер, R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$.

[0094] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B) или (Z-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$. В некоторых вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, R^8 и R^9 представляют собой независимо водород или (C_{1-10}) алкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^8 представляет собой водород и R^9 представляет собой (C_{1-10}) алкил, например, изопропил. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{10} представляет собой водород. В других вариантах осуществления, R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил. В других вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород и R^9 представляет собой (C_{3-10}) циклоалкил, например, циклопропил. В дополнительных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)R^{26}$. В других вариантах осуществления, R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где алкил или циклоалкил является незамещенным или замещен как описано в Формуле (X). В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)R^{26}$, где R^{26} представляет собой (C_{3-10}) циклоалкил, такой как циклогексил.

[0095] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^1 представляет собой:



[0096] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$ или $-NR^{10}S(O)_2R^9$. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$. В дополнительных вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$. В еще других вариантах осуществления, R^{10} может быть H. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-NHC(O)NR^8R^9$, $-NHC(O)R^9$, $-NHC(O)OR^9$ или $-NHS(O)_2R^9$.

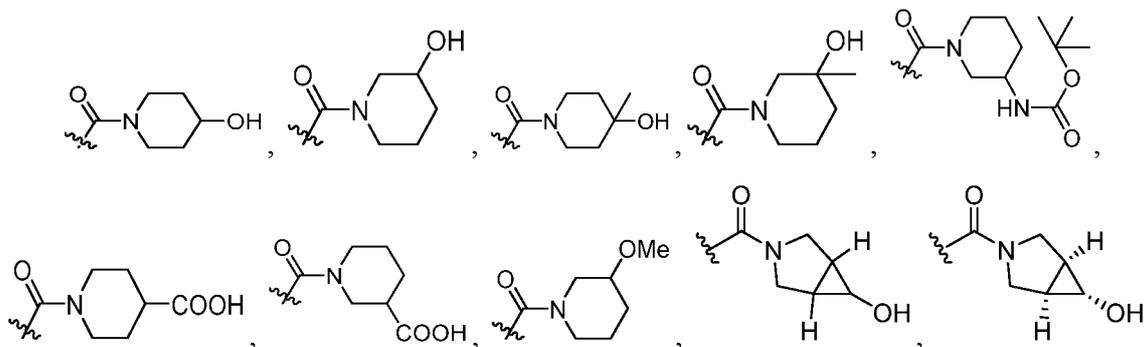
[0097] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5-членное или 6-членное кольцо. В конкретных вариантах осуществления настоящего изобретения, R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$.

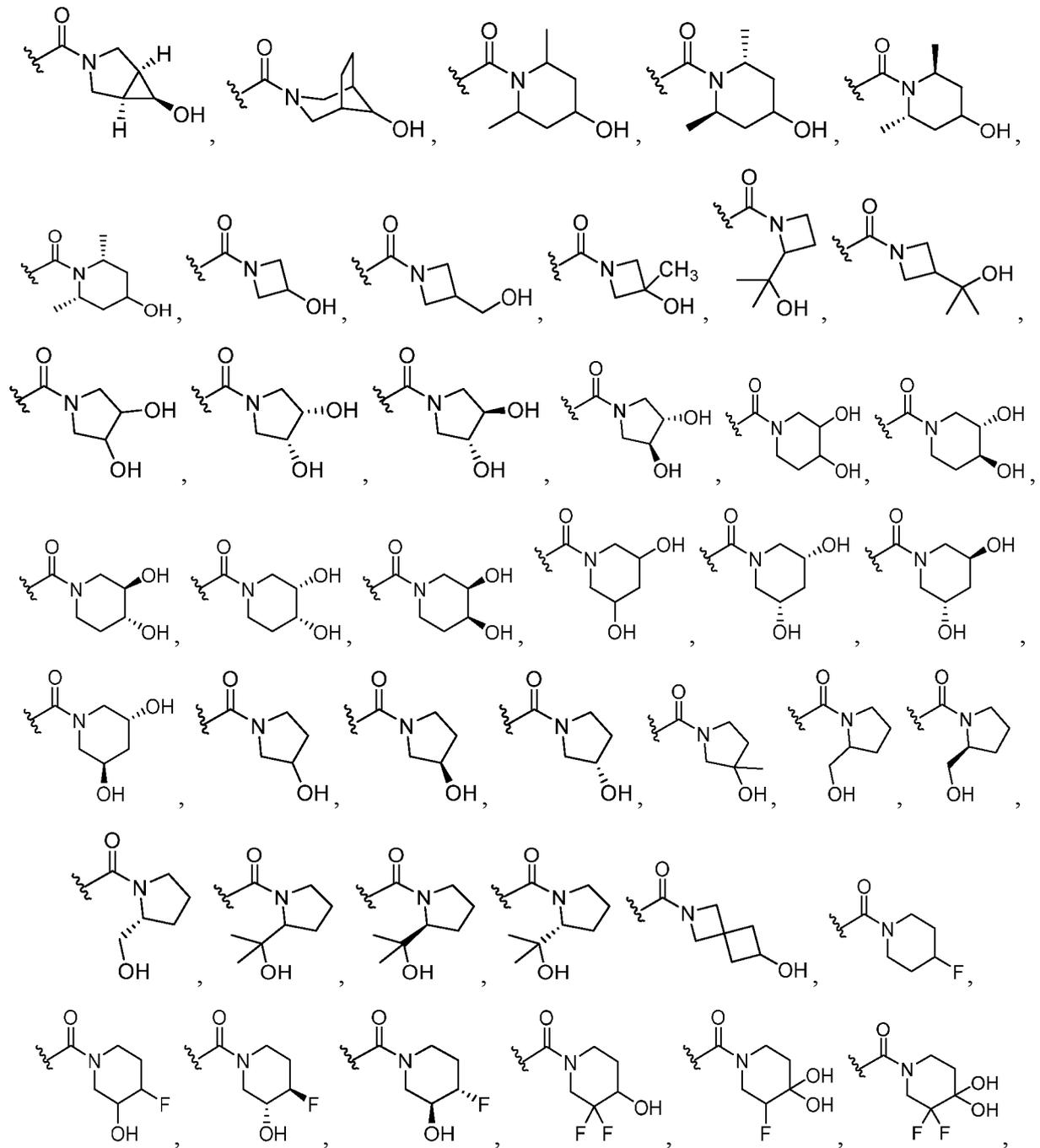
[0098] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляют собой $-C(O)NR^8R^9$, и R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому

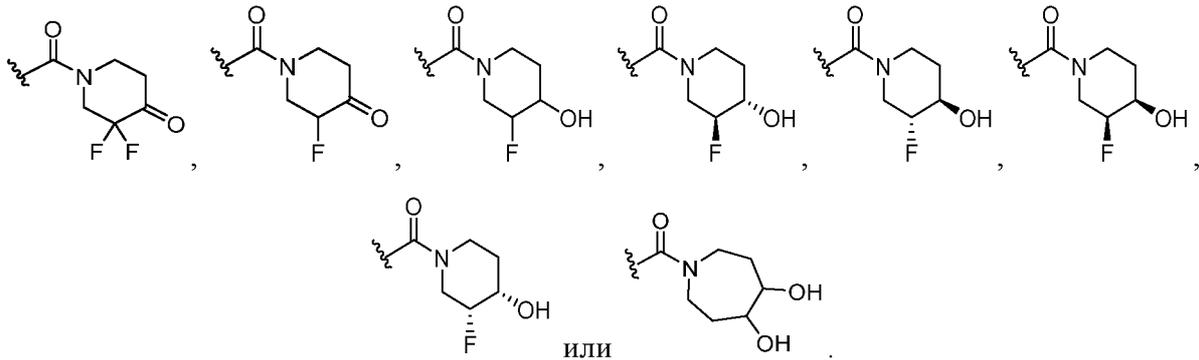
они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой от 4-членного до 8-членного гетероциклоалкила, который является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила, -NR²³C(O)OR²³, -NR²³R²³, -C(O)OR²³ и -C(O)NR²³R²³. Например, в некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой замещенное или незамещенное кольцо, спироцикл или мостиковое кольцо. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил содержит, помимо атома азота, к которому присоединены R⁸ и R⁹, один или два дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил представляет собой 5-членное или 6-членное кольцо, которое является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила, -NR²³C(O)OR²³, -NR²³R²³, -C(O)OR²³ и -C(O)NR²³R²³. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления, каждый (C₁₋₁₀)алкил независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и -OR³¹. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R³¹ независимо представляет собой водород или алкил. В некоторых вариантах осуществления, (C₁₋₁₀)алкил является замещенным -ОН. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, каждый R²³ независимо представляет собой H или (C₁₋₁₀)алкил, или два R²³ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкильную группу. В некоторых вариантах осуществления, R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления, пиперидинил является незамещенным. В других вариантах осуществления, пиперидинил является замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила, -C(O)OR²³ и -NR²³C(O)OR²³. Например, пиперидинил может быть замещен одной или двумя заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила и -NR²³C(O)OR²³. В некоторых вариантах осуществления, R²³ независимо представляет собой H или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или

(C₁₋₄)алкил. В некоторых вариантах осуществления, пиперидинил является замещенным одной или двумя заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -O(C₁₋₁₀)алкила, -ОН, (C₁₋₁₀)алкила, -C(O)ОН и -NHC(O)O(C₁₋₁₀)алкил. В некоторых вариантах осуществления, пиперидинил является замещенным одной или двумя заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -ОН, метила, этила, пропила, бутила, -C(O)ОН и NHC(O)O-трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, пиперидинил является замещенным одним -ОН. В других вариантах осуществления, R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5-, 6-, 7-, или 8-членный гетероциклоалкил, содержащий один атом азота в кольце, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является замещенным одной или несколькими заменами (например, от одной до пяти), независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила, -C(O)OR²³ и -NR²³C(O)OR²³. В некоторых вариантах осуществления, каждый галоген представляет собой. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый (C₁₋₁₀)алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими -ОН. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является замещенным одной или несколькими заменами (например от одной до пяти), независимо выбранными из группы, состоящей из фтора, -ОН и (C₁₋₁₀)алкила, где каждый (C₁₋₁₀)алкил независимо являлся незамещенным или замещенными одним или несколькими -ОН. В дополнительных вариантах осуществления, каждый (C₁₋₁₀)алкил независимо представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый из которых независимо является незамещенным или замещенным одним или двумя -ОН.

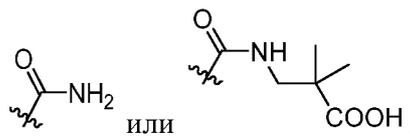
[0099] Таким образом, например, R¹ может быть:







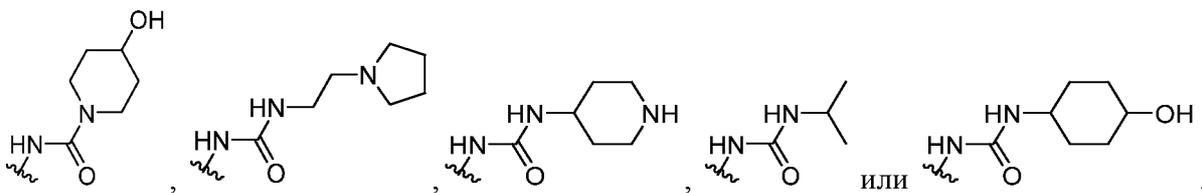
[0100] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, и R^8 и R^9 оба являются водородом. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, R^8 представляет собой водород, и R^9 представляет собой (C_{1-10}) алкил, где алкил является незамещенным или замещенным. Например, в некоторых вариантах осуществления, алкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$, $-S(O)_{n4}R^{20}$, $-C(O)OR^{19}$ и $-C(O)R^{20}$. В некоторых вариантах осуществления, алкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из $-OH$, $-NH$ и $-C(O)OH$. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой:



[0101] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, где R^8 и R^9 являются независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила и гетероциклоалкил-алкила; или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил. В

некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5-членное или 6-членное кольцо. В некоторых вариантах осуществления, R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный пиперидинил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^8 представляет собой водород, а R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-алкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил представляет собой 5- или 7-членный гетероциклоалкил, или гетероциклоалкил-алкил представляет собой (5- или 7- членный)гетероциклоалкил- (C_{1-10}) алкил. (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-алкил из R^9 , или гетероциклоалкил, образованный R^8 и R^9 , может быть незамещенным или замещенным, например, одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей $-OR^{23}$, (C_{1-10}) алкила и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, одна или две замены являются независимо выбранными из группы, состоящей из $-OR^{23}$, (C_{1-10}) алкила и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$. В некоторых вариантах осуществления, R^{23} независимо представляет собой H или (C_{1-10}) алкил, такой как (C_{1-8}) алкил, (C_{1-6}) алкил или (C_{1-4}) алкил. В некоторых вариантах осуществления, пиперидинил является замещенным одним или двумя $-OH$ или $-CH_3$. В некоторых вариантах осуществления, пиперидинил является замещенным одним $-OH$.

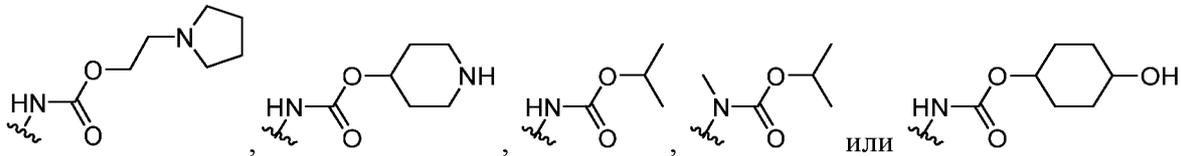
[0102] Таким образом, например, R^1 может быть:



[0103] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$, где R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил или

гетероциклоалкил-алкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5- или 7-членный гетероциклоалкил, или гетероциклоалкил-алкил представляет собой (5- или 7-членный)гетероциклоалкил-(C₁₋₁₀)алкил. (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-алкил R⁹ может быть незамещенными или замещенными, например, одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила и -NR²³C(O)OR²³. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R⁹ является замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из -OR²³, (C₁₋₁₀)алкила и NR²³C(O)OR²³. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R²³ независимо представляет собой H или (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₈)алкил, (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления изобретения, пиперидинил является замещенным одним или двумя -OH или -CH₃. В некоторых вариантах осуществления изобретения, пиперидинил является замещенным одним -OH. В других вариантах осуществления изобретения, R¹⁰ представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил, такой как метил, этил, пропил или бутил.

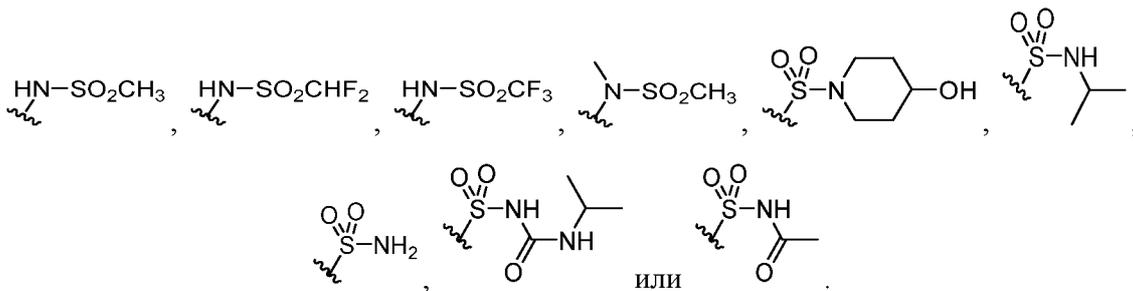
[0104] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R¹ представляет собой:



[0105] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R¹ представляет собой -S(O)₂NR⁸R⁹. В некоторых вариантах осуществления, R⁸ и R⁹ являются независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, (C₁₋₁₀)алкила и (C₃₋₁₀)циклоалкила; или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил, циклоалкил, или гетероциклоалкил являются независимо замещенными одним или несколькими -OR²³, галоген, оксо или -NR¹⁹R¹⁹ заменами. В некоторых вариантах осуществления, алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются независимо замещенными одним или

несколькими заменами $-OR^{23}$ или галоген. В других вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$. В некоторых вариантах осуществления, R^{10} и R^9 выбраны из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила и (C_{3-10}) циклоалкила. В других вариантах осуществления, R^{10} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил являются независимо замещенными одной или несколькими заменами $-OR^{23}$ или галоген. В других вариантах осуществления, R^8 и R^9 оба являются водородом. В дополнительных вариантах осуществления, R^{10} представляет собой (C_{1-10}) алкил, такой как (C_{1-6}) алкил или (C_{1-4}) алкил, такой как метил, этил или пропил.

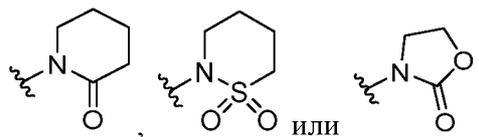
[0106] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^1 представляет собой:



[0107] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляет собой $C(O)OR^9$. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^1 представляет собой $-C(O)OH$ или $-C(O)OCH_3$.

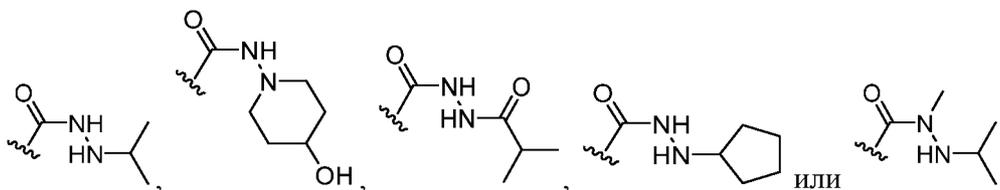
[0108] В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^1 представляют собой $-NR^8R^9$. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^8 и R^9 представляет собой независимо водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил и циклоалкил независимо является незамещенным

или замещенным. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, гетероциклоалкил представляет собой 4- или 10-членный, 4- или 8-членный, 4- или 6-членный или 5- или 6-членный гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит помимо атома азота, к которому присоединены R⁸ и R⁹, один или два гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из O, Si N. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R⁸ и R⁹ образуют 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий помимо атома азота, к которому присоединены R⁸ и R⁹, один O или один S атом кольца. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, где гетероциклоалкил содержит S атом кольца, S находится в окисленном состоянии и образует -SO₂. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является незамещенным. В других вариантах осуществления изобретения, гетероциклоалкил является замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо и (C₁₋₁₀)алкила, где каждый алкил независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, -ОН, -O(C₁₋₁₀)алкила и -O(C₁₋₁₀)галогеналкила. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления изобретения, R¹ представляет собой:



[0109] В еще дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B) или (X-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R¹ представляет собой -C(O)NR¹⁰NR⁸R⁹. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил. В некоторых вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой водород. В других вариантах осуществления, R¹⁰ представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, такой как (C₁₋₄)алкил, например метил или этил. В некоторых вариантах осуществления, каждый из R⁸ и R⁹ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил является незамещенным или замещенным. В некоторых

вариантах осуществления настоящего изобретения, (C₁₋₁₀)алкил представляет собой (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил. В других вариантах осуществления, (C₃₋₁₀)циклоалкил представляет собой (C₃₋₆)циклоалкил, такой как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В других вариантах осуществления изобретения, (C₁₋₁₀)алкил представляет собой метил, этил или пропил (такой как изопропил или n-пропил). В других вариантах осуществления, каждый алкил и циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами. В других вариантах осуществления изобретения, замены выбраны из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, галогена, оксо и -OR¹⁹. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R¹⁹ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил (такой как (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил) или (C₁₋₁₀)галогеналкил (такой как (C₁₋₆)галогеналкил или (C₁₋₄)галогеналкил). В других вариантах осуществления изобретения, R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, который может быть незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления изобретения, гетероциклоалкил представляет собой 5- или 8-членный гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления изобретения, гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов в дополнение к азоту, к которому присоединены R⁸ и R⁹, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В других вариантах осуществления изобретения, гетероциклоалкил является замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила (такого как (C₁₋₆)алкил или (C₁₋₄)алкил), галогена и -OR²³. В других вариантах осуществления, каждый (C₁₋₁₀)алкил является незамещенным или замещенным, например, одним или несколькими галогенами или -ОН, или их комбинацией. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый R²³ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил (такой как (C₁₋₆)алкил, или (C₁₋₄)алкил). Таким образом, в других вариантах осуществления, R¹ представляет собой:



[0110] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A),

(Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R³ представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил. В других вариантах осуществления изобретения, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил является замещенным одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления изобретения, один или несколько галогенов представляет собой один, два или три галогена. В других вариантах осуществления, один или несколько галогенов представляет собой два или три галогена. В некоторых вариантах осуществления, R³ представляет собой водород или циклопропил. В других вариантах осуществления, R³ представляет собой водород. В других вариантах осуществления, R³ представляет собой метил. В других вариантах осуществления, R³ представляет собой галоген, например, фтор или хлор. В других вариантах осуществления, R² представляет собой водород, галоген, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил или -OR²⁵. В других вариантах осуществления, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил является замещенным одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил является замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В других вариантах осуществления изобретения, (C₁₋₁₀)алкил или (C₃₋₁₀)циклоалкил является замещенным двумя или тремя галогенами. В других вариантах осуществления изобретения, R² представляет собой хлор, фтор и пропил. В других вариантах осуществления изобретения, R² представляет собой метил. В других вариантах осуществления изобретения, R² представляет собой хлор или фтор. В других вариантах осуществления изобретения, R³ представляет собой водород и R² представляет собой хлор. В других вариантах осуществления, оба R² и R³ независимо представляют собой галоген. В других вариантах осуществления, R² и R³ независимо представляют собой водород, галоген или (C₁₋₁₀)алкил, где алкил является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления изобретения, R² и R³ независимо представляют собой водород, галоген или незамещенный (C₁₋₁₀)алкил. В других вариантах осуществления, R² и R³ независимо представляют собой водород, хлор или метил. В других вариантах осуществления, R³ представляет собой водород, а R² представляет собой галоген или (C₁₋₁₀)алкил, где алкил является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления изобретения, R³ представляет собой водород, а R² представляет собой хлор или метил.

[0111] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или оба R^2 и R^3 представляют собой $-OR^{25}$, R^{25} независимо выбран из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила или гетероциклоалкила; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами.

[0112] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^4 , и



[0113] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из X^2 , X^3 и X^4 представляют собой CR^4 ; X^1 представляет собой N; и



[0114] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая

соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из X^1 , X^3 и X^4 представляют собой CR^4 ; X^2 представляет собой N; и



[0115] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из X^1 , X^2 и X^4 представляют собой CR^4 ; X^3 представляет собой N; и



[0116] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, каждый из X^1 , X^2 и X^3 представляют собой CR^4 ; X^4 представляет собой N; и



[0117] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^1 и X^4 представляют собой CR^4 , X^2 и X^3 представляют собой N; и



[0118] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^1 и X^2 представляют собой CR^4 , X^3 и X^4 представляют собой N, и



[0119] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^2 и X^3 представляют собой CR^4 , X^1 и X^4 представляют собой N, и



[0120] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^3 и X^4 представляют собой CR^4 , X^1 и X^2 представляют собой N, и



[0121] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^1 и X^3 представляют собой CR^4 , X^2 и X^4 представляют собой N, и



[0122] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^2 и X^4 представляют собой CR^4 , X^1 и X^3 представляют собой N, и



[0123] В некоторых вариантах осуществления, любое из соединений по настоящему изобретению, например соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, X^3 представляет собой CR^4 ; каждый из X^1 , X^2 , и X^4 представляют собой N; и



[0124] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила и (C_{3-10}) циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или

несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил являются замещенными одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил являются замещенными двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, (C_{1-10}) алкил является замещенным одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил является замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил является замещенным одним галогеном. В некоторых вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой водород, фтор, хлор, циано, метил, этил или пропил.

[0125] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, $-NR^{27}R^{27}$ и (C_{3-10}) циклоалкила. В других вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил являются незамещенными или замещенными одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил является замещенным одним или несколькими галогенами. В других вариантах осуществления, (C_{1-10}) алкил является замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор или хлор. В других вариантах осуществления, каждый R^{27} представляет собой H или (C_{1-10}) алкил, такой как (C_{1-8}) алкил, (C_{1-6}) алкил или (C_{1-4}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они прикреплены, образуют гетероциклоалкил. В других вариантах осуществления, каждый R^4 независимо представляет собой водород, фтор, хлор, циано, метил, этил, пропил, $-NH_2$ или $-N(CH_3)_2$.

[0126] В других вариантах осуществления изобретения, где по меньшей мере один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, соседний кольцевой углерод связан с R^4 , а R^4 представляет собой галоген, галоген представляет собой йод или фтор. В других вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, где по меньшей мере один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, и соседний

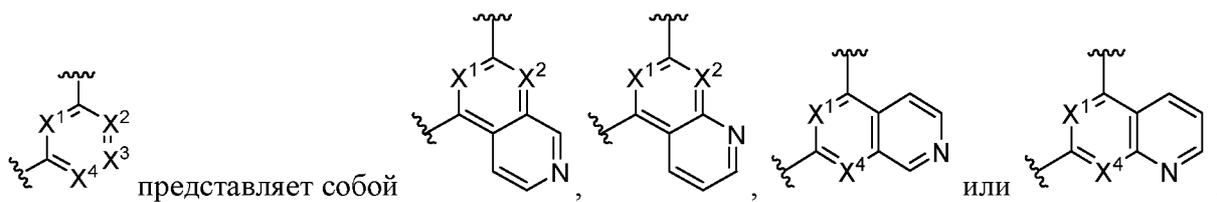
кольцевой углерод соединен с R^4 , R^4 независимо представляет собой водород, фтор, циано, (C_{1-10}) алкил или $-OR^{27}$.

[0127] В дополнительных вариантах осуществления изобретения, два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены образуют карбоциклил, где карбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$ и $-C(O)R^{28}$. Например, два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, могут образовывать 5-членный или 6-членный карбоциклил, который конденсирован с 6-членным кольцом, образованным X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , где карбоциклил представляет собой незамещенный или замещенный. В некоторых вариантах осуществления, карбоциклил является ароматическим. В других вариантах осуществления, карбоциклил является неароматическим.

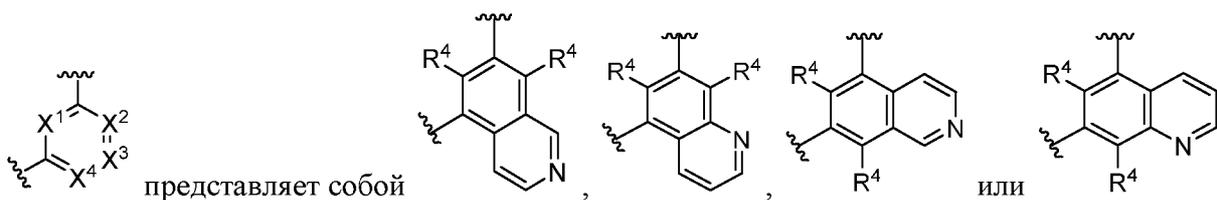
[0128] В другом варианте осуществления настоящего изобретения, два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют гетерокарбоциклил, где гетерокарбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$ и $-C(O)R^{28}$. Например, два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углеродами, к которым они присоединены, могут образовывать 5-членный или 6-членный гетероциклил, который конденсирован с 6-членным кольцом, образованным X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , где гетерокарбоциклил является незамещенным или замещенным. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклил является ароматическим. В других вариантах осуществления, гетероциклил является неароматическим. В других вариантах осуществления изобретения, гетероциклил содержит от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O, N и S. В других вариантах осуществления,

гетероцикл представляет собой 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из O и N.

[0129] Таким образом, например, в некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер:



[0130] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер:



. В некоторых вариантах осуществления, каждый R⁴ представляет собой H.

[0131] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, например, любой из вариантов осуществления изобретения, описанных выше, R¹⁵ и R¹⁷ независимо представляют собой водород, галоген или алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, алкил независимо является незамещенным или замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, алкил независимо является незамещенным или замещенным двумя или тремя галогенами. В других вариантах

осуществления, R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, фтор, хлор, метил, этил или пропил.

[0132] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, например, любой из вариантов осуществления изобретения, описанных выше, R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода или гетероциклоалкенил, соединенный посредством кольцевого атома углерода. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода или гетероциклоалкенил, соединенный посредством кольцевого атома углерода. В дополнительном варианте осуществления изобретения, R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой (C_{1-8}) алкил, (C_{1-6}) алкил или (C_{1-4}) алкил, такой как гексил, пентил, бутил, пропил, этил или метил, которые могут быть незамещенными или замещенными. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой незамещенный или замещенным трет-бутилом, или незамещенный или замещенный изопропилом. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой (C_{1-8}) алкенил, (C_{1-6}) алкенил или (C_{1-4}) алкенил, где алкенил содержит одну или две С-С двойных связи, и где алкенил может быть незамещенным или замещенным. Например, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{14} представляет собой изопропенил. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{14} представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий от одного до трех гетеротомов, независимо выбранных из О и N, где гетероциклоалкил соединен посредством кольцевого атома углерода. Например, R^{14} может быть (C_{3-5}) гетероциклоалкилом, содержащим один или два О атомов. В дополнительных вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{14} представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкенил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из О и N, где гетероциклоалкенил соединен посредством кольцевого атома углерода. В еще дополнительных вариантах

осуществления, R^{14} представляет собой (C_{3-10})циклоалкил, например, (C_{3-8})циклоалкил, (C_{3-6})циклоалкил, или (C_{4-6})циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R^{14} представляет собой циклобутил или циклопропил, незамещенный или замещенный галогеном, $-OR^7$ (такой как $-OH$ или $-O(C_{1-10})$ алкил) или их комбинацию.

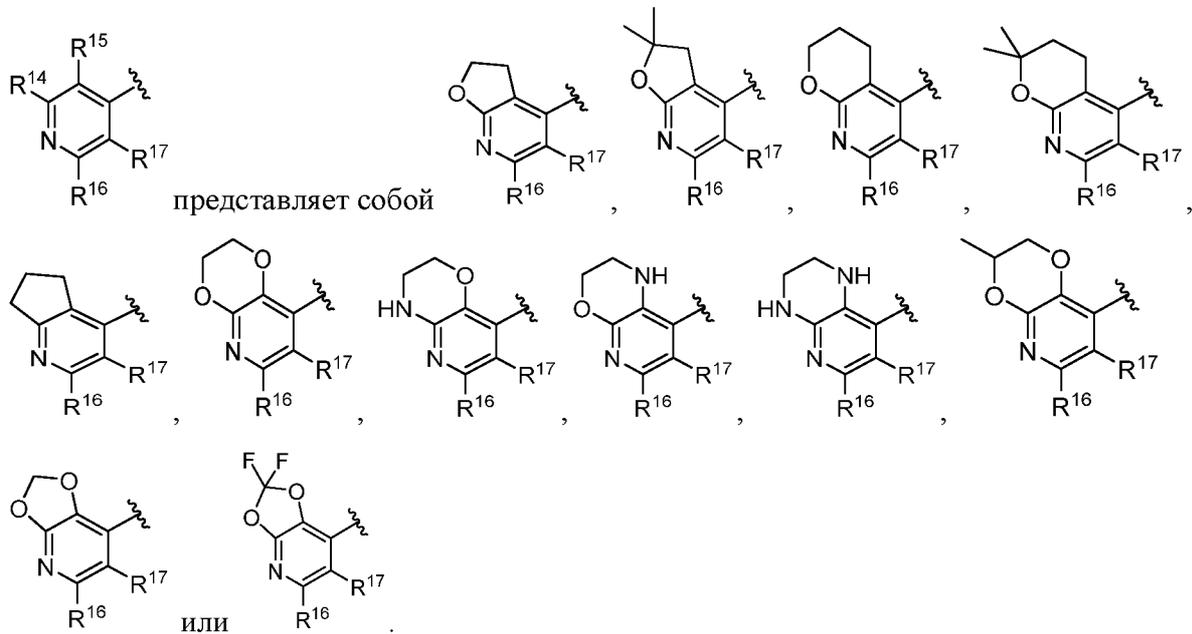
[0133] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил R^{14} является замещенным одной или несколькими заменами, как описано в Формуле (X). В некоторых вариантах осуществления, алкил, алкенил, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, или гетероциклоалкенил R^{14} может быть незамещенным или замещенным от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10})алкила, галогена, $-OR^7$ и $-C(O)OR^7$. Каждый R^7 может быть водородом или (C_{1-10})алкилом, таким как (C_{1-8})алкил, (C_{1-6})алкил, или (C_{1-4})алкил, например гексил, пентил, бутил, этил или метил, где алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами. В некоторых вариантах осуществления, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил независимо является незамещенным или замещенным одним, двумя или тремя галогенами. В других вариантах осуществления, алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкенил является замещенным двумя или тремя галогенами. В некоторых вариантах осуществления, алкил является замещенным одним, двумя или тремя алкилами. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^{14} представляет собой (C_{1-10})алкил, где алкил является незамещенным или замещенным оксо. В других вариантах осуществления, R^{14} представляет собой (C_{1-10})алкил, замещенный $-NR^7R^7$. В других вариантах осуществления, каждый R^7 независимо представляет собой водород или (C_{1-10})алкил.

[0134] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{14} представляет собой $-OR^5$, где R^5 представляет собой водород, (C_{1-10})алкил или (C_{3-10})циклоалкил, где алкил или циклоалкил является незамещенным или замещенным, как описано в Формуле (X). В некоторых вариантах осуществления, одна или несколько замен выбраны из группы, состоящей из галогена, галогеналкил и $-(OR^{35})_{n12}OR^{34}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^5 представляет собой (C_{1-10})алкил, такой как (C_{1-4})алкил или (C_{1-2})алкил или (C_{3-10})циклоалкил, такой как (C_{3-6})циклоалкил, каждый из которых может

(I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил. Карбоциклил или гетероциклил могут быть незамещенными или замещенными одной или двумя заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$. В других вариантах осуществления изобретения, R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют C_5 или C_6 карбоциклил. В других вариантах осуществления, R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членный гетероциклил. Например, в некоторых вариантах осуществления, гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из O и N, такой как C_{3-5} циклоалкил, содержащий один или два O атомов. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклил представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий один или два N атомов, или один O атом и один N атом. В некоторых вариантах осуществления изобретения, карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или двумя заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкильных, (C_{3-10}) циклоалкильных или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкильных заместителей, таких как (C_{1-8}) алкил, (C_{1-6}) алкил, (C_{1-4}) алкил, (C_{3-8}) циклоалкил, (C_{3-6}) циклоалкил, (C_{5-6}) циклоалкил, (C_{3-8}) циклоалкил (C_{1-8}) алкил, (C_{3-6}) циклоалкил (C_{1-6}) алкил и (C_{4-6}) циклоалкил (C_{1-4}) алкил. Например, в других вариантах осуществления, карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или двумя заменами, независимо выбранных из группы, состоящей из метила, этила, пропила, бутила, пентил, циклопропила, циклобутила, циклопропил-метила и циклобутил-метила. В некоторых вариантах осуществления изобретения, бутил представляет собой терт-бутил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, карбоциклил или гетероциклил замещен одним или несколькими галогенами.

[0138] Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I),

(I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер:

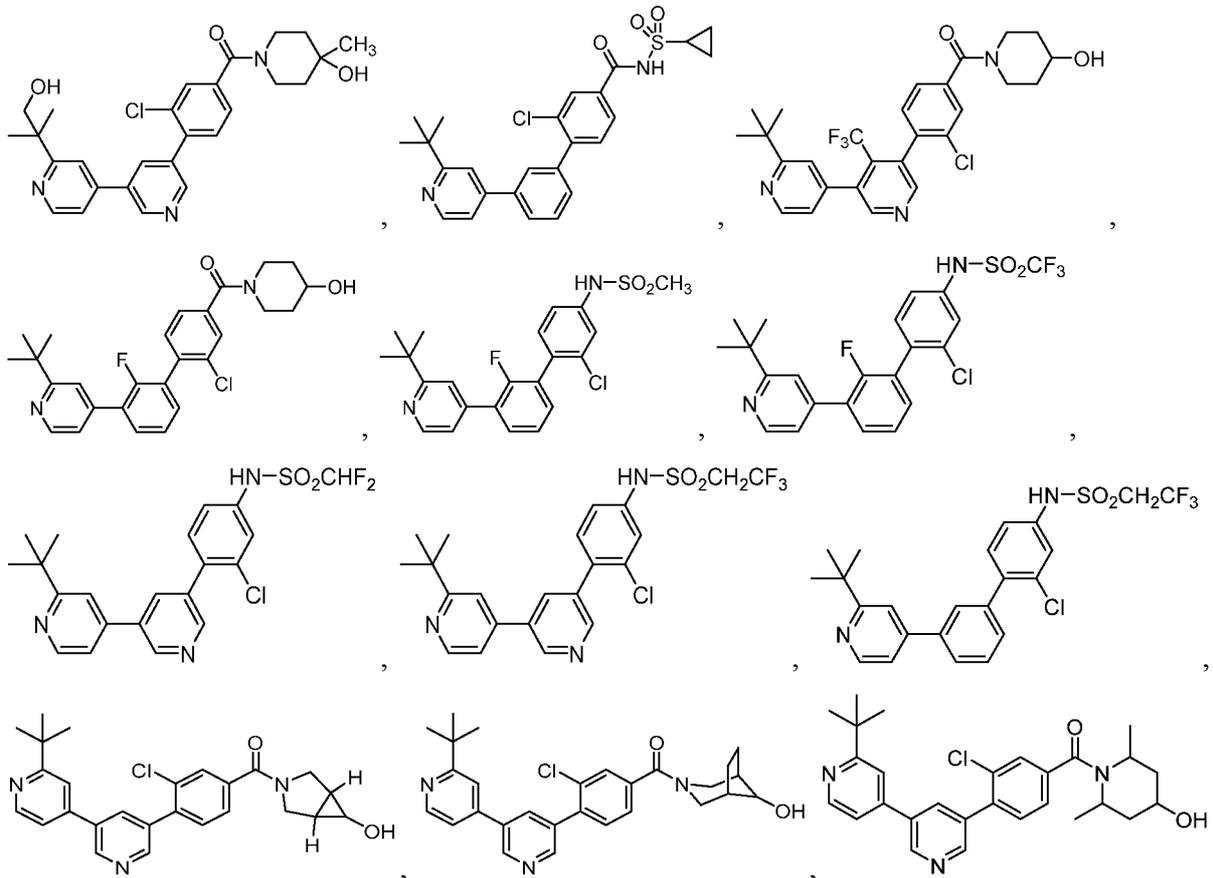


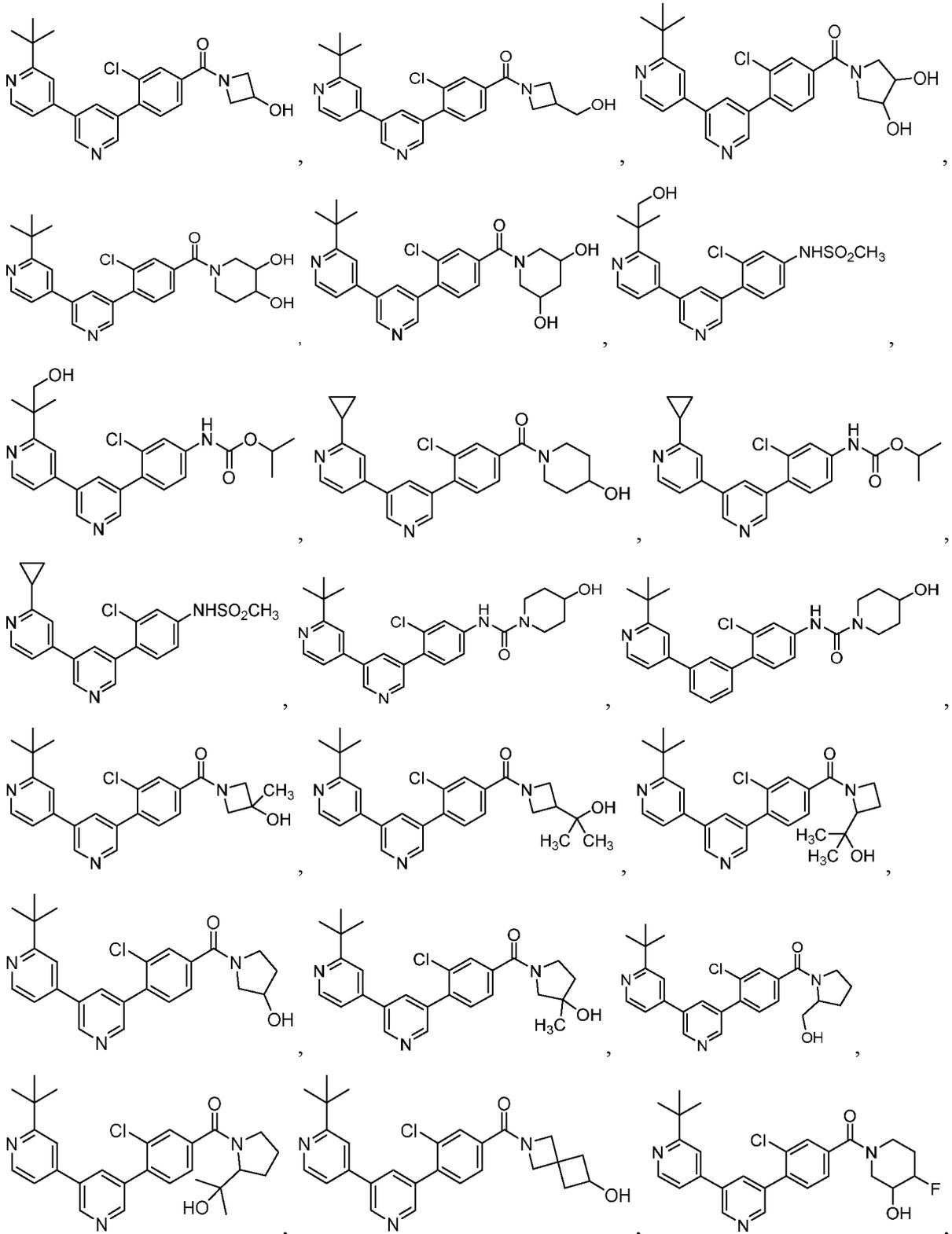
[0139] В некоторых вариантах, R^{16} и R^{17} оба представляют собой H. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, R^{16} представляет собой (C_{1-10}) алкил, такой как (C_{1-6}) алкил или (C_{1-4}) алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил является незамещенным, тогда как в других вариантах осуществления изобретения, алкил является замещенным. В других вариантах осуществления изобретения, R^{16} представляет собой -OR⁵. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R⁵ представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, алкил является замещенным галогеном или $-(OR^{35})_{n1}OR^{34}$. В некоторых вариантах осуществления, R^{17} представляет собой водород.

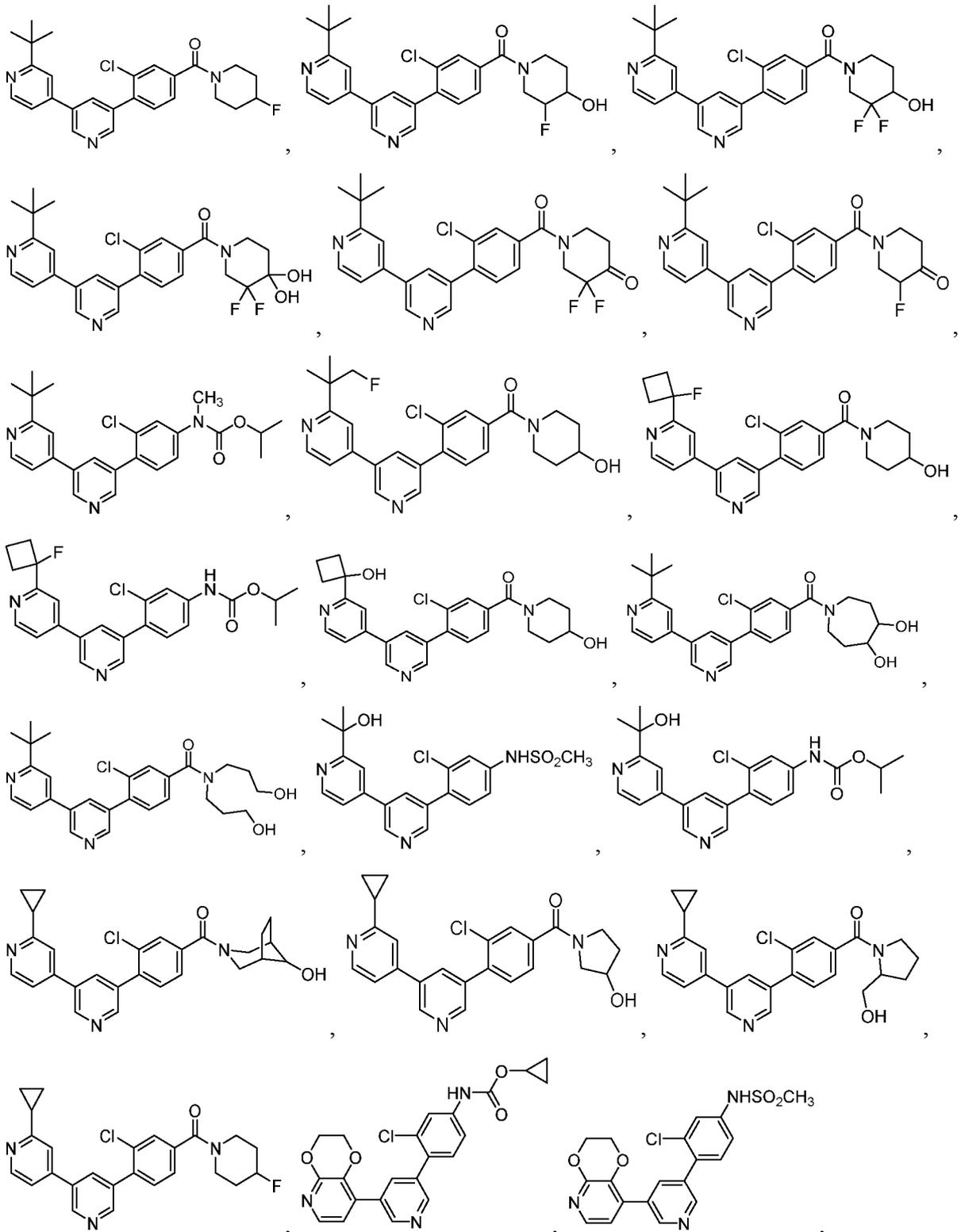
[0140] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, который может включать в себя любой из вариантов осуществления, описанных выше, R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный посредством кольцевого атома углерода, гетероциклоалкил-алкил, -OR⁵, -C(O)NR⁵R⁵, -R⁵C(O)NR⁵R⁵, -S(O)₂NR⁵R⁵,

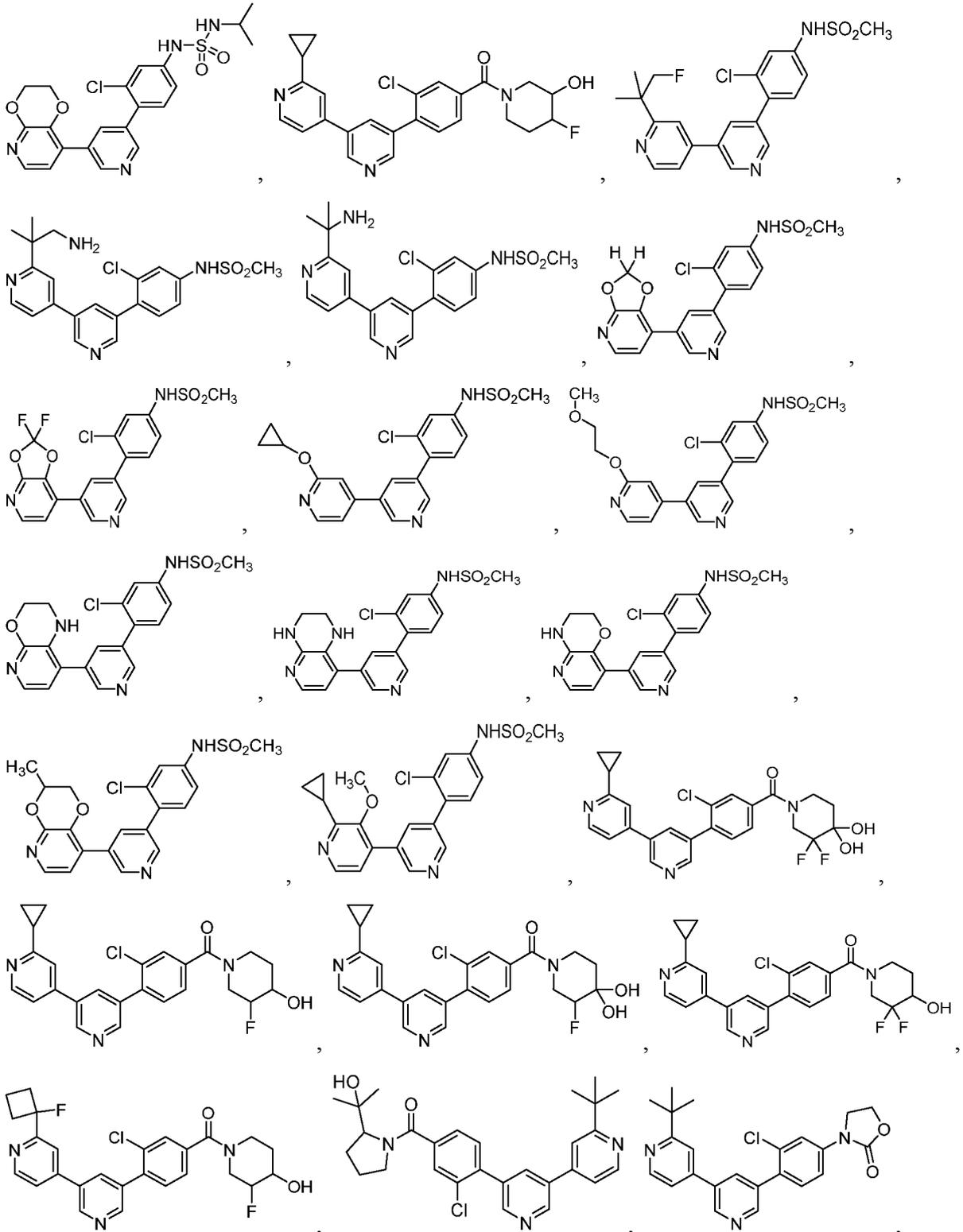
$-S(O)_nR^6$ или $-C(O)R^6$, где (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил или гетероциклоалкил-алкил независимо является незамещенным или замещенным от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_nR^{13}$ и $-C(O)R^{13}$. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой водород или фтор. В некоторых вариантах осуществления изобретения, R^6 представляет собой водород.

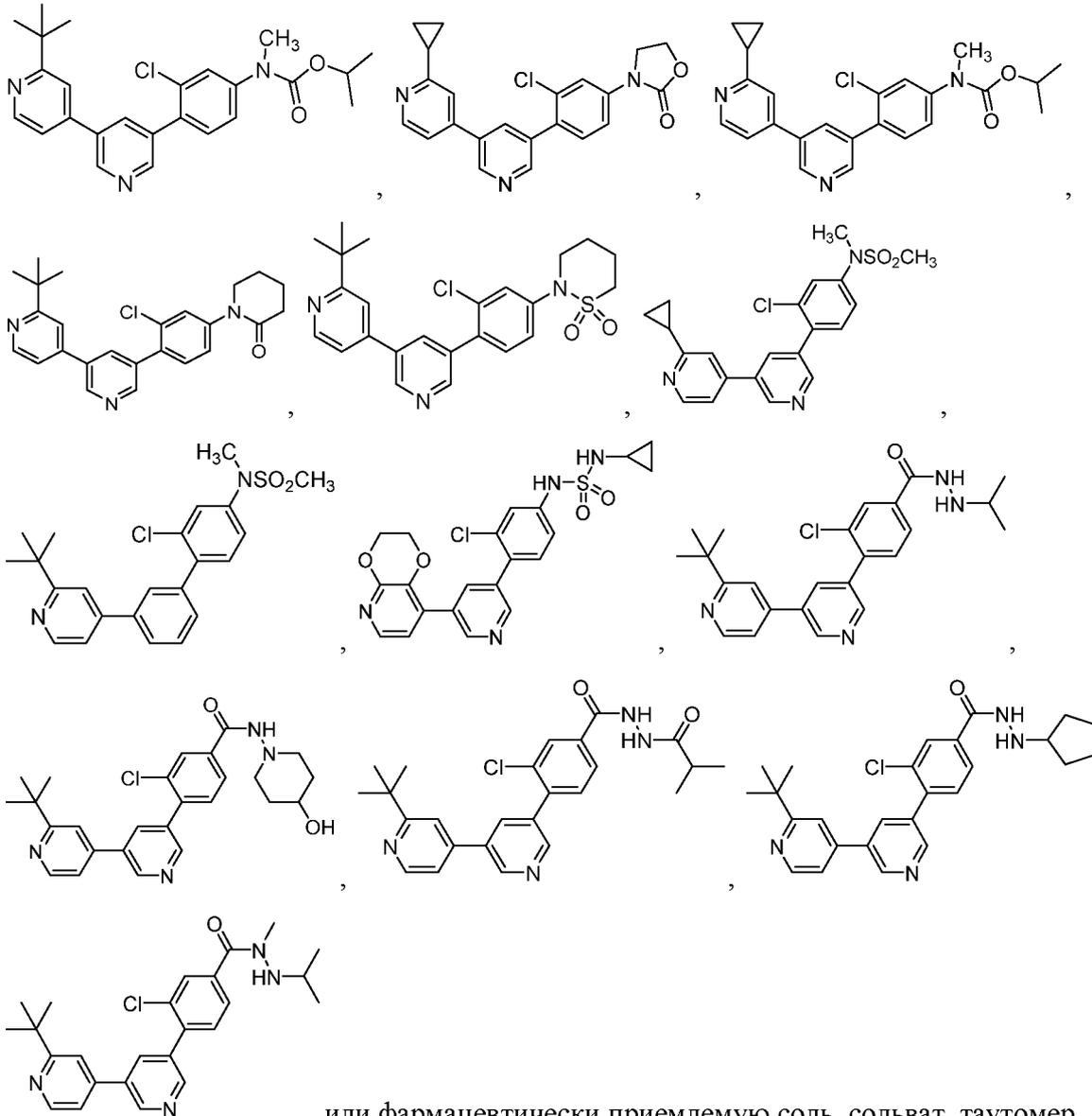
[0141] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) представляет собой:







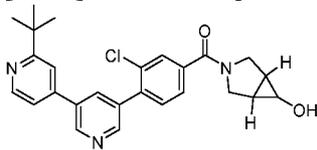




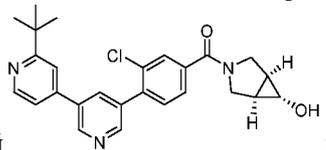
или

или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

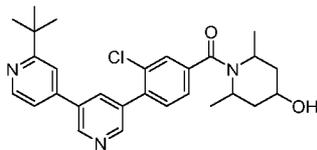
[0142] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения,



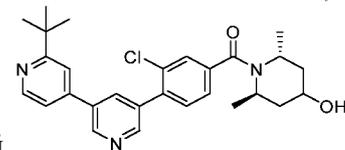
представляет собой



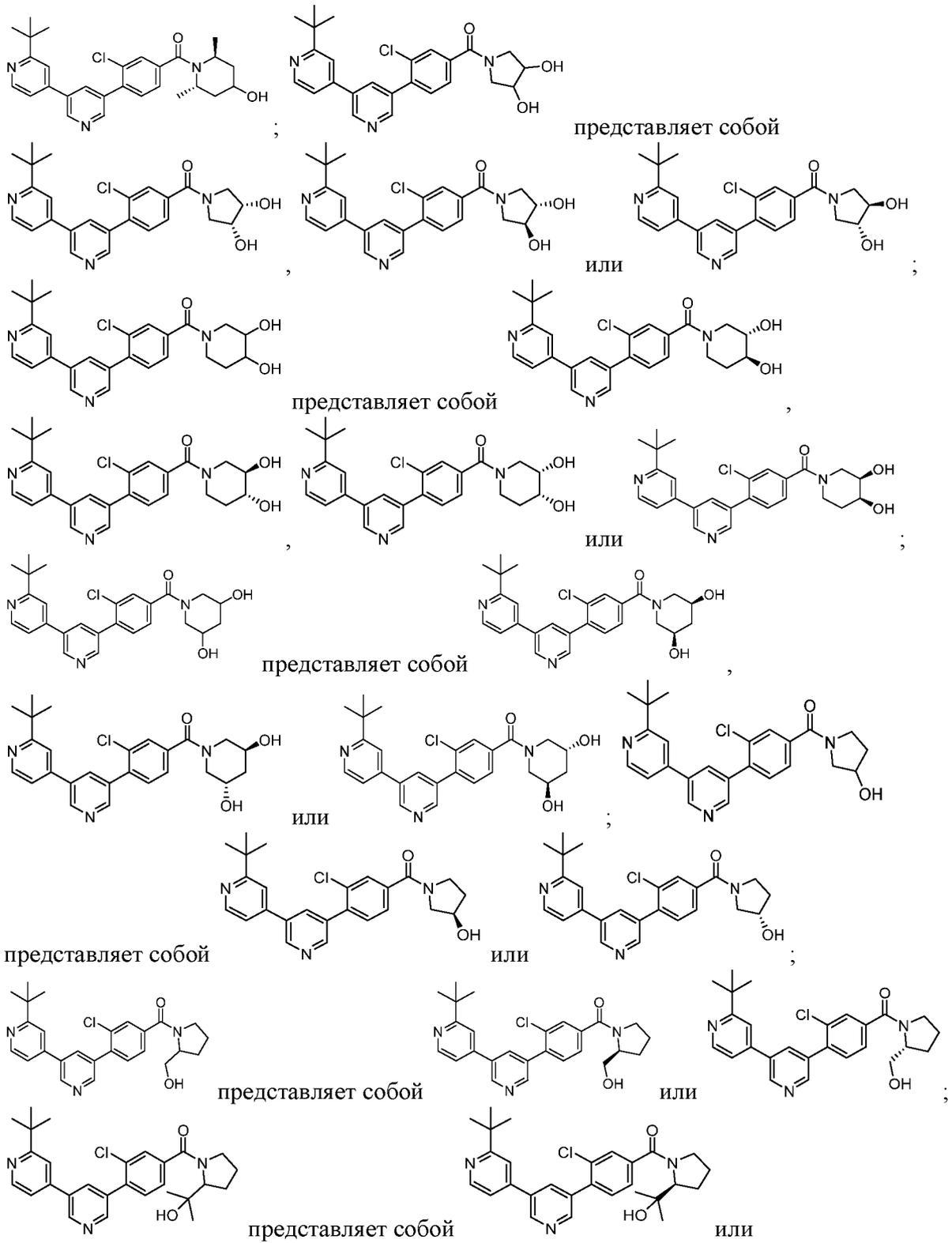
;

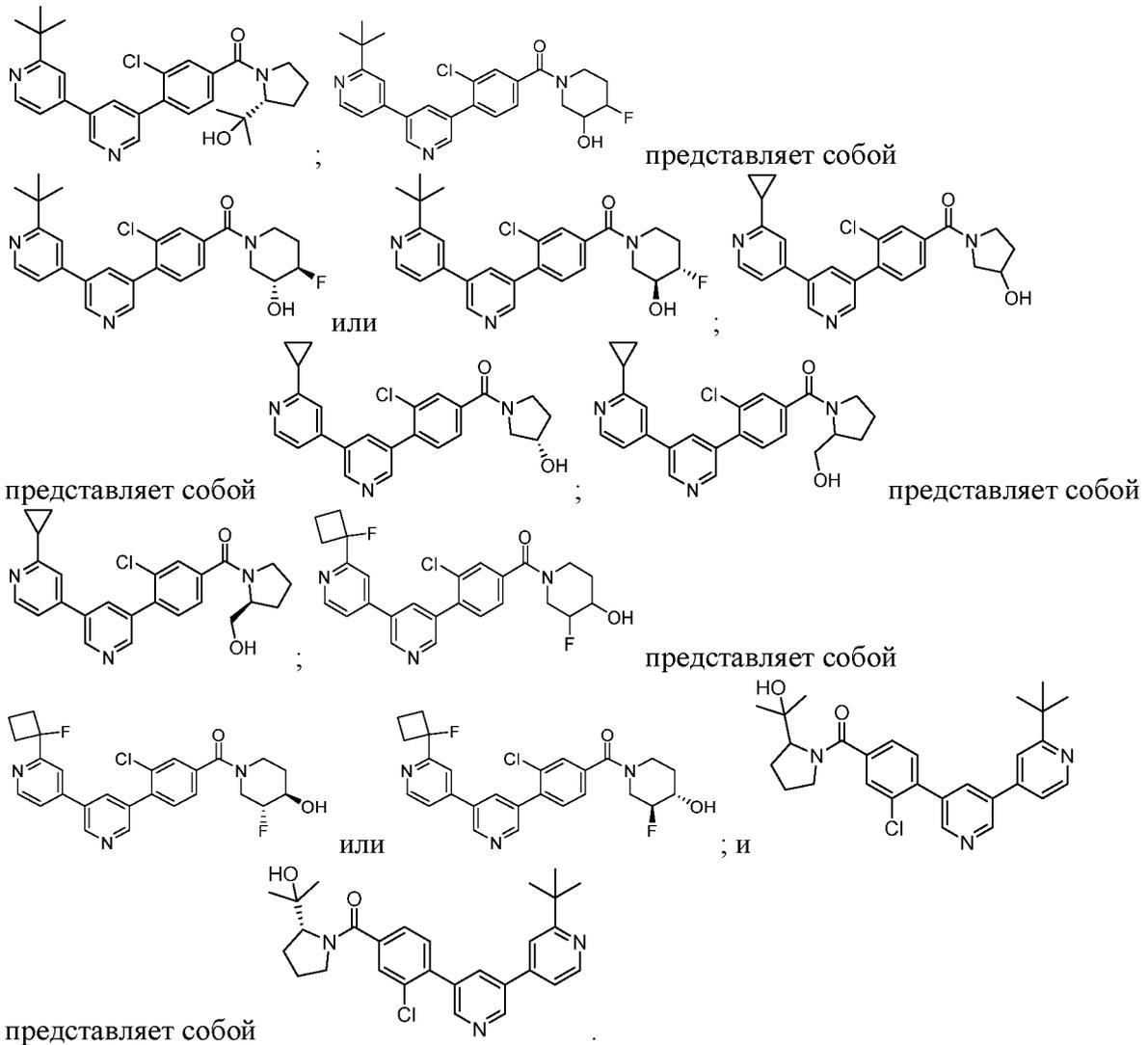


представляет собой

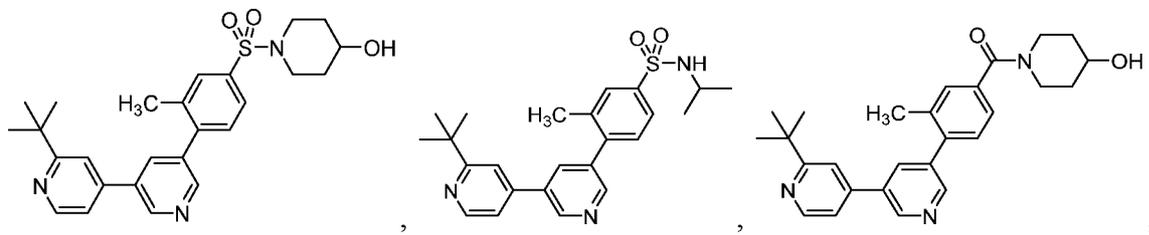


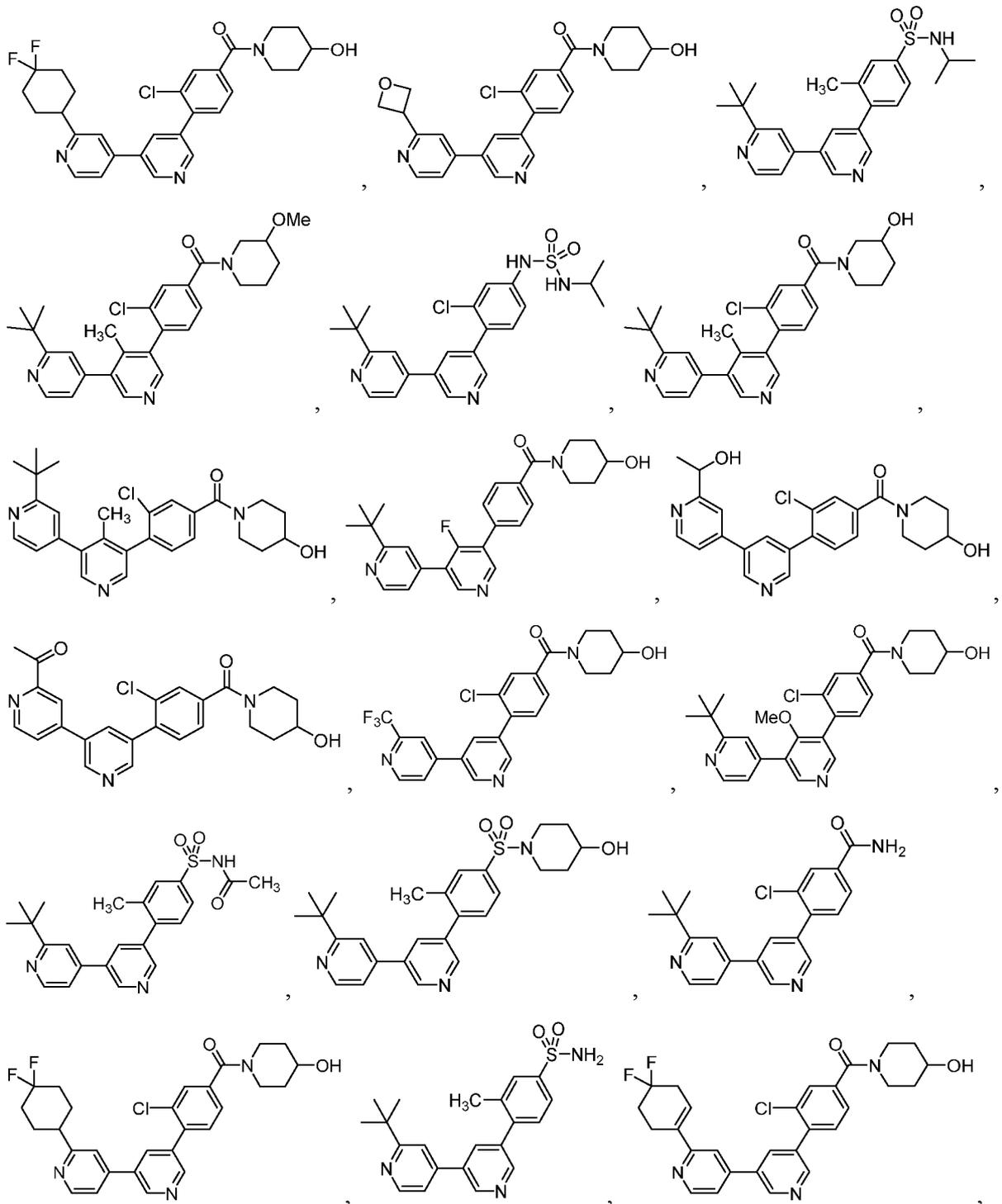
или

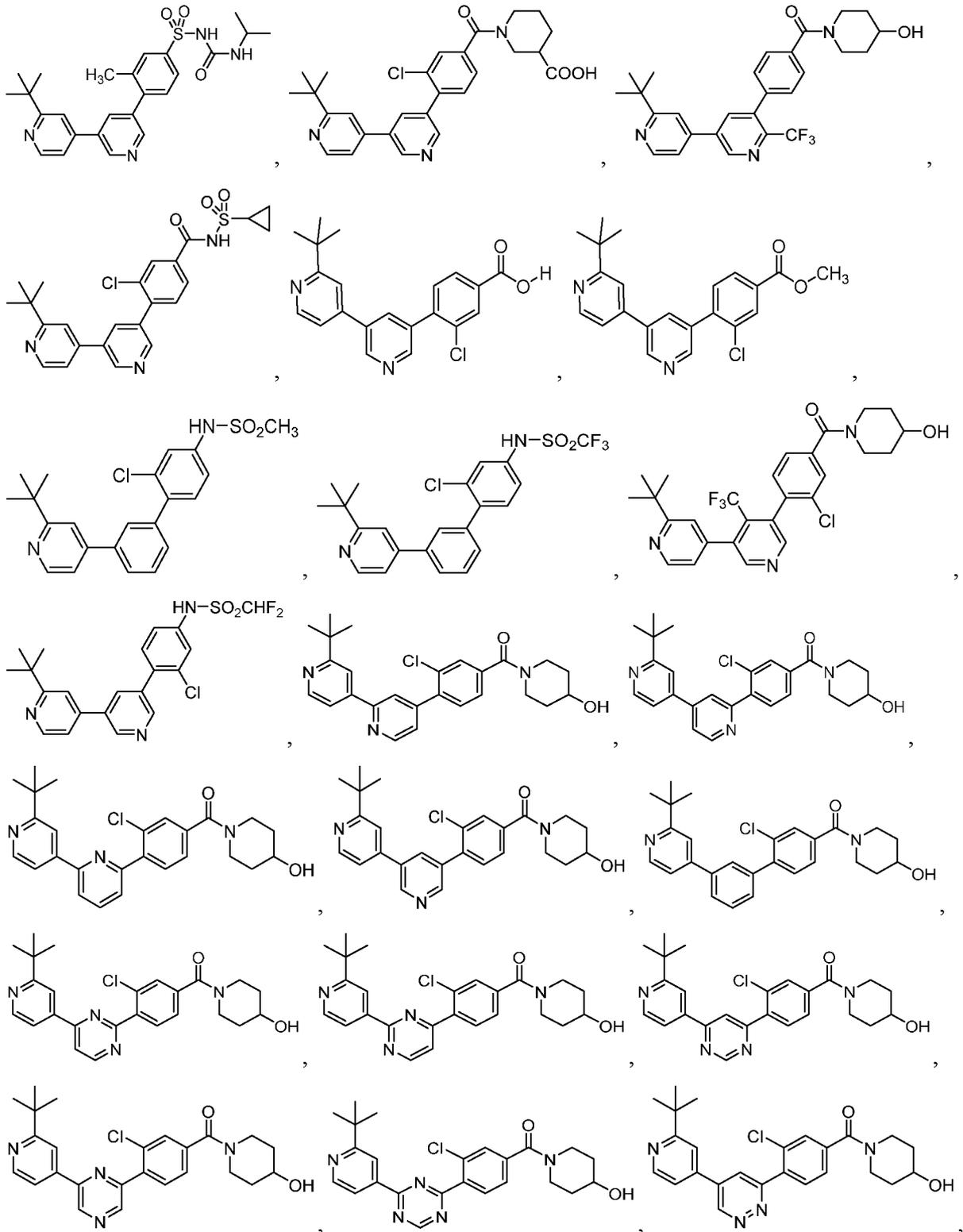


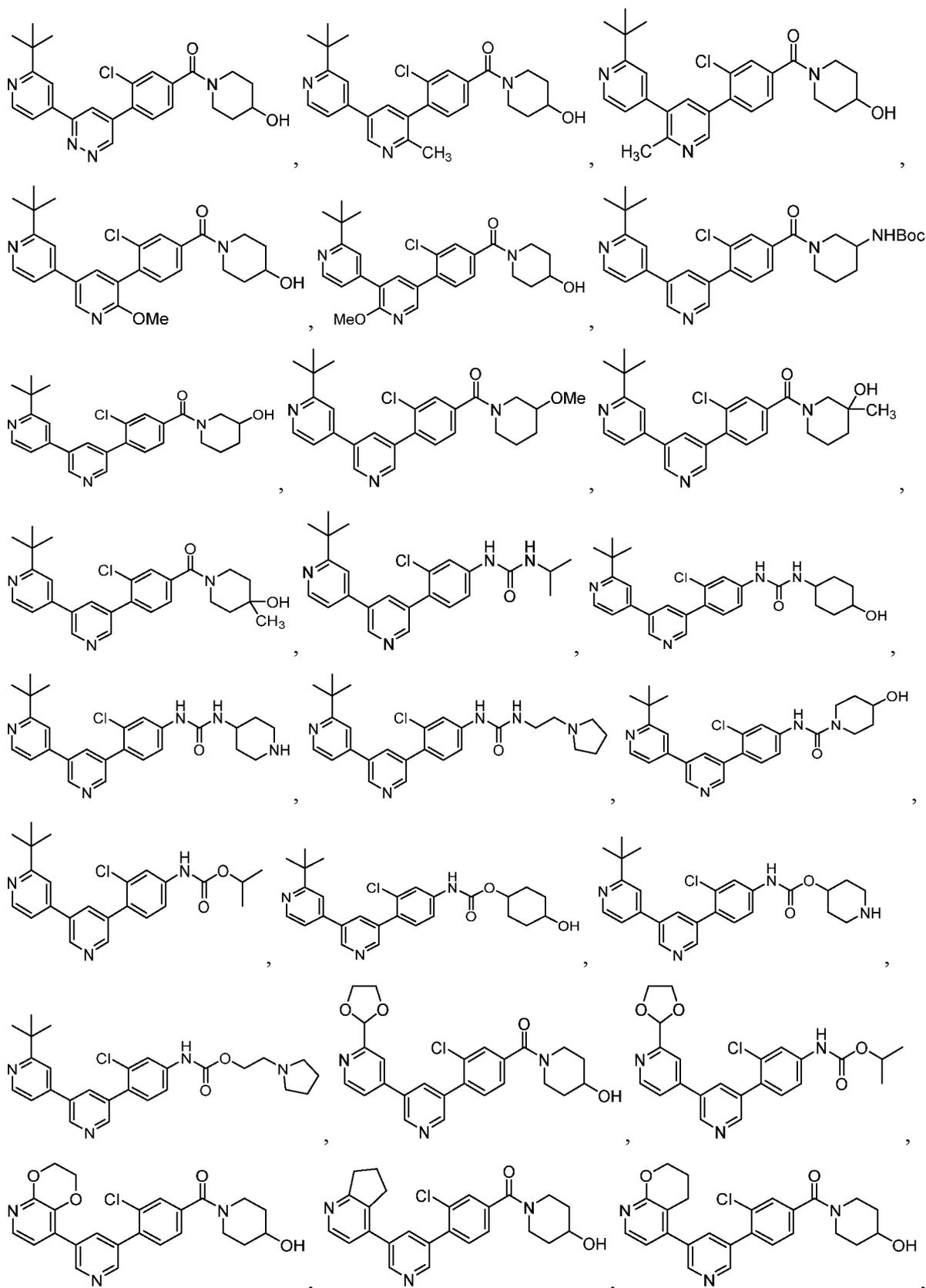


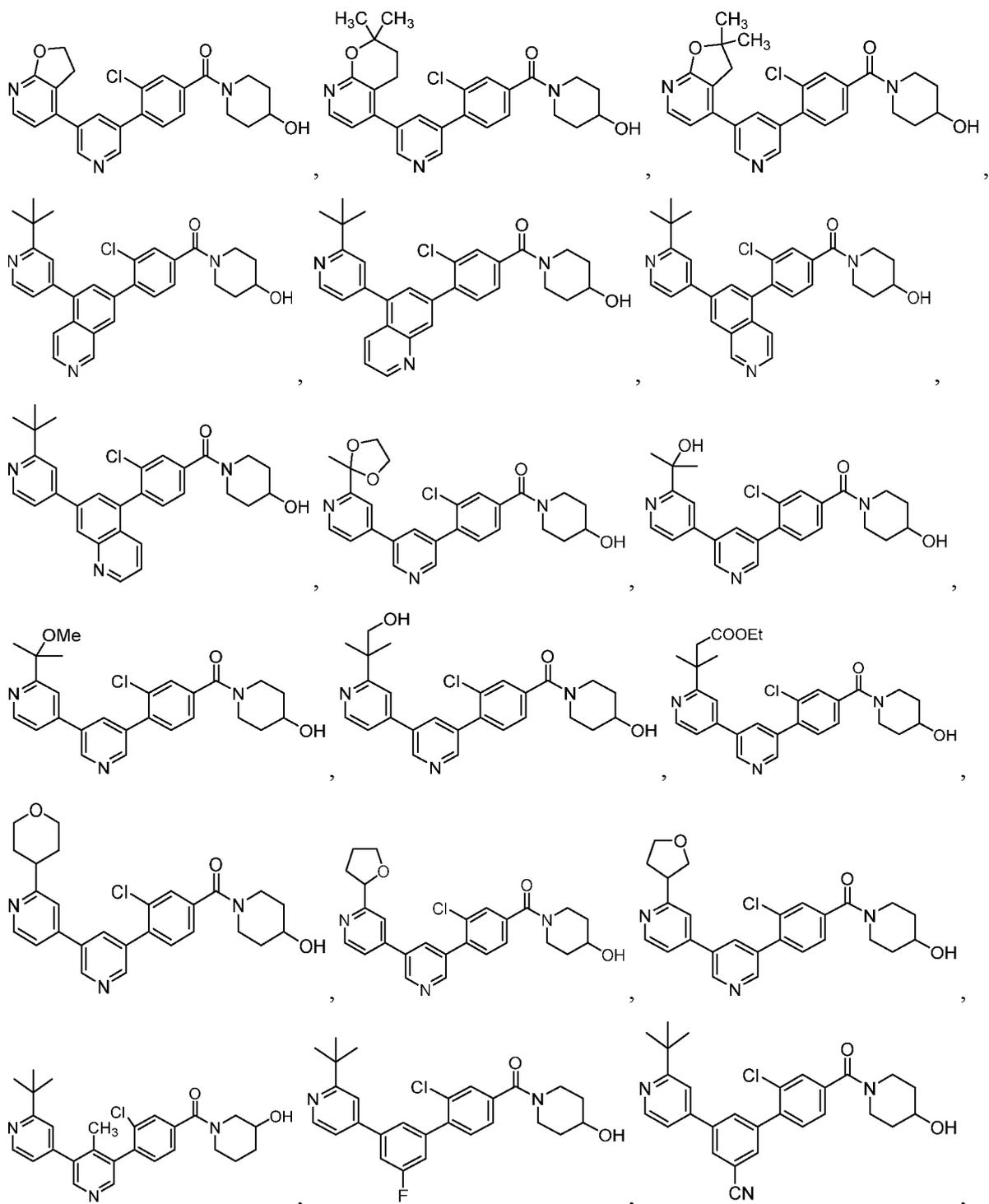
[0143] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) представляет собой:

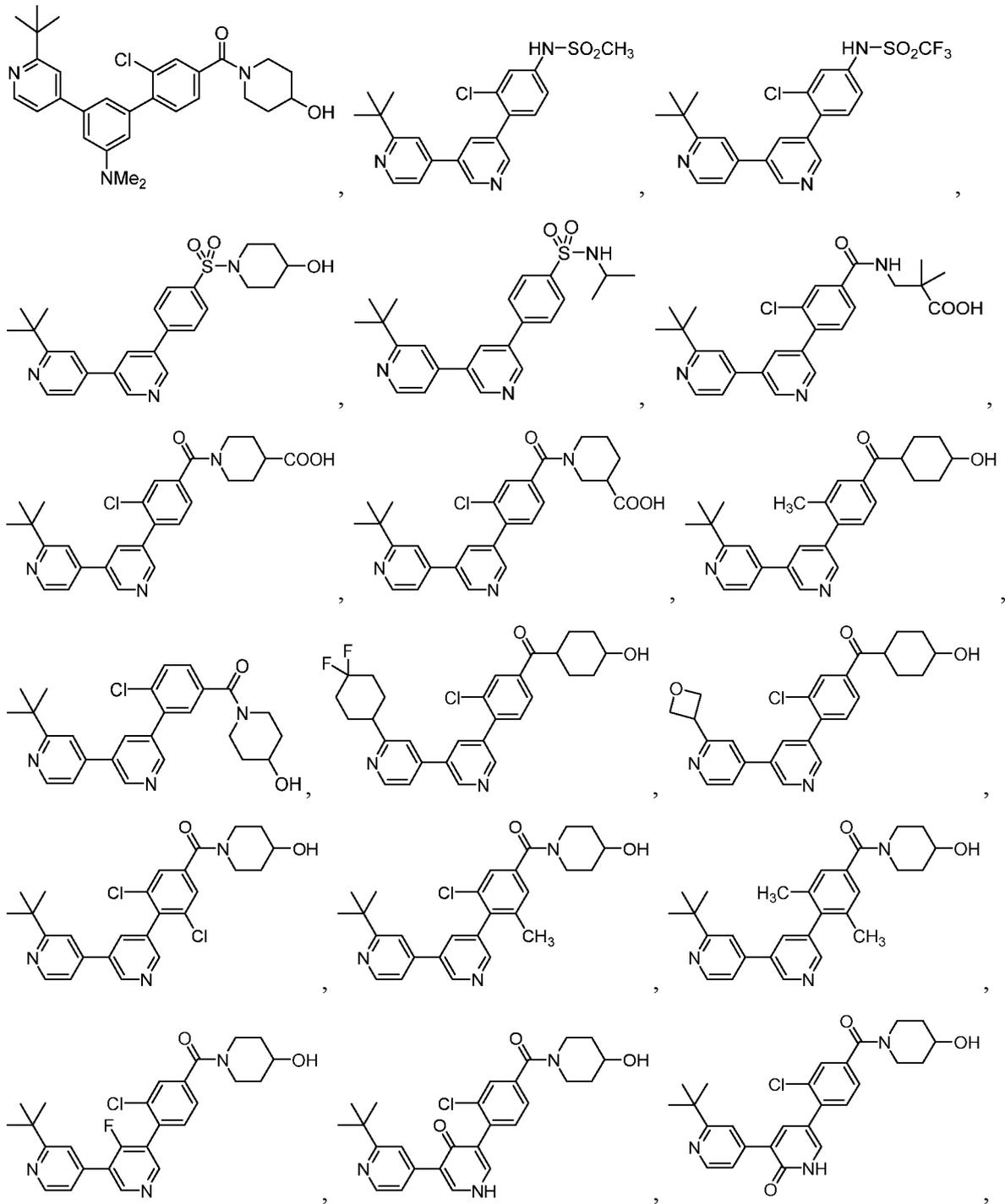


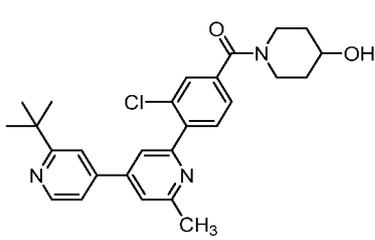




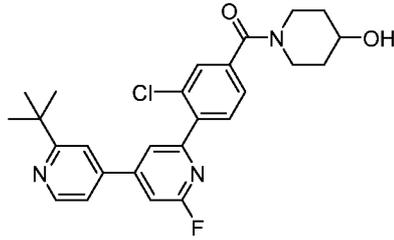








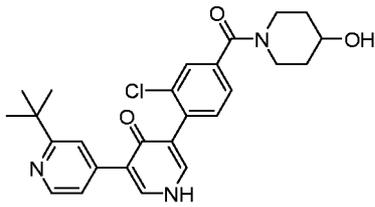
или



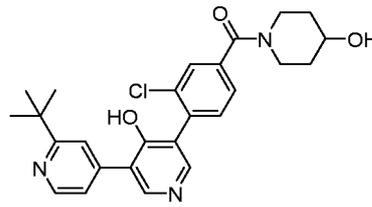
или фармацевтически

приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

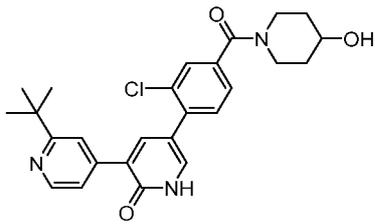
[0144] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение



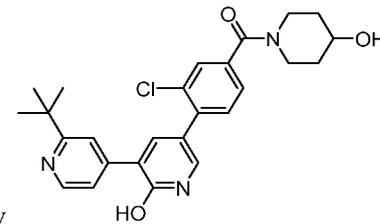
имеет форму



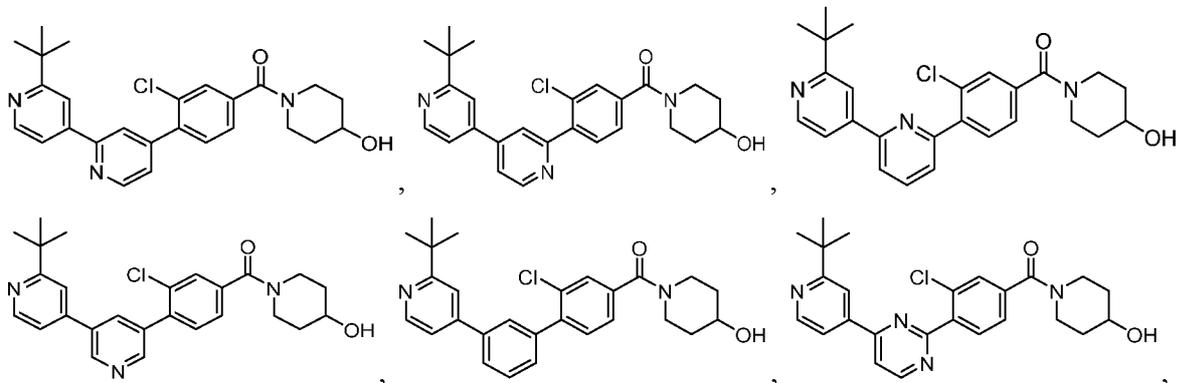
В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение

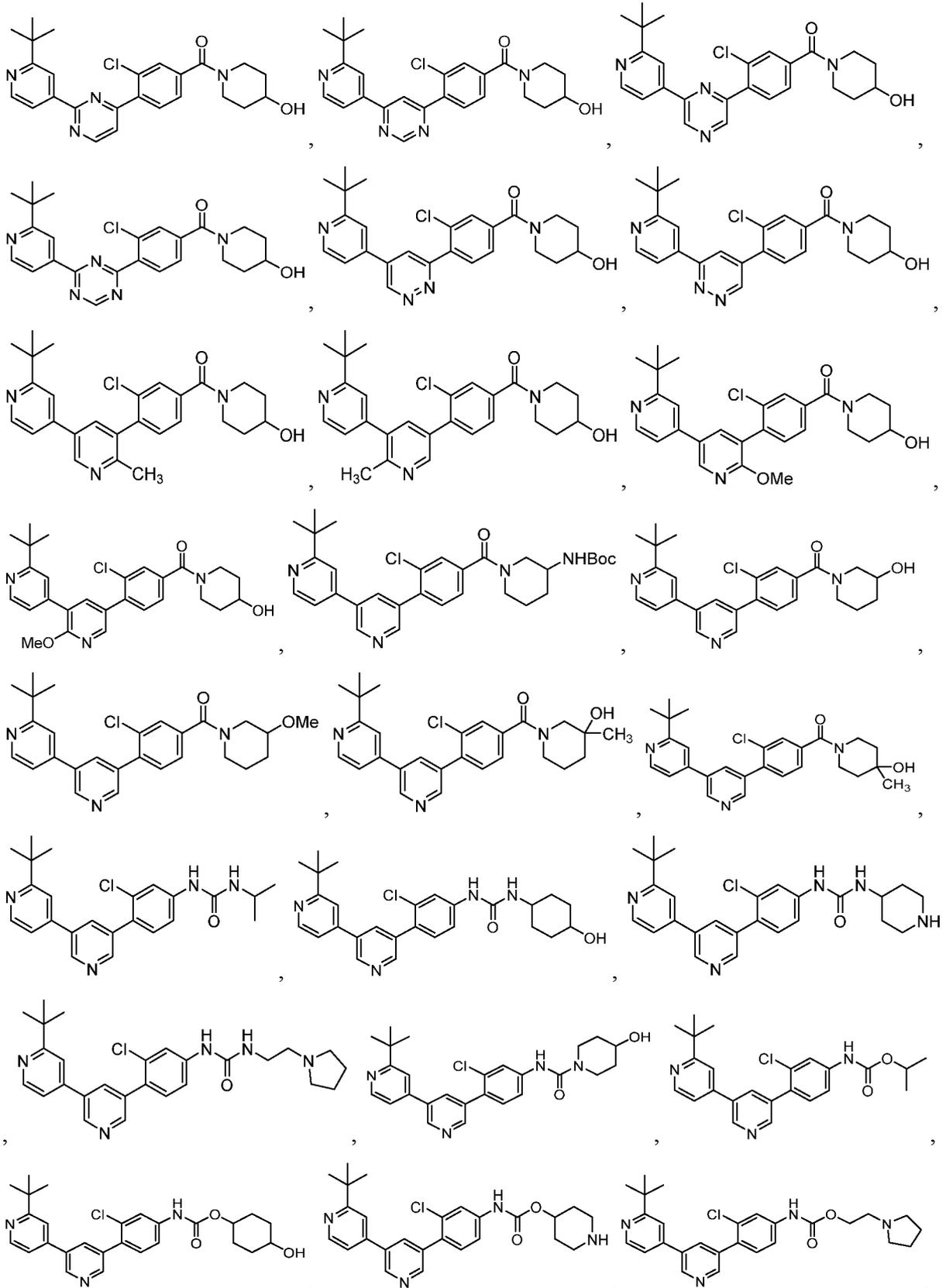


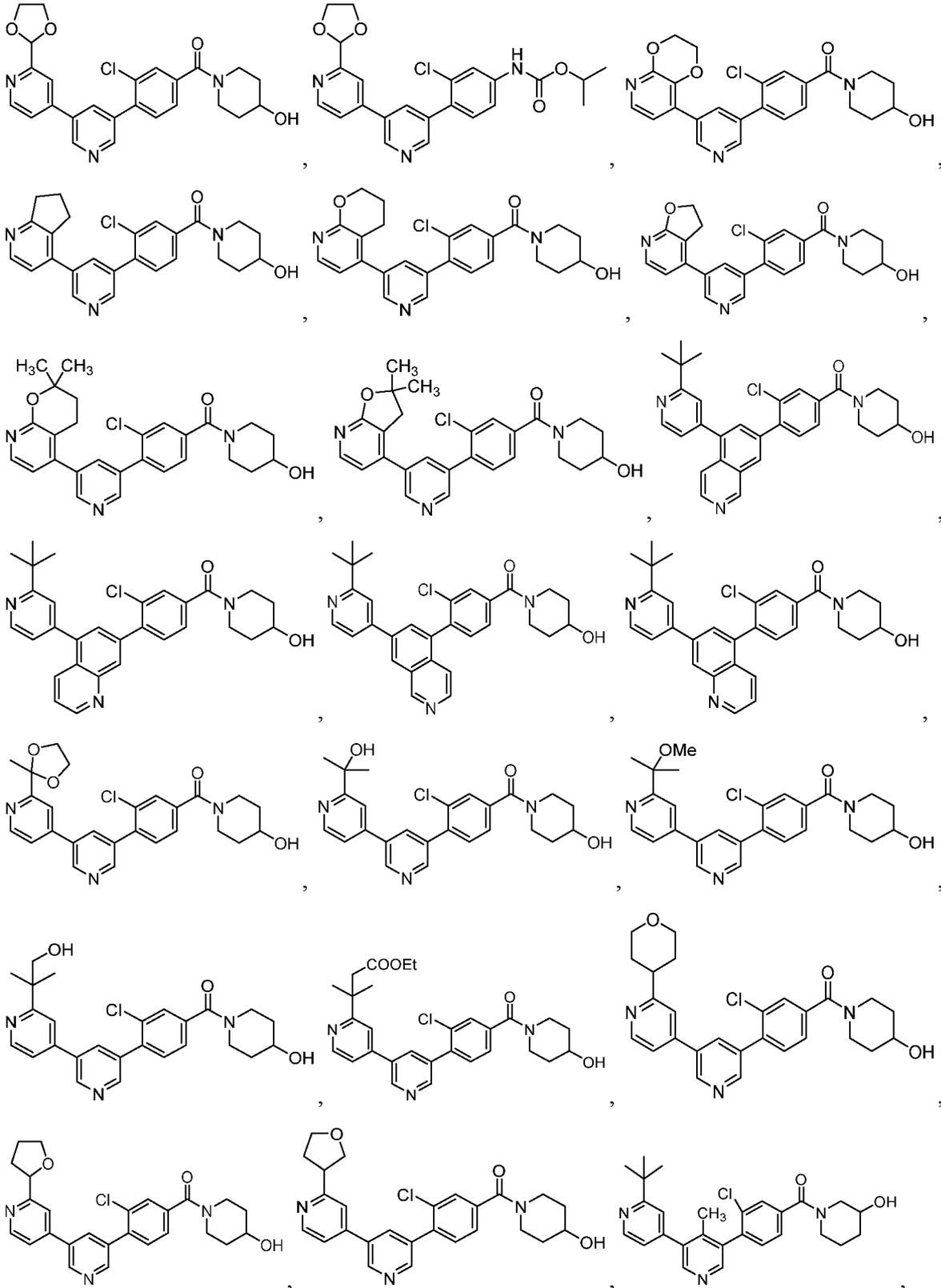
имеет форму

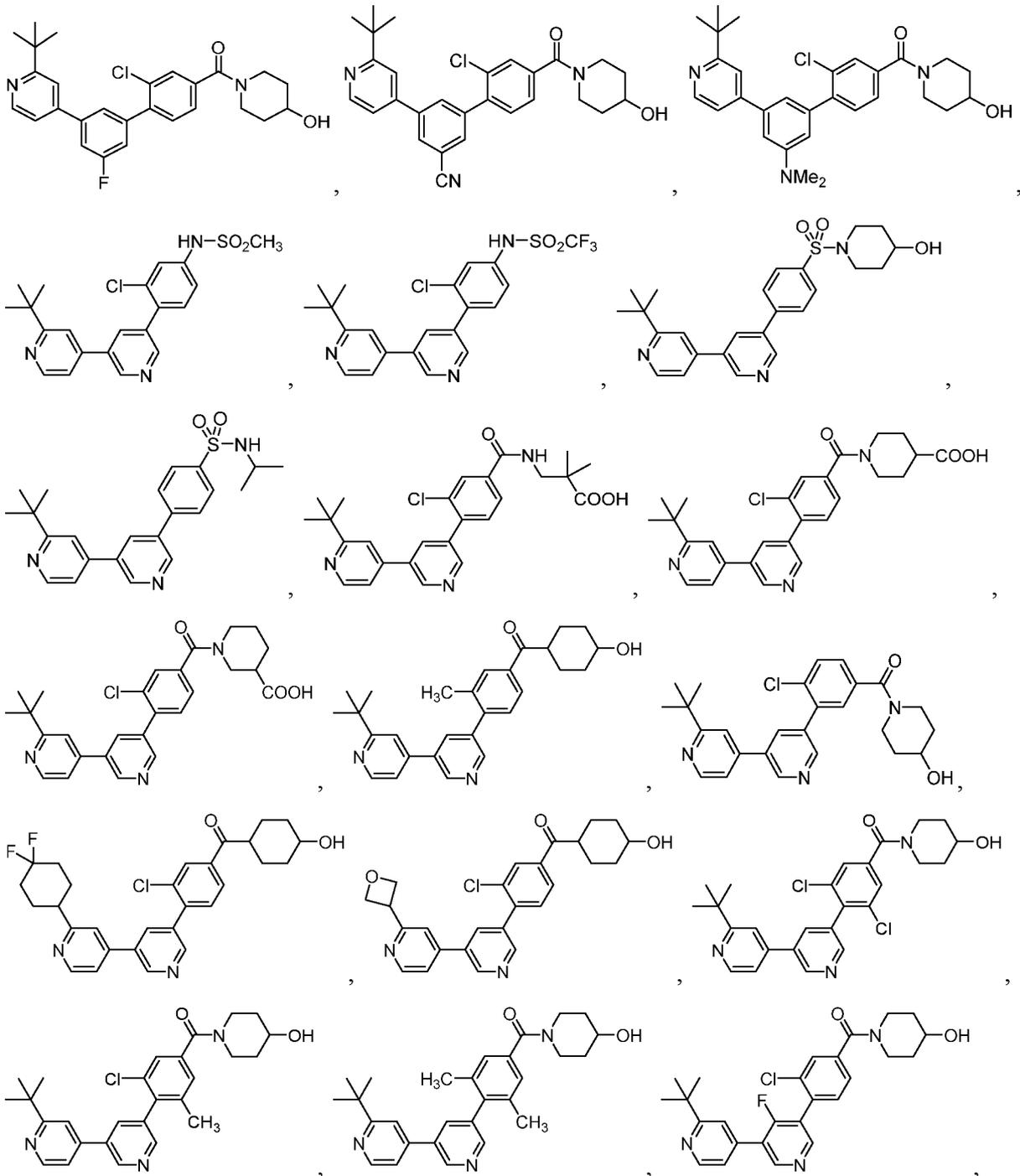


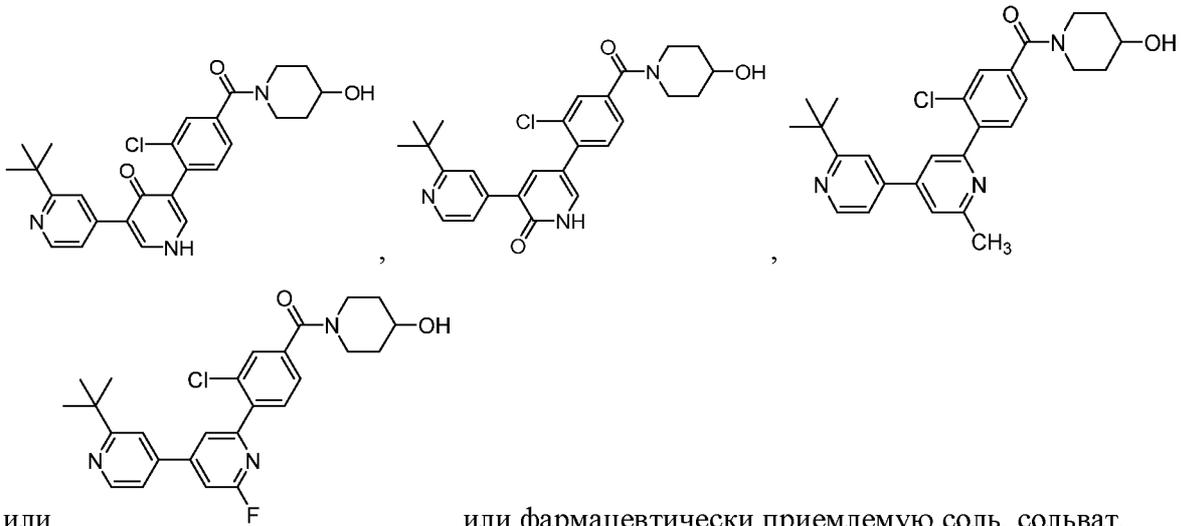
[0145] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение
 Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai),
 (Z-B) или (Z-Bi) представляет собой:





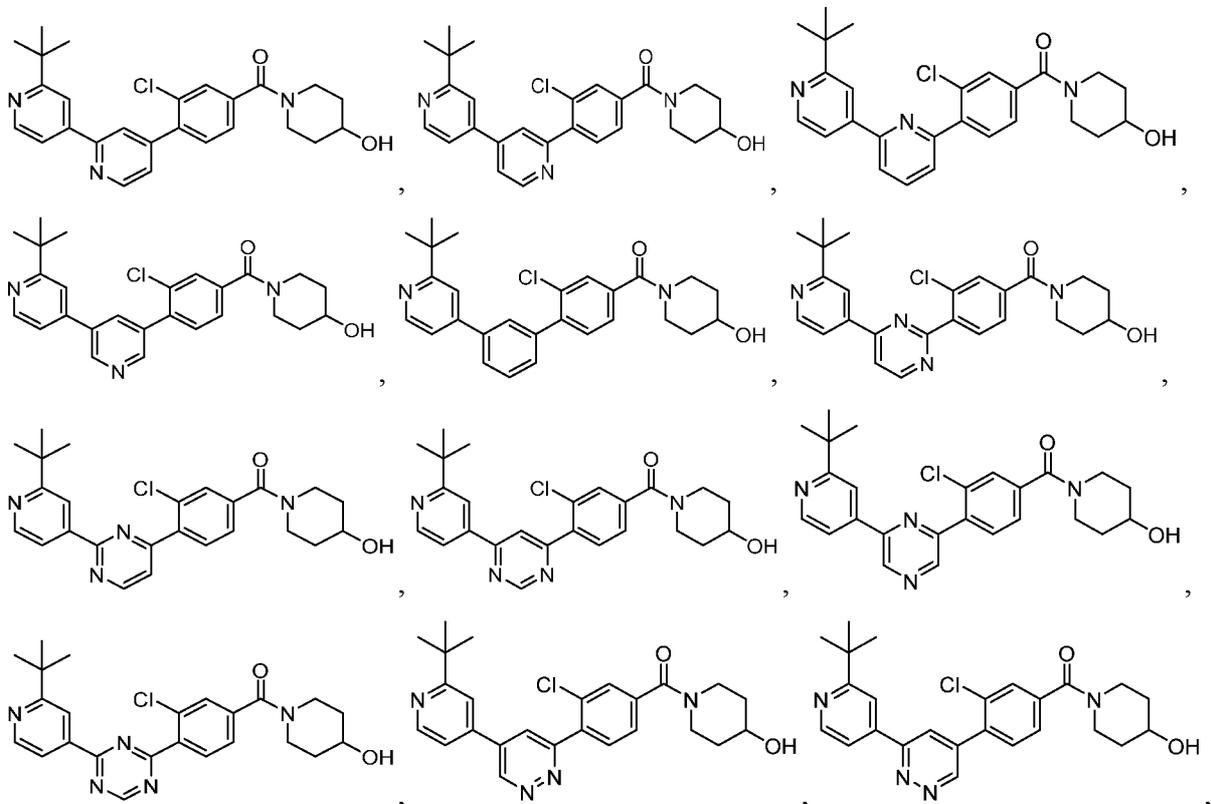


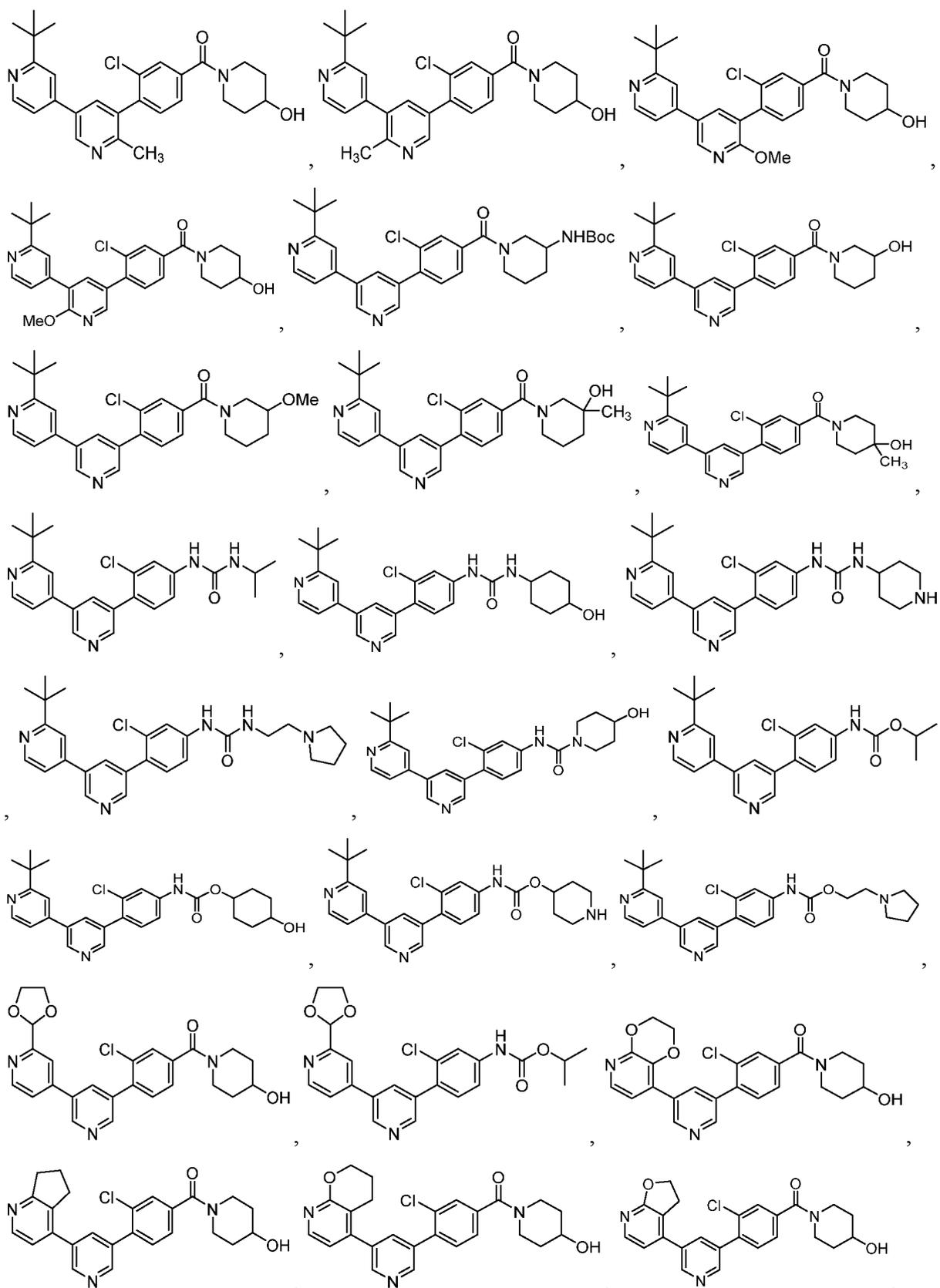


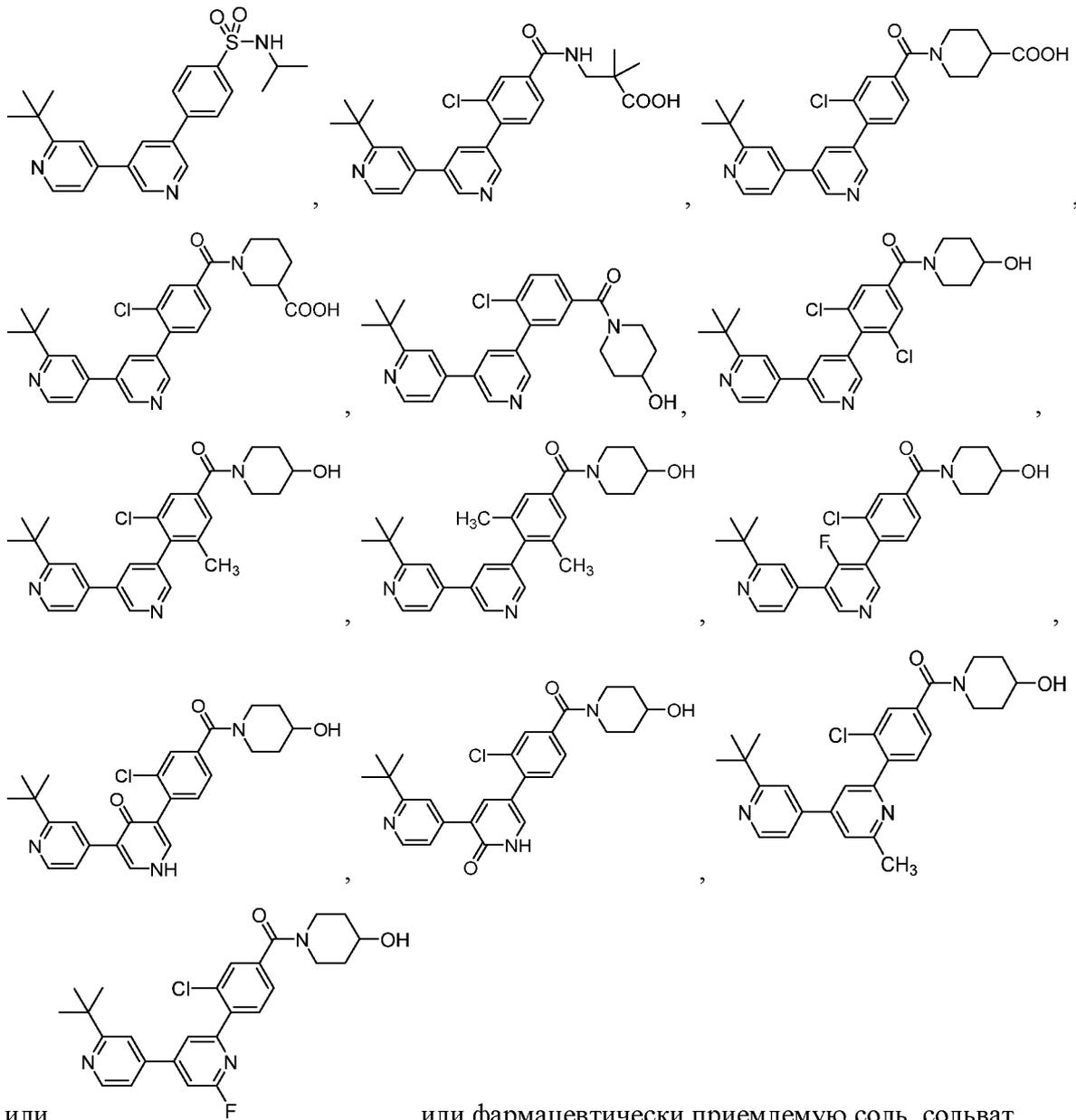


или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

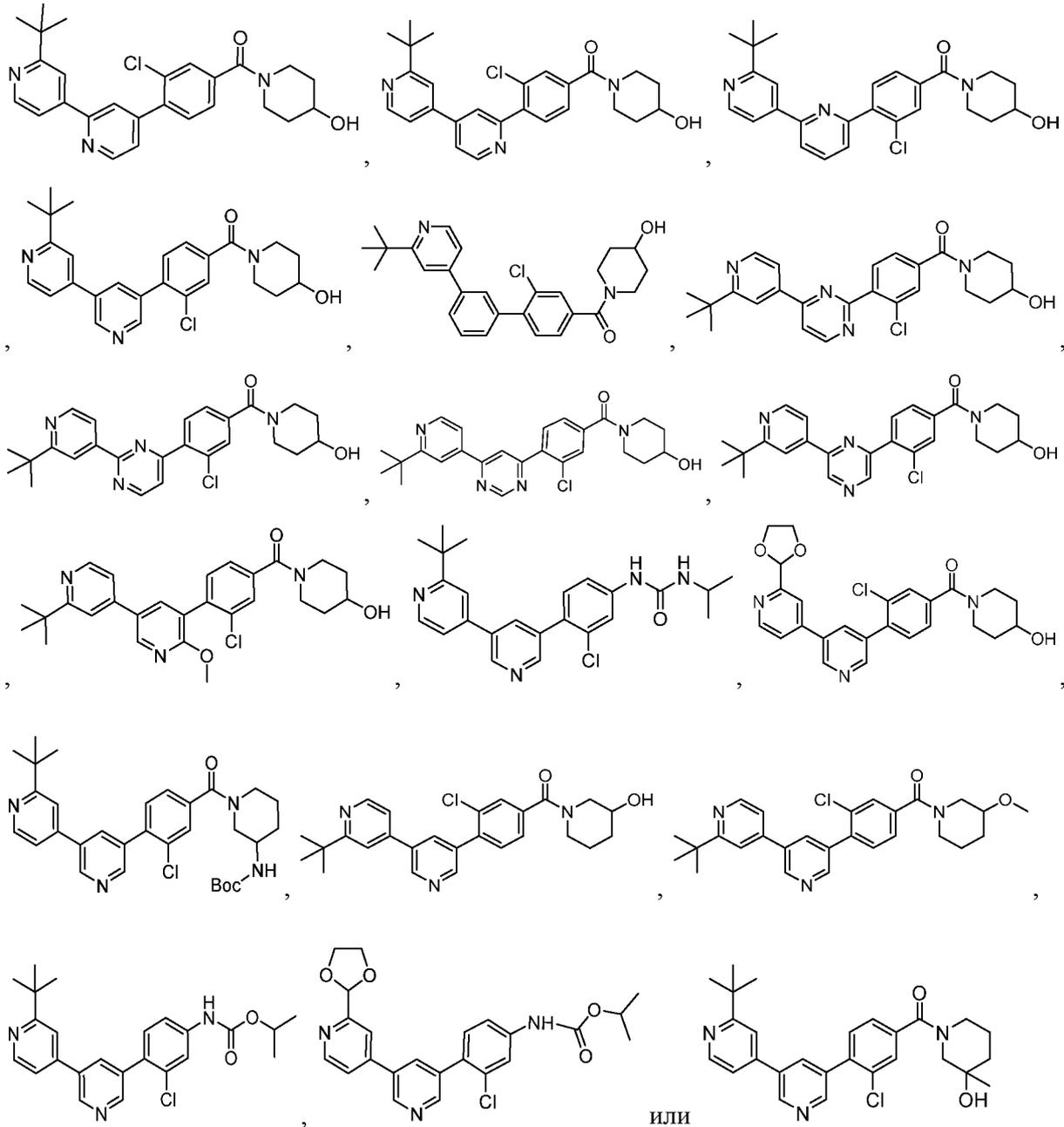
[0146] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (Z-B) или (Z-Bi) представляет собой





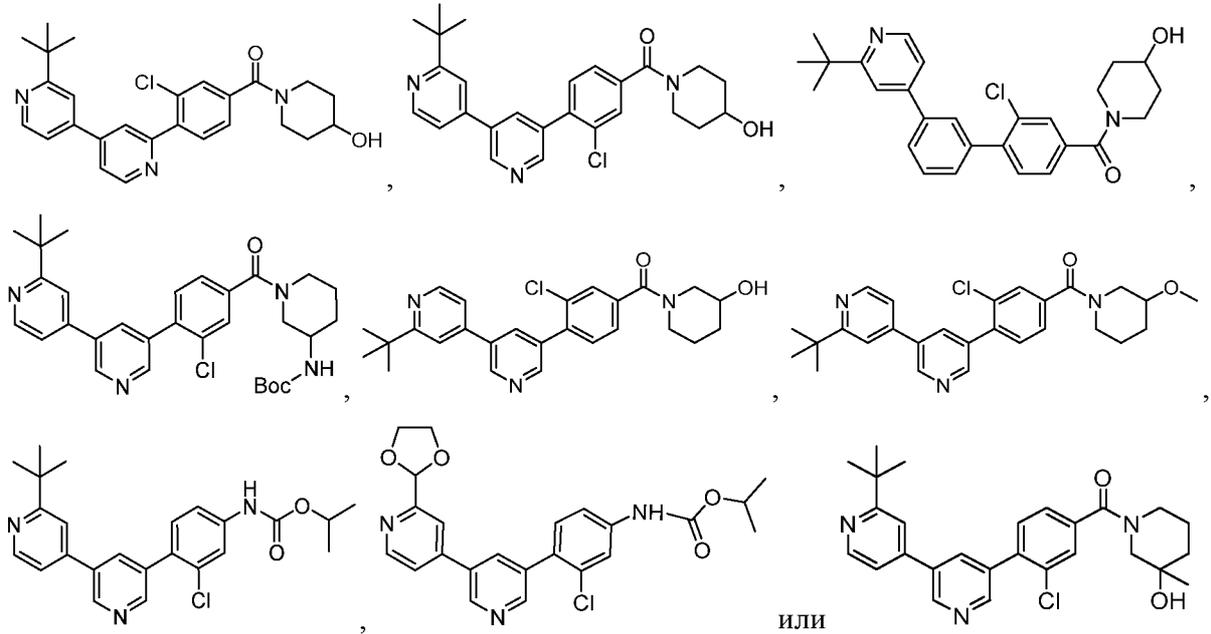


[0147] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai) представляет собой:



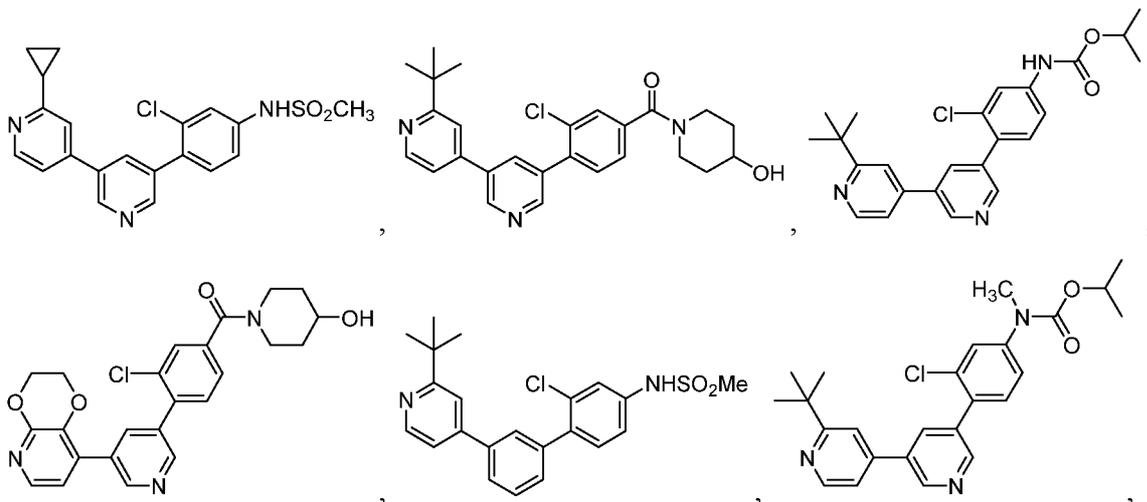
или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

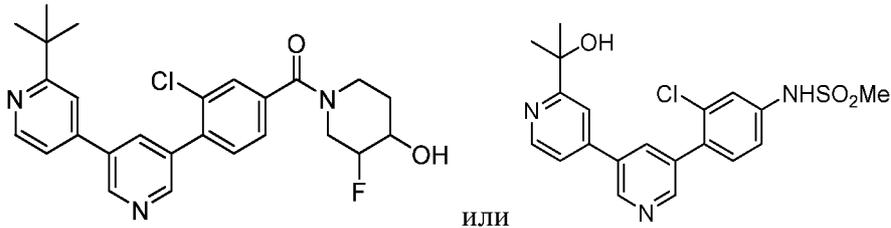
[0148] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai) представляет собой:



или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

[0149] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai) представляет собой:



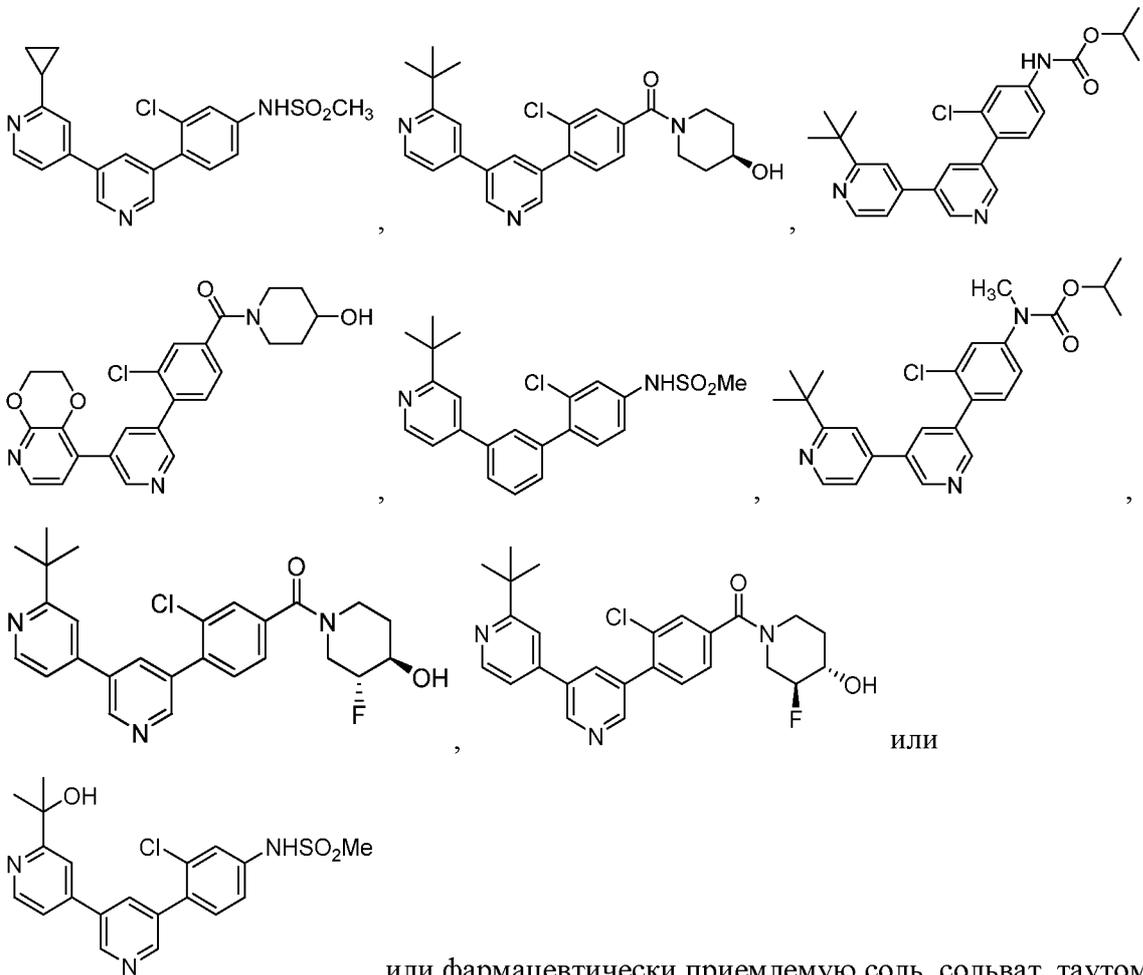


или

или фармацевтически

приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных.

[0150] В дополнительных вариантах осуществления, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai) представляет собой:



или

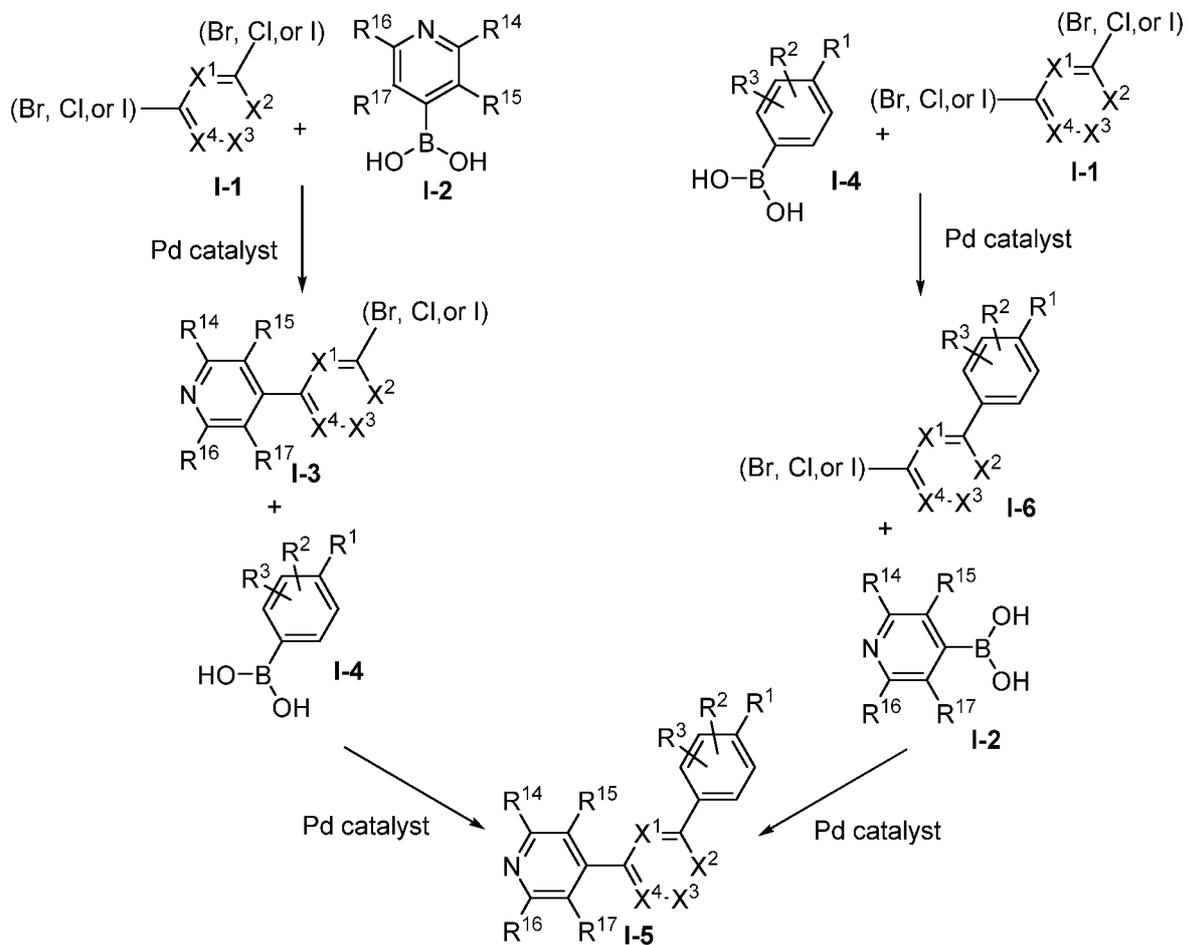
или фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеперечисленных

[0151] Дополнительно изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие любое из соединений, раскрытых в настоящем изобретении, такое как

соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0152] Соединения, раскрытые настоящим изобретением, такие как соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, могут быть получены, например, с помощью путей реакции, изображенных на Общих Схемах 1-III.

Общая Схема Реакции I

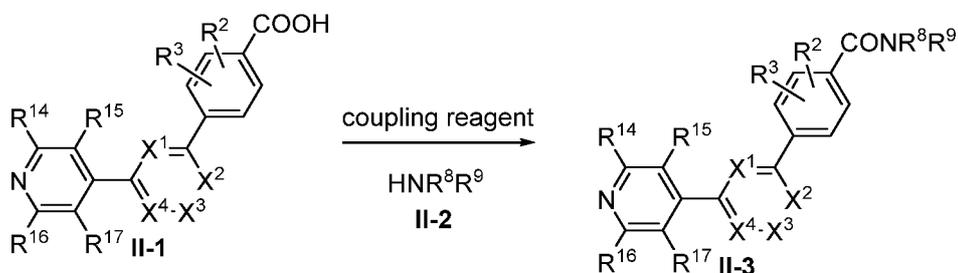


[0153] Общая Схема Реакции I обеспечивает два пути получения соединения I-5, которое является примером соединения Формулы (X), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, как описано в настоящем изобретении. В одном

пути соединение **I-1** сцепляется с соединением **I-2** в присутствии палладиевого катализатора и основания с образованием соединения **I-3**. Подходящие палладиевые катализаторы могут включать в себя, например, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0), а подходящие основания могут включать в себя, например, водный карбонат натрия или карбонат калия. На следующей стадии соединение **I-3** взаимодействует с соединением **I-4** в присутствии реагента для реакций сочетания и основания. Подходящие реагенты для реакций сочетания могут включать в себя бис(ди-*трет*-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин) дихлорпалладий (II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) или тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0). Подходящие основания могут включать в себя водный карбонат натрия или карбонат калия. Любая из двух реакций связывания может быть проведена с использованием растворителя, например, диоксана или диметоксиэтана. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, реакции проводят при температуре от 60°C до 120°C, в течение от 8 ч до 24 ч. Во втором пути, представленном на Общей Схеме Реакции I, соединение **I-4** сцепляется с соединением **I-1** с образованием соединения **I-6**, которое затем сцепляется с соединением **I-2** с образованием соединения **I-5**. Подобные реагенты для реакций сочетания и условия могут быть использованы как было описано ранее для первого пути.

[0154] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп и изомер, где R¹ представляет собой -C(O)NR⁸R⁹ могут быть получены в соответствии с Общей Схемой Реакции II.

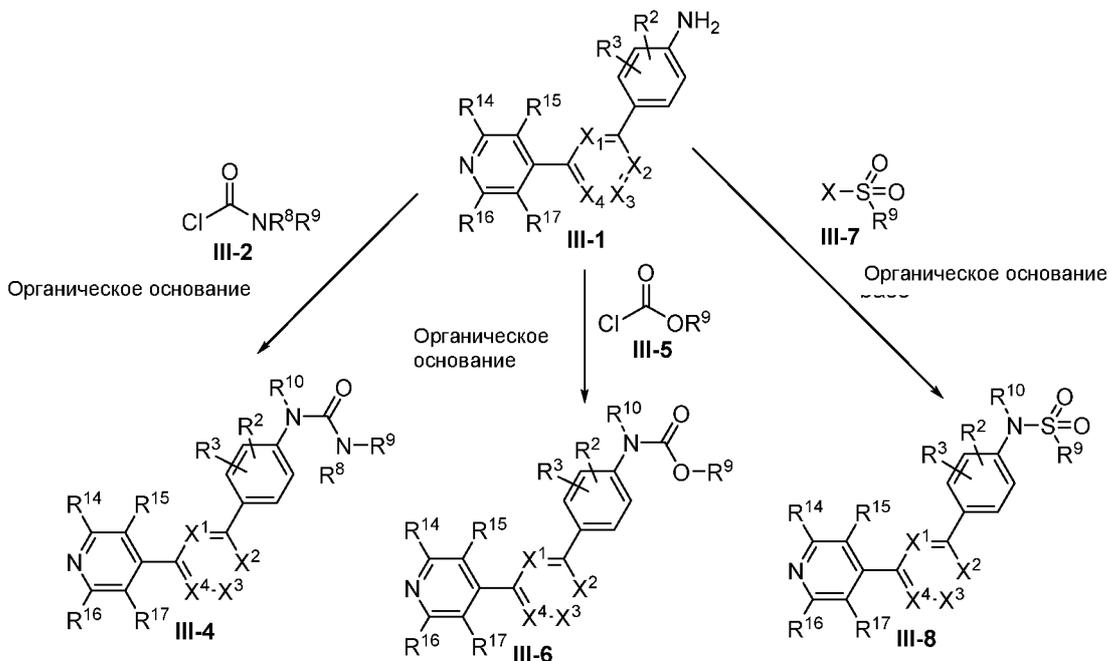
Общая Схема Реакции II



[0155] В Общей Схеме Реакции II соединение II-1 объединяют с амином II-2 в присутствии реагента для реакции сочетания, например, HATU ((1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат)) или EDC (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид). Также может быть добавлено основание DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, реакцию проводили в диполярном апротонном растворителе, таком как DMF или диоксан, и ее можно было проводить, например, при комнатной температуре до полного завершения реакции, например в течение от 8 ч до 48 ч. Соединение II-1 может быть получено как описано выше в Общей Схеме Реакции I, где R¹ представляет собой -COOH.

[0156] В других вариантах осуществления настоящего изобретения, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai), или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп и изомер, где R¹ представляет собой -NR¹⁰C(O)R⁹, -NR¹⁰SO₂R⁹, -NR¹⁰C(O)NR⁸R⁹ или -NR¹⁰C(O)OR⁹ могут быть получены как показано на Общей Схеме Реакции III:

Общая Схема Реакции III



[0157] Соединение **III-4** может быть получено, например, реакцией соединения **III-1** с карбамоилхлоридным соединением **III-2** в присутствии органического основания, такого как диизопропилэтиламин или триэтиламин. Реакцию можно проводить в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре в течение от 4 ч до 24 ч. В альтернативном варианте, соединение **III-4** может быть получено путем взаимодействия соединения **III-1** с фенилхлорформиатом в дихлорметане в присутствии триэтиламина в течение приблизительно 16 ч при комнатной температуре, а затем обработкой полученного фенилкарбамата амином HNR^8R^9 в тетрагидрофуране при 0°C до комнатной температуры в течение от 4ч до 24 ч. Соединение **III-6** могло быть получено, например, путем взаимодействия соединения **III-1** с соединением хлорформиата **III-5** в присутствии органического основания, такого как диизопропилэтиламин или триэтиламин. Реакцию можно было проводить в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре в течение от 4 ч до 24 ч. Соединение **III-8** могло быть получено, например, путем взаимодействия соединения **III-1** с сульфонилгалогенидным соединением **III-7**, где X представляет собой хлор или фтор. Эта реакция может быть проведена в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, и в растворителе, таком как пиридин, в течение от 4 ч до 24 ч при комнатной температуре. Соединение **III-1** может быть получено, например, как описано выше в Общей Схеме Реакции I, где R^1 представляет собой $-\text{NH}_2$.

[0158] Синтез соединений, описанных в настоящем изобретении, в некоторых вариантах осуществления, могут быть осуществлены способами, аналогичными тем, которые описаны в схемах синтеза выше или конкретных примерах ниже.

[0159] Переменные X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , R^{15} , R^{16} и R^{17} в соединениях Общих Схем Реакций I-III представляют собой как описано в настоящем изобретении для Формулы (X), Формулы (Z) и Формулы (I). Хотя Общие Схемы Реакций I-III изображают получение соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (I), (I-A) или (I-Ai) или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, соединений Формулы (X-B), (X-Bi), (Z-B), (Z-Bi), (I-B) или (I-Bi) или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, могут также в некоторых вариантах осуществления быть получены согласно аналогичным схемам

реакций. Реагенты, растворители, связующие вещества, катализаторы и другие соединения, используемые для получения соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, в соответствии с Общими Схемами Реакций I-III или другим путем могут быть коммерчески доступны, могут быть получены с помощью органических химических методов.

II. Способы применения Соединений Формулы (X) и Фармацевтических Композиций, Содержащих Соединения Формулы (X)

[0160] Изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем изобретении, таких как соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, или фармацевтических композиций, содержащих любой из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель. К ним относятся способы ингибирования компонента SREBP пути, таких как SREBP или SCAP; и способы лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, расстройство опосредовано SREBP или SCAP.

[0161] Термины "лечить," "лечить" или "лечение" относится к любым признакам успеха в улучшении травмы, заболевания, расстройства, патологии или состояния, включая любые объективные и субъективные параметры, такие как уменьшение боли; ремиссия; уменьшение симптомов или деля травму, заболевания, расстройство, патологию или состояние переносимыми для субъекта; замедление или остановка скорости дегенерации, ухудшения или развития; замедление прогрессирование травмы, заболевания, расстройства, патологии или состояния; сделать конечную точку дегенерации менее изнурительной; улучшение физического или психического здоровья субъекта; или облегчение или регресс травмы, заболевания, расстройства, патологии или состояния. Лечение симптомов, включая ослабление симптомов, может быть основано на объективных или субъективных параметрах, которые могут включать результаты физического обследования, психоневрологического обследования и/или психиатрической

оценки. Определенные способы и применения, раскрытые в настоящем изобретении, могут лечить рак, например, уменьшая заболеваемость раком, вызывая ремиссию рака, замедляя скорость роста раковых клеток, замедляя скорость распространения раковых клеток, уменьшая метастазирования или уменьшая рост метастатических опухолей, уменьшения размера одной или нескольких опухолей, уменьшения количества одной или нескольких опухолей или любые их комбинации.

[0162] Описанные в настоящем изобретении варианты осуществления способов лечения также следует рассматривать как применимые для использования соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер для лечения расстройств; и использование соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер для ингибирования SREBP или ингибирования протеолитической активации SREBP; и другие применения соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, как описано в настоящем изобретении; и применение соединений Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер при изготовлении лекарственных средств.

A. Ингибирование SREBP или SCAP

[0163] Настоящее изобретение относится к применению и способам ингибирования компонента SREBP пути, такого как SREBP или SCAP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, ингибируется комбинация SREBP и SCAP. Такие способы могут включать в себя взаимодействие SREBP с соединением Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером, или фармацевтической композицией, содержащей любой из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель. Такие применения и

способы могут также включать в себя взаимодействие SCAP с соединением Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером, или фармацевтической композицией, содержащей любой из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0164] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для ингибирования компонента SREBP пути. В других вариантах осуществления настоящего изобретения, фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый наполнитель и соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления, количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера по отношению к массе тела субъекта составляет от приблизительно от 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно about 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят субъекту, нуждающемуся в этом, для ингибирования компонента SREBP пути. В других вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят как фармацевтическую композицию, как описано в настоящем изобретении.

[0165] Компонент SREBP пути, который ингибируется с помощью способов и применений, описанных в настоящем изобретении, может быть SREBP или SCAP. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, ингибируется SREBP.

SREBP может быть, например, SREBP-1 (такой как SREBP-1a или SREBP-1c) или SREBP-2. В других вариантах осуществления, ингибируются два или три из SREBP-1a, SREBP-1c и SREBP-2. В некоторых вариантах осуществления, компонент представляет собой SREBP-1. В других вариантах осуществления, SREBP представляет собой SREBP-1a. В некоторых вариантах осуществления изобретения, компонент представляет собой SREBP-1c. В дополнительных вариантах осуществления, SREBP представляет собой SREBP-2. В других вариантах осуществления, компонент SREBP пути представляет собой SCAP. В других вариантах осуществления, ингибируются оба SREBP и SCAP. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибируются два или три из SREBP-1a, SREBP-1c и SREBP-2, и ингибируется SCAP.

[0166] Ингибирование компонента SREBP пути, такого как SREBP или SCAP, может включать в себя частичное ингибирование или полное ингибирование. Частичное ингибирование может включать снижение активности компонента SREBP пути до уровня, который еще поддается обнаружению. Полное ингибирование может включать в себя прекращение всей активности компонента SREBP пути (например, прекращение активности SREBP или SCAP), или снижение активности компонента SREBP пути до уровня ниже обнаружения. Ингибирование компонента SREBP пути может быть измерено напрямую или косвенно с применением любых известных из уровня техники способов.

[0167] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, ингибирование компонента SREBP пути измеряли напрямую, например, путем измерения продукта реакции, катализируемой компонентом SREBP пути. Ингибирование SREBP активации (например, с помощью ингибирования SCAP) может в некоторых вариантах осуществления быть продемонстрировано с помощью вестерн-блоттинга и количественной оценки уровней полноразмерных и расщепленных белков SREBP-1 и/или SREBP-2 из клеточной линии (такой как линия клеток печени) или первичных клеток (таких как первичные гепатоциты мыши, крысы или человека).

[0168] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, ингибирование компонента SREBP пути измеряют косвенно, например, с помощью измерения уровня экспрессии одного или нескольких генов, которые регулируются SREBP. Ингибирование

компонента SREBP пути, такого как SREBP или SCAP, может снижать экспрессию одного или нескольких генов, которые регулируются SREBP, например SREBP-1 (такого как SREBP-1a или SREBP-1c) или SREBP-2. SCAP играет роль в активации SREBPs, таким образом, ингибирование активности SCAP может снизить экспрессию одного или нескольких генов, регулируемых SREBP. Ингибирование SREBP пути может также быть определено путем оценки уровней генной транскрипции одного или нескольких генов-мишеней SREBP-1 и/или SREBP-2, таких как один или несколько ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, ИДИ1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA или ACACB. Уровни транскрипции могут быть оценены, например, путем транскриптомного анализа, включая, но не ограничиваясь ими, q-PCR. Снижение одного, двух, трех, четырех, пяти или более из этих генов может указывать на ингибирование активации SREBP. Эту оценку экспрессии эндогенного гена SREBP можно оценивать в клеточных линиях (таких как клеточные линии печени) или первичных клетках (таких как первичные гепатоциты мыши, крысы или человека). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, оценивали уровни транскрипции гена PCSK9 или PNPLA3 или их комбинации.

[0169] Таким образом, настоящее изобретение относится к применению и способам снижения экспрессии одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, ИДИ1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA и ACACB, включая взаимодействие SREBP или SCAP с соединением Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа и изомера. В некоторых вариантах осуществления изобретения, снижена PCSK9. В других вариантах осуществления изобретения, снижена экспрессия PNPLA3. В дополнительных вариантах осуществления изобретения, снижена экспрессия обоих PCSK9 и PNPLA3. В других вариантах осуществления изобретения, взаимодействие с одним или несколькими SREBP, например, SREBP-1 (таким как SREBP-1a или SREBP-1c) или SREBP-2, или любой их комбинации. В других вариантах осуществления изобретения, взаимодействие с SCAP. В

дополнительных вариантах осуществления изобретения, взаимодействие с одним или несколькими SREBP-1a, SREBP-1c, SREBP-2 и SCAP. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибирование компонента SREBP пути может лечить расстройство, опосредованное SREBP, такие как расстройства, описанные в настоящем изобретении. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, экспрессия одного или нескольких генов, как описано выше, снижается у субъекта, который в этом нуждается.

[0170] Другой способ косвенного обнаружение ингибирования SREBP пути может включать в себя: бессывороточная линия клеток печени (HepG2), экспрессирующая люциферазу под контролем LSS-промотора для индукции активации SREBP и снижения экспрессии люциферазы. Клетки могут затем быть обработаны соединением, таким как соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером. После обработки, снижение активности люциферазы отражает ингибирование активации SREBP, и нецитотоксичность соединения можно оценить по высвобождению LDH.

В. Лечение расстройства

[0171] В других аспектах осуществления настоящее изобретение относится к применению и методам лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающее введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применению и способам лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающегося в этом, фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (X-A) или его

фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (X-Ai) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (X-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В дополнительных вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (X-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Z-A) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Z-Ai) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Z-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В дополнительных вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (Z-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-A) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В других вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-Ai) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-B) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В дополнительных вариантах осуществления, соединение представляет собой соединение Формулы (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер. В некоторых вариантах осуществления, расстройство опосредовано SREBP.

[0172] В применениях и способах лечения, описанные в настоящем изобретении, можно использовать соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; или фармацевтическую композицию, содержащую соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I),

(I-A), (I-B), (I-Ai) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер и фармацевтически приемлемый наполнитель.

1. Метаболическое расстройство

[0173] В некоторых вариантах осуществления, расстройство представляет собой метаболическое расстройство, такое как расстройство, которое влияет на метаболизм липидов, метаболизм холестерина или метаболизм инсулина. В некоторых вариантах осуществления, расстройство связано с метаболизмом липидов, метаболизмом холестерина или метаболизмом инсулина, например, заболеванием печени в результате накопления жира в печени или сердечно-сосудистым заболеванием.

[0174] В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, расстройство представляет собой заболевание печени, такое как хроническое заболевание печени. В некоторых вариантах осуществления, заболевание печени опосредуется компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP. В некоторых вариантах осуществления, заболевание печени опосредуется SREBP. В некоторых вариантах осуществления, заболевание печени опосредуется нижестоящим геном-мишенью SREBP, таким как PNPLA-3. В других вариантах осуществления, заболевание печени опосредуется SCAP. Таким образом, в некоторых аспектах изобретение относится к применению и способам лечения заболеваний печени у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель. Хроническое заболевание печени может быть, например, первичной алкогольной болезнью печени, неалкогольной жировой болезнью печени (NAFLD) или жировым гепатозом (NASH). В некоторых вариантах осуществления изобретения, заболевание печени представляет собой ожирение печени, воспаление печени или фиброз печени или их комбинация.

[0175] В некоторых вариантах осуществления изобретения, заболевание печени представляет собой неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD). NAFLD

представляет собой группу состояний, которая связана с накоплением жира в печени. Жировой гепатоз (NASH) является формой NAFLD, которая включает в себя воспаление печени. При NASH воспаление печени может привести к ее повреждению и рубцеванию, которые могут быть необратимыми, и это также может прогрессировать до цирроза и печеночной недостаточности. NAFLD и NASH ассоциированы с метаболическими расстройствами, такими как ожирение, дислипидемия, резистентность к инсулину и диабет 2 типа. Другие расстройства, связанные с NAFLD и NASH, включают в себя увеличение абдоминального жира и высокое кровяное давление. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, NASH опосредуется компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0176] В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применениям и способам лечения NASH у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель. Лечение NASH может включать снижение среднего содержания жира в печени, которое можно оценить, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI), магнитно-резонансной эластографии (MRE), ультразвука или компьютерной томографии (СТ); снижением активности печеночного фермента аланинаминотрансферазы (ALT); снижением активности печеночного фермента аспаратаминотрансферазы (ALT); уменьшением воспаления печени по гистологической оценке биопсии печени; уменьшением фиброза печени по гистологической оценке биопсии печени; снижением содержания жира в печени по гистологической оценке биопсии печени; или любая их комбинация. Лечение NASH можно оценивать с использованием шкалы активности NAFLD (NAS); или оценке стеатоза, активности и фиброза (SAF); или другие диагностические и/или оценочные показатели NASH (такие как FIB4 или ELF).

[0177] Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применения и способы лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство представляет собой

фиброз печени, связанный с NASH, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, фиброз печени опосредуется SREBP. Лечение фиброза печени может быть оценено, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI), магнитно-резонансной эластографии (MRE), ультразвука или компьютерной томографии (СТ); снижением активности печеночного фермента аланинаминотрансферазы (ALT); снижением активности печеночного фермента аспаратаминотрансферазы (ALT); уменьшением печеночного воспаления и/или фиброза печени, что оценивалось с помощью гистологической оценки биопсии печени; или любые их комбинация.

[0178] Кроме того, настоящее изобретение относится к применениям и способам лечения расстройств у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство представляет собой стеатоз печени, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления изобретения, стеатоз печени опосредуется SREBP. В некоторых вариантах осуществления изобретения, субъект может страдать от стеатоза печени, когда содержание жира в печени субъекта составляет 5% или больше. В некоторых вариантах осуществления изобретения, субъект, страдающий стеатозом печени, имеет NASH или фиброз печени, связанный с NASH. В некоторых вариантах осуществления изобретения, у субъекта, страдающего стеатозом печени, не диагностирован NASH или фиброз печени, связанный с NASH. Лечение стеатоза печени может быть оценено, например, с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI), магнитно-резонансной эластографии (MRE), ультразвука или компьютерной томографии (СТ); снижением активности печеночного фермента аланинаминотрансферазы (ALT); снижением активности печеночного аспаратаминотрансферазы (ALT); уменьшением воспаления печени по гистологической

оценке биопсии печени; снижение содержания жира в печени по гистологической оценке биопсии печени; или любые их комбинации.

[0179] В некоторых вариантах осуществления, изобретение относится к применениям и способам лечения заболеваний печени по настоящему изобретению, таких как способ лечения фиброза печени, стеатоза печени или NASH, где субъекту вводят от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера по отношению к массе тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, описанной в настоящем изобретении.

[0180] Другие метаболические расстройства, которые можно лечить с соединениями и фармацевтическими композициями, описанными в настоящем изобретении, могут включать в себя, например, резистентность к инсулину, гипергликемию, сахарный диабет, дислипидемию, адипозопатию, ожирение и метаболический синдром. В некоторых вариантах осуществления изобретения, метаболическое расстройство опосредуется генетическим фактором. В других вариантах осуществления изобретения, метаболические расстройства опосредуются одним или несколькими факторами окружающей среды, такими как диета, богатая жирами, или диета, богатая сахаром, или их комбинация. В некоторых вариантах осуществления, метаболические расстройства опосредуются SREBP. В некоторых вариантах осуществления, сахарный диабет представляет собой диабет I типа. В других вариантах осуществления, сахарный диабет представляет собой диабет II типа.

[0181] Настоящее изобретение относится к применениям и способам лечения диабета у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Диабет (также известный как сахарный диабет) относится к заболеванию или состоянию, которое обычно характеризуется метаболическими дефектами в производстве и усвоению глюкозы, что приводит к неспособности поддерживать соответствующий уровень сахара в крови в организме. В некоторых вариантах осуществления, диабет представляет собой диабет II типа, который характеризуется резистентностью к инсулину, при которой инсулин теряет способность проявлять свои биологические эффекты в широком диапазоне концентраций. В некоторых вариантах осуществления, диабет опосредуется компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0182] Кроме того, настоящее изобретение относится к применениям и способам лечения резистентности к инсулину у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый наполнитель. Было выдвинуто предположение, что резистентность к инсулину объединяет кластеризацию гипертонии, непереносимость глюкозы, гиперинсулинемию, повышения уровня триглицеридов, снижение холестерина HDL и центральное и общее ожирение. “Метаболический синдром” относится к аналогичной группе состояний, которая может включать в себя абдоминальное ожирение, гипертонию, высокий уровень сахара в крови, высокие уровни триглицеридов в крови, (например повышенные триглицериды в сыворотке крови натошак) и низкие уровни HDL, что связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и/или диабетом II типа. Кроме того, настоящее изобретение относится к применениям или способам лечения метаболического синдрома у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi),

(Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеперечисленного, и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, метаболический синдром или резистентность к инсулину опосредуются компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0183] В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к применениям и способа лечения резистентности к инсулину, гипергликемия, сахарного диабета, ожирения или метаболического синдрома, субъекту вводят от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер по отношению к массе тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, приблизительно от 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления изобретения, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении.

[0184] В других вариантах осуществления изобретения, метаболическое расстройство представляет собой дислипидемию. Таким образом, в других аспектах, настоящее изобретение относится к применениям и способам лечения дислипидемии у субъекта, нуждающегося в этом, включающим введение субъекту, нуждающегося в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтическую композицию, содержащую любой из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель. Дислипидемия

относится к аномальным уровням в плазме крови одного или нескольких липидов или одного или нескольких липопротеинов или любых их комбинаций. Дислипидемия может включать пониженные или повышенные уровни одного или нескольких липидов и/или одного или нескольких липопротеинов или комбинацию пониженных и повышенных уровней (например, повышенные уровни одного типа липидов и пониженные уровни другого типа липопротеинов). Дислипидемия может включать, но не ограничиваются ими, повышенный уровень холестерина липопротеинов (LDL), повышенный уровень аполипопротеина В, повышенный уровень триглицеридов (TGs), повышенный уровень липопротеинов, повышенный уровень аполипопротеина А, пониженный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL) или пониженный уровень аполипопротеина А1, или любой их комбинации. Дислипидемия, такая как аномальный уровень холестерина или аномальный уровень TG, связана с повышенным риском сосудистых заболеваний (таких как сердечный приступ или инсульт), атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. В некоторых вариантах осуществления применения или способов, дислипидемия представляет собой гиперлипидемию. Гиперлипидемия относится к присутствию аномально повышенного уровня липидов в крови и может включать (1) гиперхолестеринемию (повышенный уровень холестерина); (2) гипертриглицеридемию (повышенный уровень триглицеридов); (3) комбинированная гиперлипидемия (комбинация гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии). Дислипидемия может возникать в результате сочетания генетической предрасположенности, диеты и может быть связана с избыточным весом, диабетом или метаболическим синдромом. Нарушение липидов также могут возникать в результате приема определенных лекарственных средств (например тех, которые используются в схемах против отторжения у людей, перенесших трансплантацию органов или тканей). В некоторых вариантах осуществления, дислипидемия, такая как гиперлипидемия, опосредована компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP. Таким образом, в некоторых аспектах настоящее изобретение обеспечивает применение и способы снижения уровней холестерина, модуляции метаболизма холестерина, модуляции катаболизма холестерина, модуляции абсорбции холестерина с пищей, реверсирования транспорта холестерина или снижения уровня триглицеридов у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X),

(X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтической композиции, содержащей любой из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0185] В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению применения и способов лечения дислипидемии, таким как снижение уровня холестерина, модуляция метаболизма холестерина, модуляция катаболизма холестерина, модуляции абсорбции холестерина с пищей, реверсирования транспорта холестерина или снижения уровня триглицеридов у субъекта, нуждающегося в этом, субъекту вводили от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-B), (Z-Ai), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, по отношению к массе тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления по настоящему изобретению применения и способов лечения дислипидемии, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении.

[0186] В других аспектах осуществления по настоящему изобретению применения и способов лечения адипозопатии у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающегося в этом, соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтическую композицию, содержащую любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления, адипозопатия связана с

метаболическим синдромом. В некоторых вариантах осуществления, адипозопатия опосредована компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0187] В других аспектах осуществления по настоящему изобретению применения и способов лечения камней в желчном пузыре у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтическую композицию, содержащую любое из вышеуказанных и фармацевтически приемлемый наполнитель. Камни в желчном пузыре могут быть связаны с воспалением желчного пузыря, воспалением поджелудочной железы или воспалением печени. В некоторых вариантах осуществления, камни в желчном пузыре представляют холестериновые желчные камни, которые могут образовываться, когда желчь содержит высокую концентрацию холестерина и недостаточное количество желчных солей. В некоторых вариантах осуществления, камни в желчном пузыре, которые могут включать холестериновую желчекаменную болезнь, опосредуются компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0188] В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой панкреатит. В других вариантах осуществления, расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или ксантому. В дополнительных вариантах осуществления, расстройство представляет собой атеросклероз, заболевание коронарной артерии, стенокардию, заболевание сонной артерии, инсульт или церебральный артериосклероз. В других вариантах осуществления, любые из вышеуказанных расстройств опосредованы компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0189] В других аспектах осуществления по настоящему изобретению применения и способов лечения желчные камни, панкреатит, эндотоксический шок, системное воспаление, ксантома, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, заболевание сонной артерии, инсульт или церебральный артериосклероз, субъекту вводят от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi)

или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера по отношению к массе тела субъекта. В некоторых вариантах осуществления, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B), или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В некоторых вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении.

[0190] В некоторых вариантах осуществления любого из вышеперечисленных вариантов осуществления, субъект страдает от избыточного веса, ожирения, резистентности к инсулину, находится в преддиабетическом состоянии или страдает от диабета II типа. В других вариантах осуществления любое из предыдущих вариантов осуществления, субъект страдает от NASH.

2. Гиперпролиферативные расстройства

[0191] В некоторых вариантах осуществления, расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство. Таким образом, в некоторых аспектах по настоящему изобретению применения и способы лечения пролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера; или фармацевтической композиции любого из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0192] Как описано выше, метаболизм жирных кислот, холестерина и триглицеридов может играть роль в гиперпролиферативном расстройстве, таком как рак. Часто во время трансформации незлокачественных клеток в раковые клетки, метаболизм смещается с катаболических процесс на анаболические. В зависимости от типа опухоли, опухолевые

клетки могут синтезировать до 95% насыщенных монокислот. Некоторые виды рака демонстрируют повышенный синтез жирных кислот и других липидов (таких как холестерин) и стероидов (таких как андрогены). Повышенная экспрессия синтазы жирных кислот (FAS) может индуцировать прогрессирование фазы S в раковых клетках, и ингибирование экспрессии FAS может снижать рост клеток и вызывать апоптоз. Таким образом, компоненты SREBP пути могут играть роль в гиперпролиферативном заболевании.

[0193] Гиперпролиферативные расстройства, которые представляют собой расстройства, связанные с некоторой степенью аномальной пролиферации клеток, могут быть доброкачественные или злокачественные. Доброкачественные гиперпролиферативные расстройства могут включать в себя предраковые заболевания.

[0194] В некоторых вариантах осуществления использования и способов по настоящему изобретению, расстройство представляет собой доброкачественное гиперпролиферативное расстройство. В некоторых вариантах осуществления, доброкачественное гиперпролиферативное расстройство опосредуется компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP. В других вариантах осуществления, расстройство представляет собой злокачественное гиперпролиферативное заболевание. В некоторых вариантах осуществления, злокачественное гиперпролиферативное заболевание опосредуется компонентом SREBP пути, таким как SREBP или SCAP.

[0195] В некоторых вариантах осуществления, гиперпролиферативное заболевание представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0196] В некоторых вариантах осуществления применения и способов лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, согласно изобретению, от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I),

(I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер по отношению к массе тела субъекта вводят субъекту, нуждающегося в этом. В других вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении.

III. Дозирование и Способы введения

[0197] Доза соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в соответствии с любым из описанных способов может варьироваться конкретное соединение или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер; способ введения; конкретное расстройство, которое лечат; и характеристики субъекта (такие как вес, пол и/или возраст). В других вариантах осуществления, количество соединения или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер составляет терапевтически эффективное количество.

[0198] Эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера по отношению к массе тела субъекта, может в некоторых вариантах осуществления изобретения составлять от приблизительно 0.01 мг/кг до приблизительно 100 мг/кг. В других вариантах осуществления, от приблизительно 0.7 мг до приблизительно 7 г в день, или от приблизительно 7 мг до приблизительно 350 мг в день, или от приблизительно 350 мг до приблизительно 1.75 г в день, или от приблизительно 1.75 до приблизительно 7 г в день соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера вводят субъекту, нуждающемуся в этом. В других вариантах осуществления, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер вводят в виде фармацевтической композиции, как описано в настоящем изобретении.

[0199] Любое из применений и способов по настоящему изобретению может включать введение субъекту, нуждающегося в этом, фармацевтической композиции, которая

содержит эффективное количество соединения по настоящему изобретению, таких как соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или соответствующее количество его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0200] Соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер по настоящему изобретению или фармацевтическая композиция, содержащая любой из них и фармацевтически приемлемый наполнитель по настоящему изобретению, могут быть введены субъекту любым подходящим путем, включающий, например, внутривенный, внутримышечный, подкожный, пероральный или трансдермальный пути.

[0201] В некоторых аспектах, изобретение относится к способу лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, путем парентерального введения субъекту, нуждающегося в этом, эффективного количества соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi), или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера по настоящему изобретению или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество любого из вышеперечисленных и фармацевтически приемлемый наполнитель. В некоторых вариантах осуществления, расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство. В некоторых вариантах осуществления, гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак В других вариантах осуществления, расстройство представляет собой стеатоз печени. В некоторых вариантах осуществления, расстройство представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления, путь введения представляет собой внутривенный, внутриартериальный, внутримышечный или подкожный. В других вариантах осуществления, путь введения представляет собой трансдермальный.

[0202] В некоторых аспектах, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-

B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, и фармацевтически приемлемый наполнитель для применения в лечении расстройства по настоящему изобретению. В некоторых вариантах осуществления, расстройство предотвращается или задерживается развитие. В некоторых вариантах осуществления изобретения, расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство. В некоторых вариантах осуществления, гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак. В некоторых вариантах осуществления, расстройство представляет собой стеатоз печени. В других вариантах осуществления, расстройство представляет собой NASH. В некоторых вариантах осуществления, композиция содержит фармацевтическую композицию, которая присутствует в одной или нескольких единичных лекарственных формах, например, одной, двух, трех, четырех или более единичных лекарственных формах.

IV. Наборы

[0203] Изобретение также относится к готовым изделиям, содержащим соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, или фармацевтическую композицию, содержащую их или однократные дозы, содержащие любые из них, как описано в настоящем изобретении, в подходящей упаковке для применения в способах по настоящему изобретению. Подходящая упаковка может включать, например, флаконы, сосуды, ампулы, бутылки, банки, гибкую упаковку и тому подобное. Готовое изделие может быть стерилизованным и/или запечатанным набором.

[0204] Кроме того, изобретение относится к наборам, содержащим соединение Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер фармацевтическую композицию, содержащую их и фармацевтически приемлемый наполнитель. Наборы могут быть использованы для применения и способов, описанных настоящим изобретением. В некоторых вариантах осуществления, наборы дополнительно содержат инструкции по применению. Наборы могут быть использованы для любого одного или нескольких применений, описанных в настоящем изобретении, и,

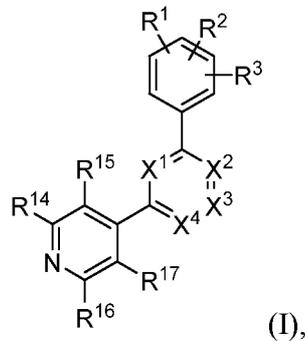
соответственно, могут содержать инструкции по лечению гиперпролиферативного расстройства (такого как рак), стеатоз печени или NASH. Набор может содержать один или несколько контейнеров. Каждый компонент (если имеется более одного компонента) может быть упакован в отдельные контейнеры или некоторые компоненты могут быть объединены в один контейнер, если перекрестная реактивность и срок хранения позволяют.

[0205] Наборы могут быть в единичной лекарственной форме, не расфасованной упаковке (*например*, многодозовая упаковка) или сублингвальных доз. Например, могут быть предоставлены наборы, которые содержат достаточные дозы соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, как описано в изобретении и/или второе фармацевтически активное соединение, полезное для расстройства, подробно описанного в изобретении, для обеспечения эффективного лечения субъекта в течение длительного периода, такого как одна неделя, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 8 недель, 3 месяцев, 4 месяца, 5 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев или больше. Наборы могут также включать несколько стандартных доз соединения Формулы (X), (X-A), (X-Ai), (X-B), (X-Bi), (Z), (Z-A), (Z-Ai), (Z-B), (Z-Bi), (I), (I-A), (I-Ai), (I-B) или (I-Bi) или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и инструкции по применению и должны быть упакованы в количествах, достаточных для хранения и использования в аптеках (*например*, больничная аптека или рецептурная аптека).

[0206] Наборы могут дополнительно включать инструкции, обычно письменные инструкции, хотя электронные носители информации (*например*, магнитная дискета или оптический диск), содержащие инструкции, также приемлемы, относящиеся к использованию компонентов в применениях и способах, описанных настоящим изобретением. Инструкции, включенные в набор, могут содержать информацию о компонентах и их введении индивидууму.

ПРОНУМЕРОВАННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0207] Вариант I-1. Соединение Формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, -

$NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$
или $-NR^{10}C(O)OR^9$,

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил,

(C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил,

гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил,

гетероарил и гетероарил-алкил независимо являются

незамещенными или замещенными одной или несколькими заменами,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, -

OR^{19} , $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$, $-NR^{19}C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$,

$-S(O)_2NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_nR^{20}$, $-C(O)OR^{19}$ и $-C(O)R^{20}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_4 представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-10}) алкинила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}C(O)R^{23}$, $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{24}$, $-S(O)_{n_6}R^{24}$, $-C(O)OR^{23}$ и $-C(O)R^{24}$,

где каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из

вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_6 представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n_7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ или $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 могут не все быть N;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкил, соединенный с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных

фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2;

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо

являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкенил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n_1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n_1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

(C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо является незамещенный или замещенный от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n_2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый n_1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

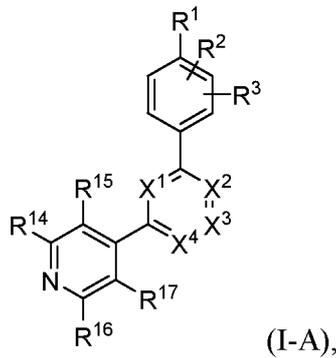
где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

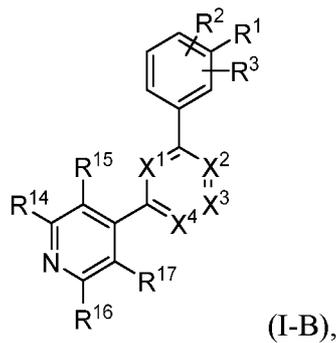
каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

[0208] Вариант I-2. Соединение Формулы I-1, где соединение представляет собой соединение Формулы (I-A):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (I).

[0209] Вариант I-3. Соединение Варианта I-1, где соединение представляет собой соединение Формулы(I-B):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (I).

[0210] Вариант I-4. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{17} представляет собой водород.

[0211] Вариант I-5. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-4 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$ или $-NR^{10}S(O)_2R^9$.

[0212] Вариант I-6. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-5 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$.

[0213] Вариант I-7. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-5 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$.

[0214] Вариант I-8. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-5 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$.

[0215] Вариант I-9. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-8 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{10} представляет собой водород.

[0216] Вариант I-10. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-5 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или незамещенный гетероциклоалкил.

[0217] Вариант I-11. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-5 или I-10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенным или незамещенный пиперидил.

[0218] Вариант I-12. Соединение по Варианту I-11 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где пиперидил является замещенным от одной до трех замен, независимо выбранных из группы, состоящей из $-OR^{23}$, (C_{1-10}) алкил и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$.

[0219] Вариант I-13. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-12 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой галоген.

[0220] Вариант I-14. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-13 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один из X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 представляют собой N.

[0221] Вариант I-15. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-13 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X^1 , X^2 , и X^4 представляют собой CR^4 , а X^3 представляет собой N.

[0222] Вариант I-16. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-13 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два из X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 представляют собой N.

[0223] Вариант I-17. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-13 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 .

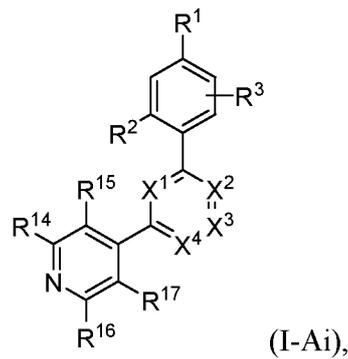
[0224] Вариант I-18. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-17 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водород, галогена, циано, (C_{1-10}) алкил, и $-OR^{27}$.

[0225] Вариант I-19. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-18 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, где алкил или гетероциклоалкил является незамещенным или незамещенный от 1 до 3 замен, выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, $-C(O)OR^7$ и $-OR^5$.

[0226] Вариант I-20. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-16, I-18 или I-19, где по меньше мере один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, и соседний кольцевой атом углерода присоединен к R^4 , где R^4 независимо представляет собой водород, фтор, циано, (C_{1-10}) алкил или $-OR^{27}$.

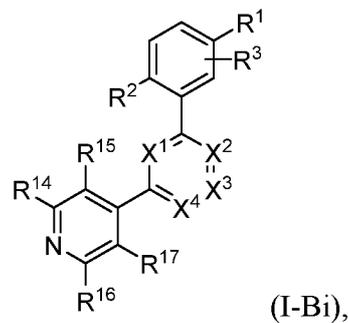
[0227] Вариант I-21. Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-20 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R³ представляет собой водород.

[0228] Вариант I-22. Соединение по любому из Вариантов от I-1, I-2 или I-4 до I-21, где соединение представляет собой соединение Формулы(I-Ai):



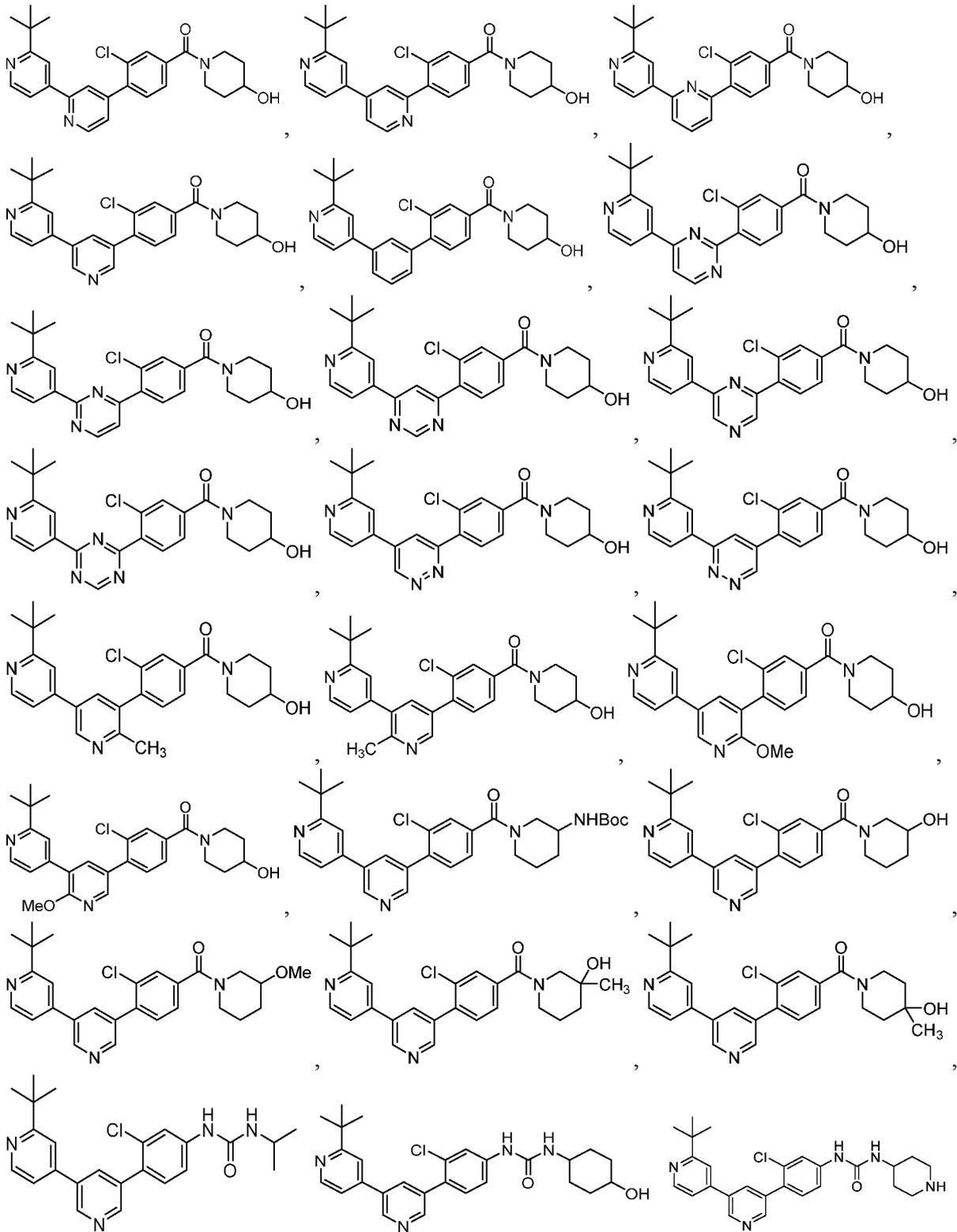
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹, R², R³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, X¹, X², X³ и X⁴ определены для Формулы (I).

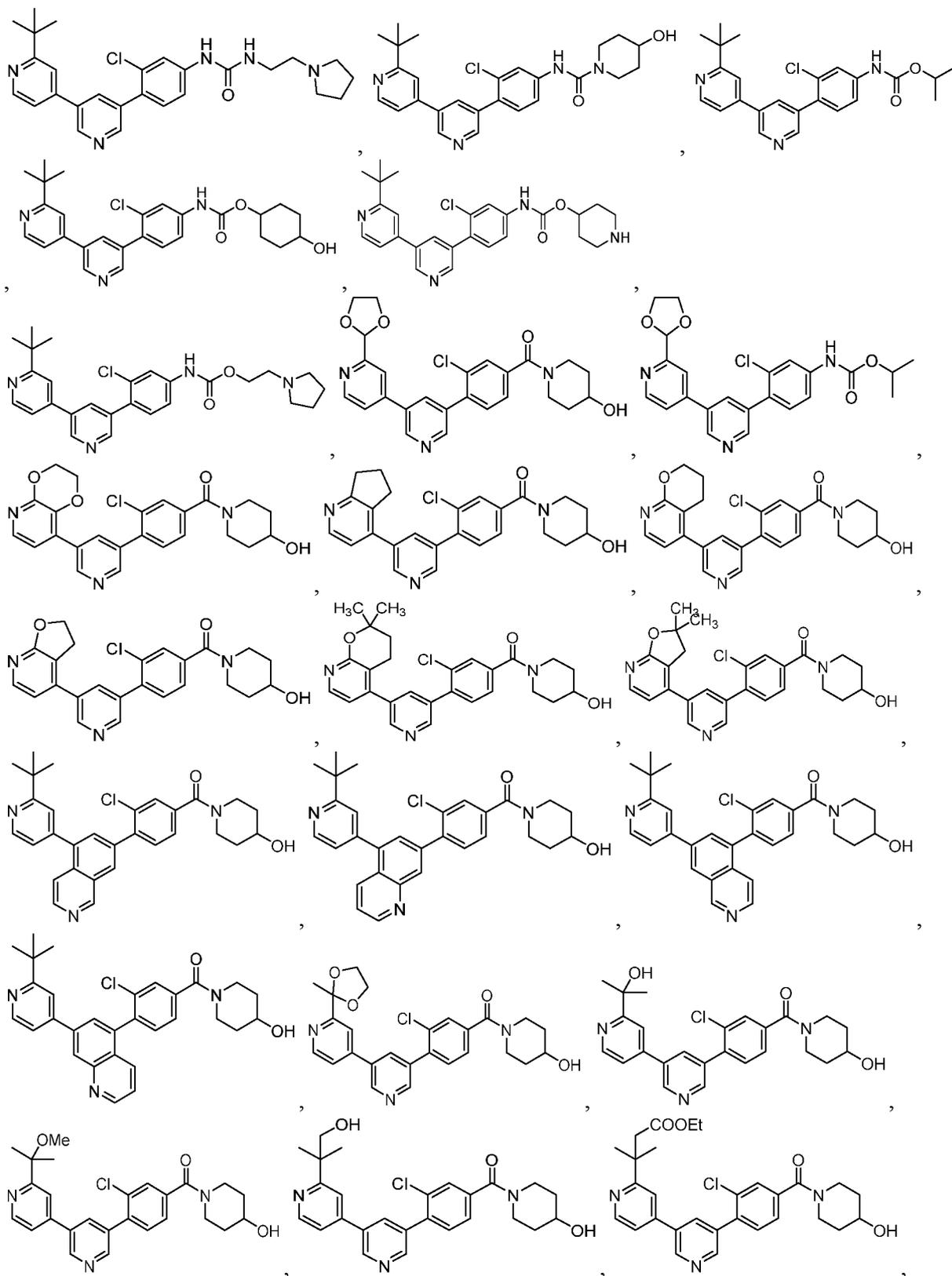
[0229] Вариант I-23. Соединение по любому из Вариантов I-1 или I-3 to I-21, где соединение представляет собой соединение Формулы(I-Bi):

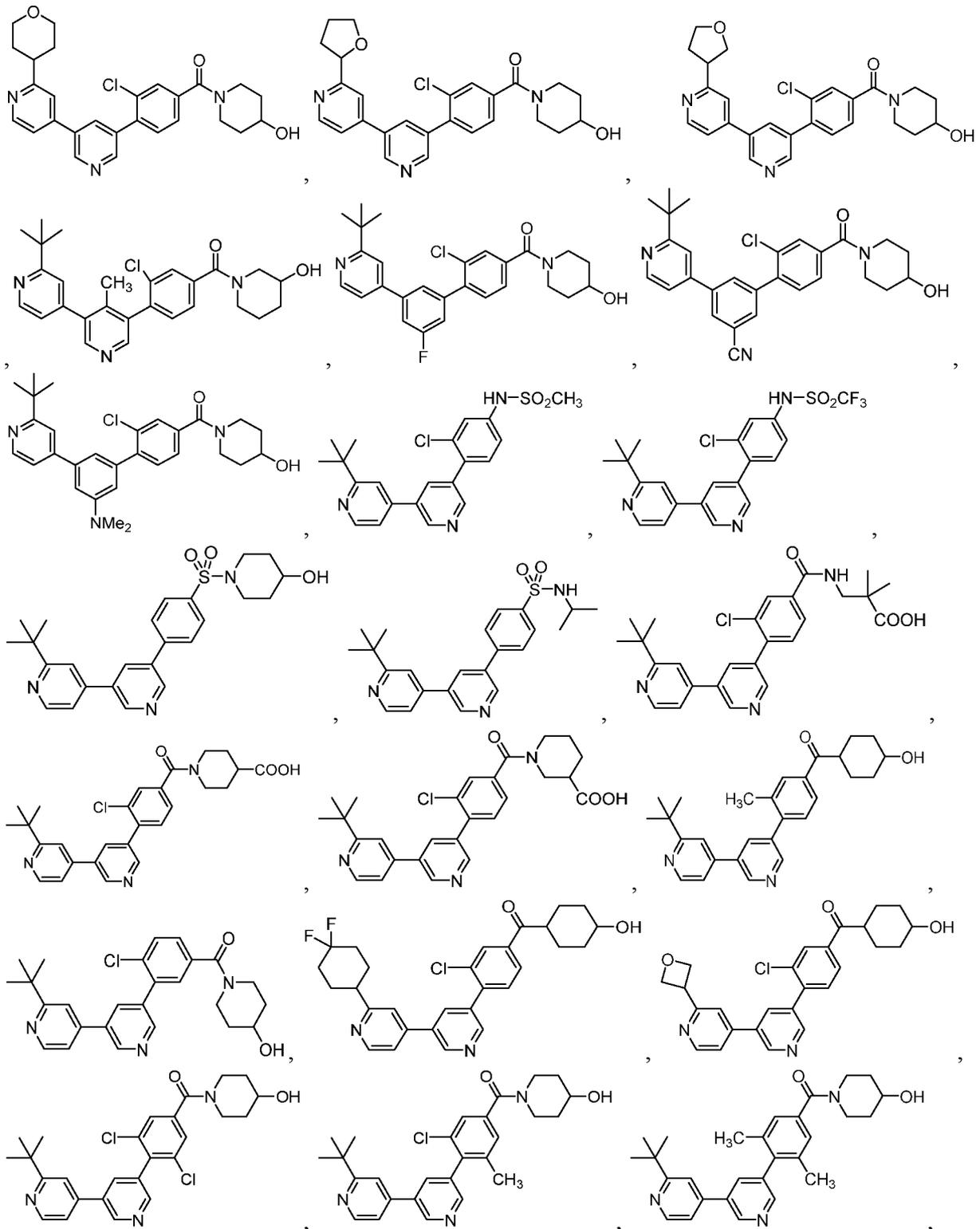


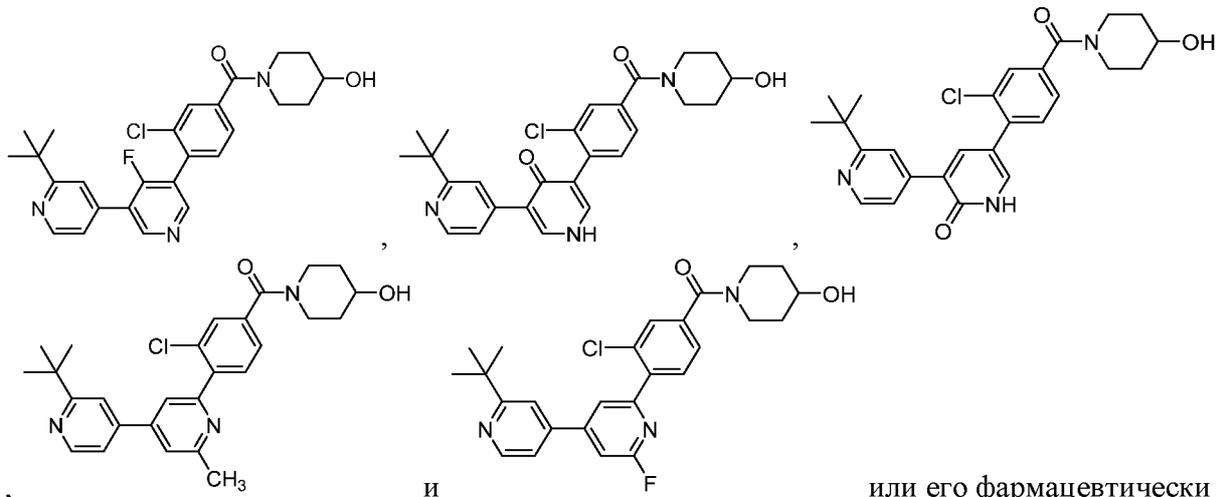
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹, R², R³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, X¹, X², X³ и X⁴ определены для Формулы (I).

[0230] Вариант I-24. Соединение по любому из Вариантов от I-1, I-2, I-4 до I-7 или от I-9 до I-22, выбраны из группы, состоящей из:









или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера любого из вышеуказанных .

[0231] Вариант I-25. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение по любому из Вариантов от I-1 до I-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0232] Вариант I-26. Способ ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие SREBP или взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от I-1 до I-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер или фармацевтической композицией по Варианту I-25.

[0233] Вариант I-27. Способ ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер или фармацевтической композицией по Варианту I-25.

[0234] Вариант I-28. Способ по Вариант I-26 или I-27, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0235] Вариант I-29. Способ по Вариант I-28, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0236] Вариант I-30. Способ по Вариант I-28, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0237] Вариант I-31. Способ по Вариант I-26 или I-27, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0238] Вариант I-32. Способ по любому из Вариантов от I-26 по I-31, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0239] Вариант I-33. Способ по любому из Вариантов от I-26 по I-32, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0240] Вариант I-34. Способ по любому из Вариантов от I-26 по I-33, где экспрессия одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, ИДИ1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA, и ACACB снижена после взаимодействия SREBP или SCAP с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией.

[0241] Вариант I-35. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из Вариантов от I-1 до I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25.

[0242] Вариант I-36. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредуется белком, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий введение субъекту эффективного количество соединения по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25.

[0243] Вариант I-37. Способ по Варианту I-35 или I-36, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатия или дислипидемия.

[0244] Вариант I-38. Способ по Варианту I-37, дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемия или повышенные уровни холестерина.

[0245] Вариант I-39. Способ по Варианту I-37, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинация.

[0246] Вариант I-40. Способ по Варианту I-35 или I-36, где расстройство представляет гиперпролиферативное расстройство.

[0247] Вариант I-41. Способ по Варианту I-40, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0248] Вариант I-42. Способ по Варианту I-41, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0249] Вариант I-43. Способ по Варианту I-35 или I-36, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0250] Вариант I-44. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0251] Вариант I-45. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования в ингибировании белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0252] Вариант I-46. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 to I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования в ингибировании протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0253] Вариант I-47. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования при лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредуется белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0254] Вариант I-48. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 по I-24 ил или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0255] Вариант I-49. Применение соединения любого из Вариантов от I-1 по I-24 ил или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для ингибирования белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP.

[0256] Вариант I-50. Применение соединения любого из Вариантов от I-45 по I-49, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0257] Вариант I-51. Способ по Варианту I-50, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0258] Вариант I-52. Способ по Варианту I-50, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0259] Вариант I-53. Применение по любому из Вариантов от I-45 по I-49, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0260] Вариант I-54. Применение по любому из Вариантов от I-44 по I-53, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0261] Вариант I-55. Применение по любому из Вариантов от I-44 по I-54, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0262] Вариант I-56. Применение соединения по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0263] Вариант I-57. Применение соединения по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0264] Вариант I-58. Применение по Варианту I-56 или 57, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатия или дислипидемия.

[0265] Вариант I-59. Применение по Варианту I-58, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенные уровни холестерина.

[0266] Вариант I-60. Применение по Варианту I-58, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинации.

[0267] Вариант I-61. Применение по Варианту I-56 или I-57, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

[0268] Вариант I-62. Применение по Варианту I-61, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0269] Вариант I-63. Применение по Варианту I-62, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0270] Вариант I-64. Применение по Варианту I-56 или I-57, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0271] Вариант I-65. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25.

[0272] Вариант I-66. Применение соединения по любому из вариантов по Вариантам от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

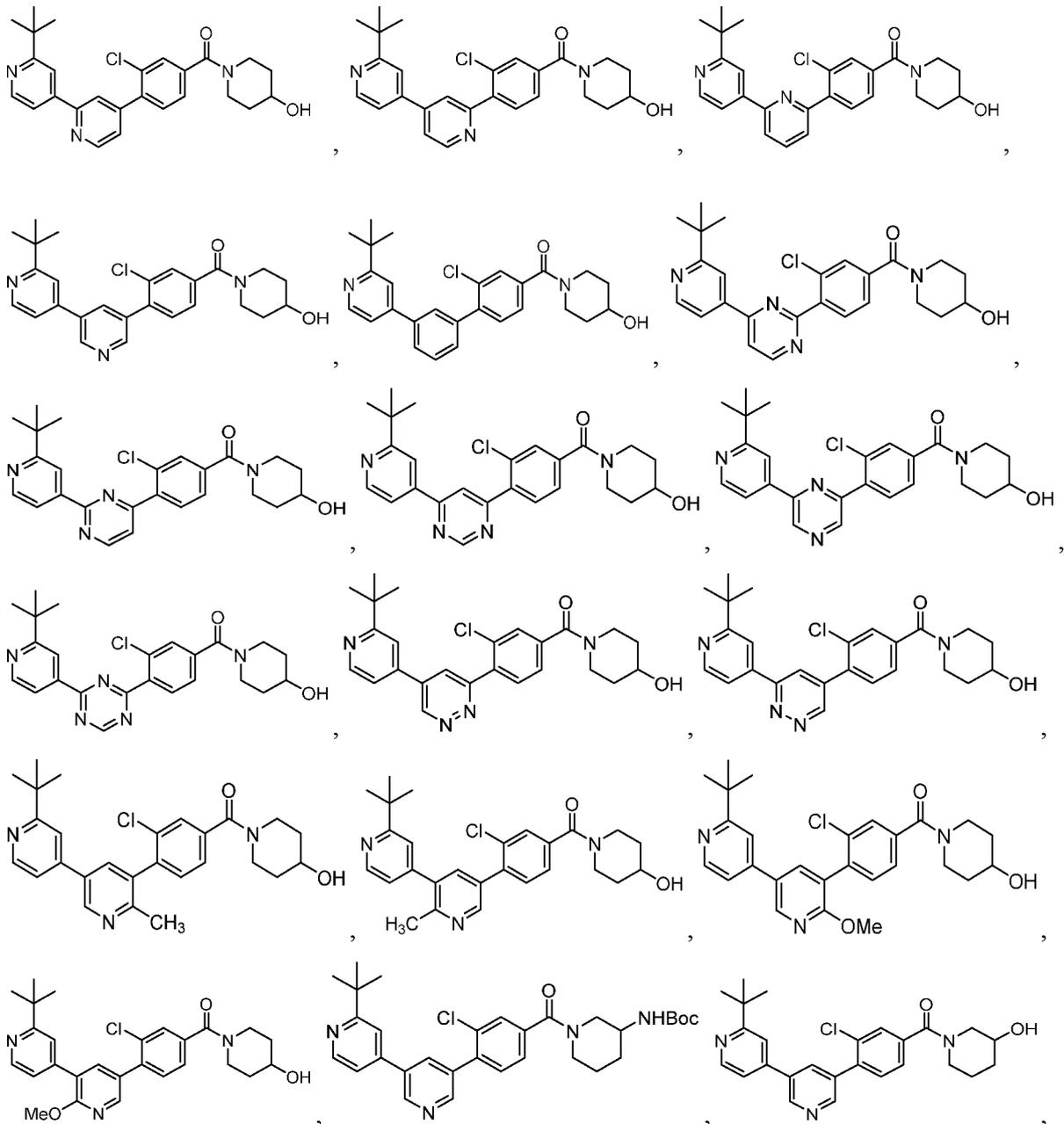
[0273] Вариант I-67. Применение соединения по любому из вариантов по Вариантам от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25 в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

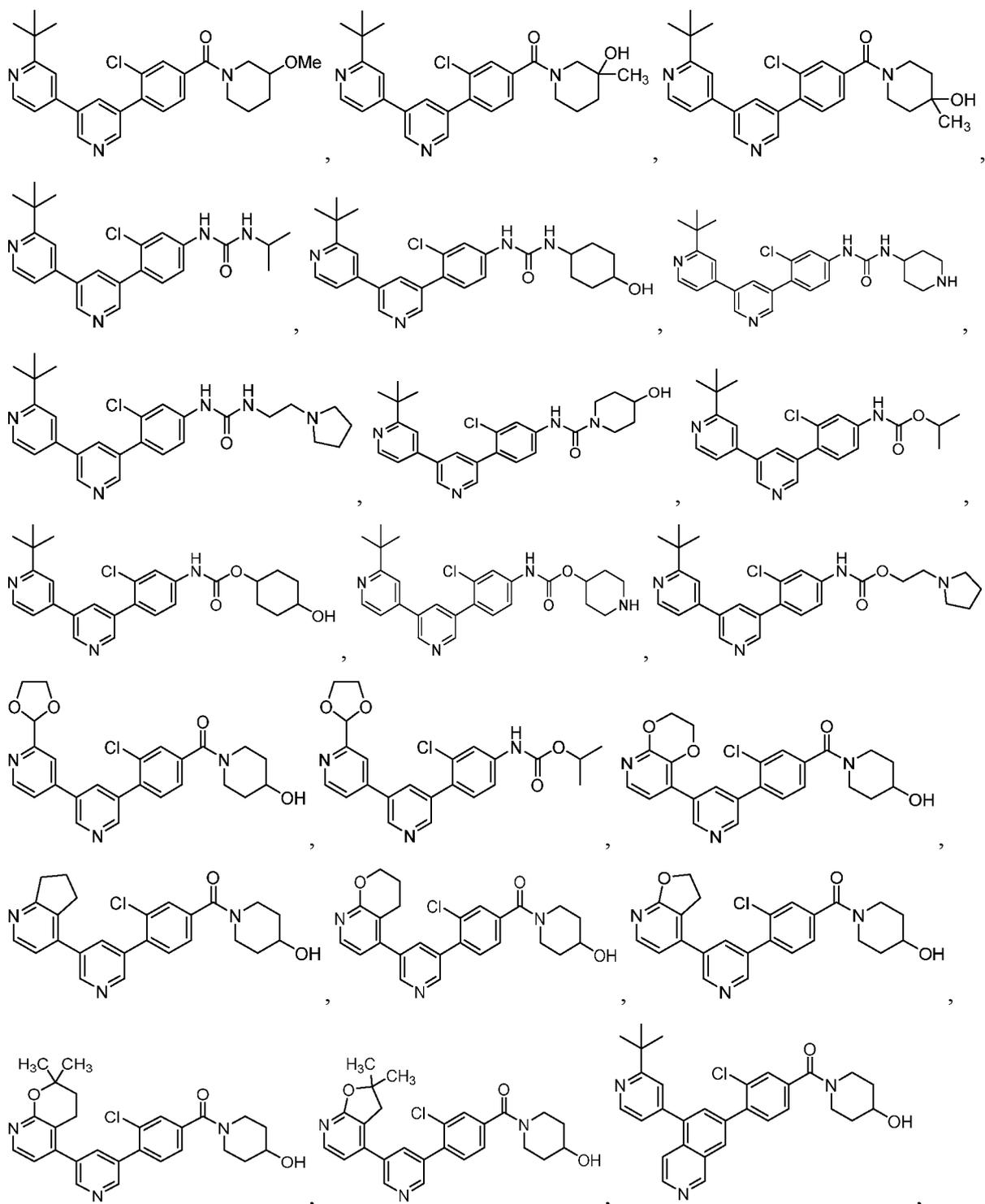
[0274] Вариант I-68. Способ лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по любому из Вариантов от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер или фармацевтической композиции по Варианту I-25.

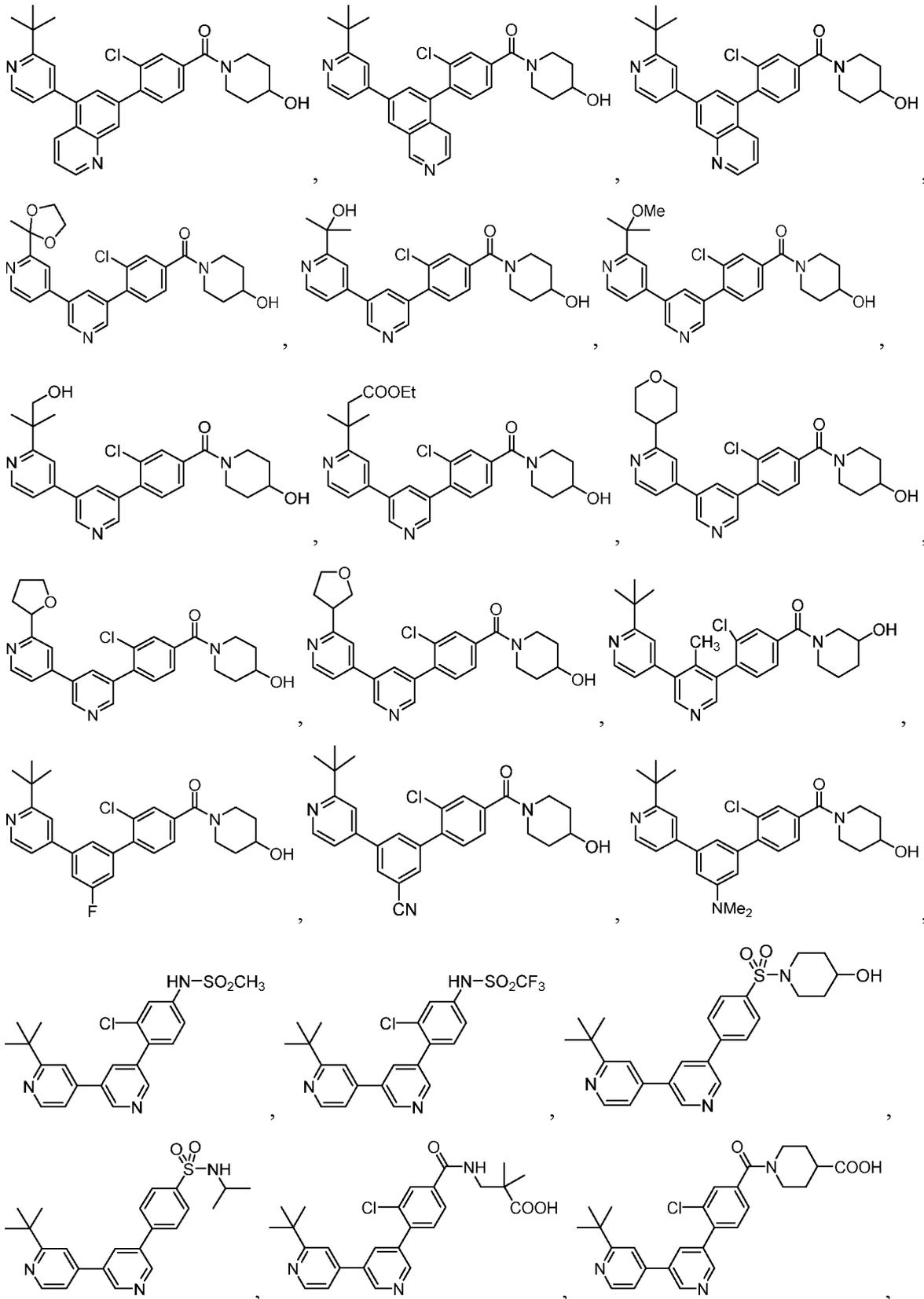
[0275] Вариант I-69. Применение соединения по любому из вариантов по Вариантам от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25, для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

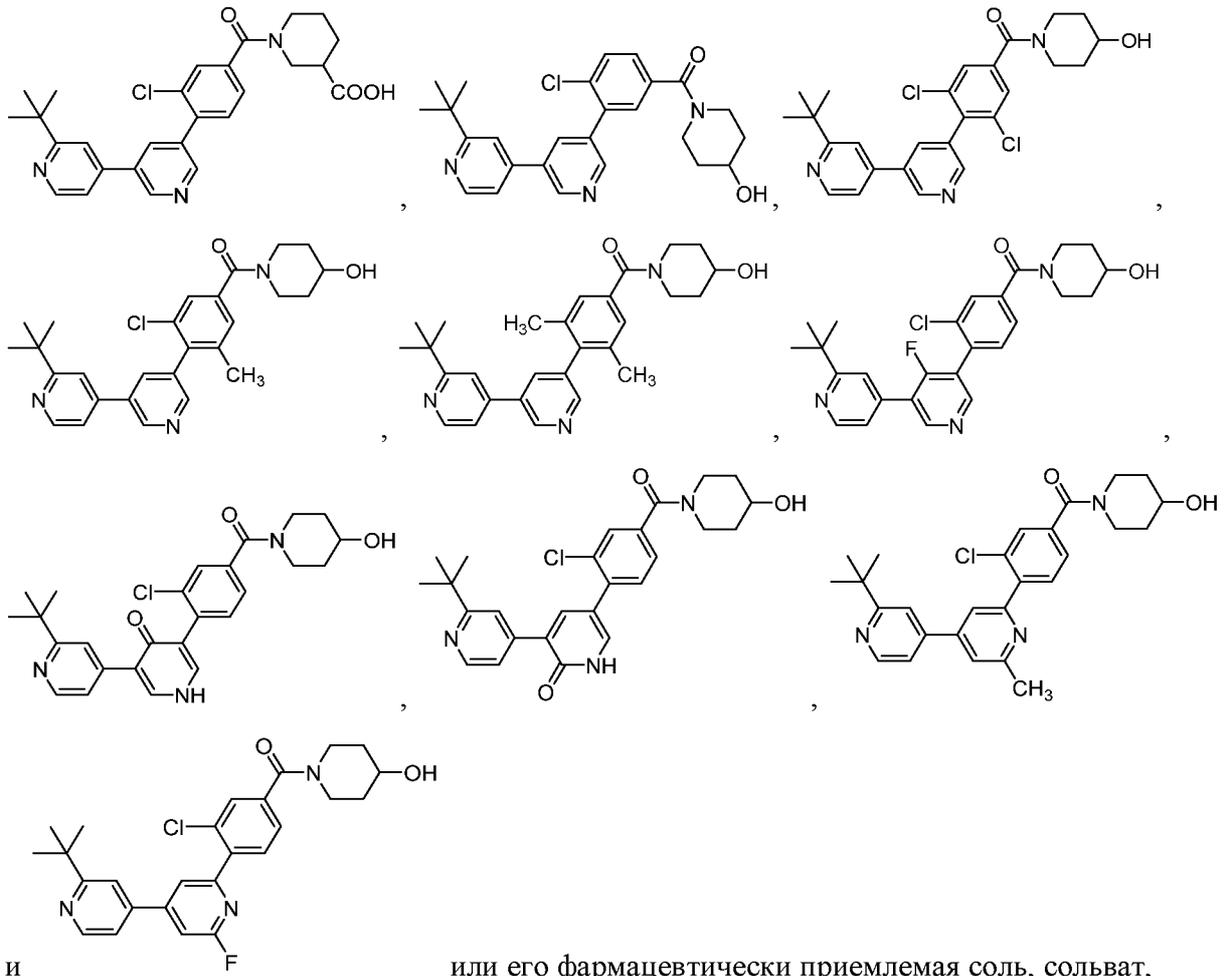
[0276] Вариант I-70. Применение соединения по любому из вариантов по Вариантам от I-1 по I-24 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту I-25 в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0277] Вариант I-71. Соединение по Варианту I-1, выбраны из группы, состоящей из:



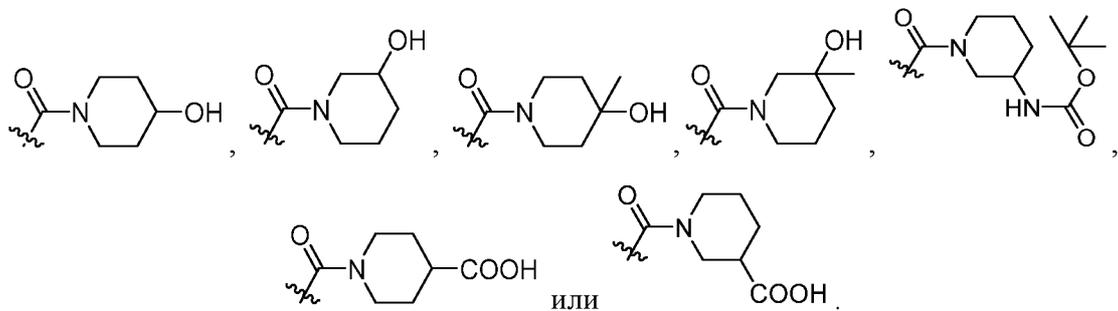




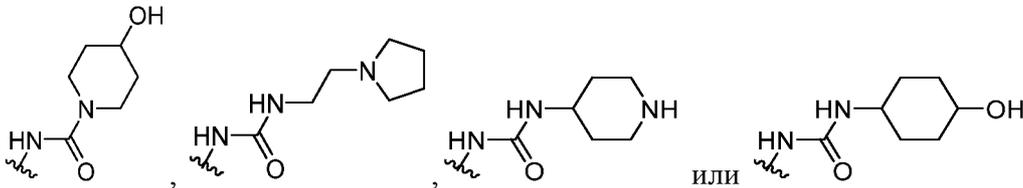


и или его фармацевтически приемлемая соль, сольват,
таутомер, изотоп или изомер.

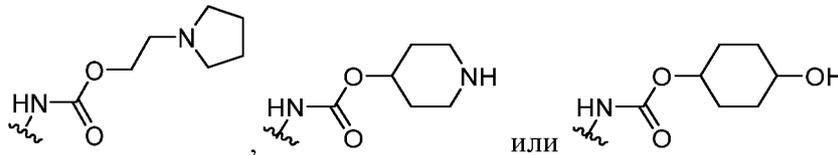
[0278] Вариант I-72. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3, I-22 или I-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹ представляет собой



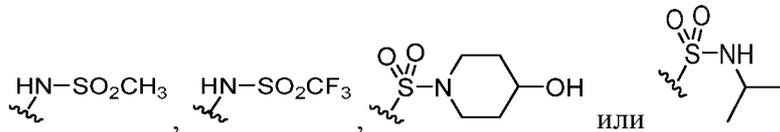
[0279] Вариант I-73. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3, I-22 или I-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹ представляет собой



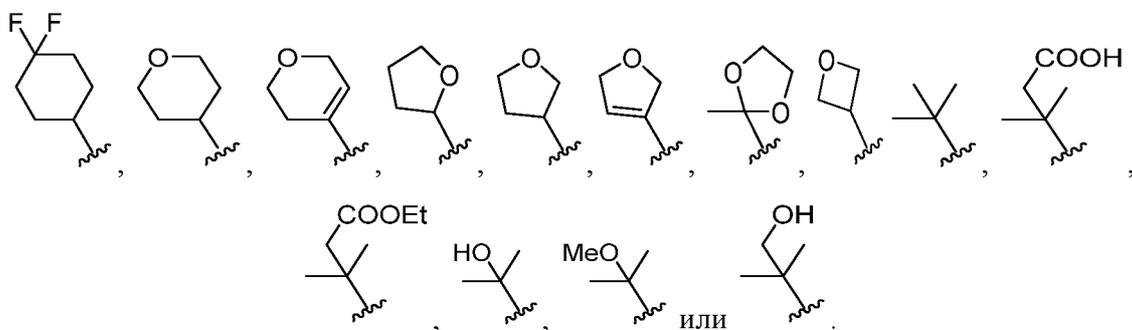
[0280] Вариант I-74. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3, I-22 или I-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹ представляет собой



[0281] Вариант I-75. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3, I-22 или I-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹ представляет собой

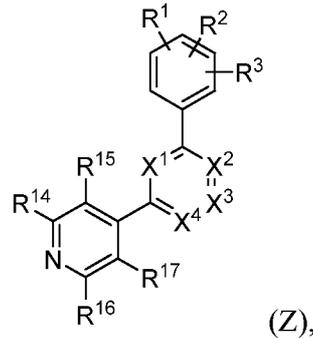


[0282] Вариант I-76. Соединение по любому из Вариантов от I-1 по I-3, I-22 или I-23 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ представляет собой



[0283] Вариант I-77. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из Вариантов от I-71 по I-76 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0284] Вариант II-1. Соединение Формулы (Z):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$;

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарил и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил, и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} независимо являются незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$,

$-\text{NR}^{19}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{19}\text{R}^{19}$, $-\text{NR}^{19}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{19}$, $-\text{S}(\text{O})_{n4}\text{R}^{20}$,
 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{19}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

$n4$ представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или незамещенный от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-10}) алкинила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, $-\text{OR}^{23}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$, $-\text{NR}^{23}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{23}$, $-\text{NR}^{23}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{24}$, $-\text{S}(\text{O})_{n6}\text{R}^{24}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{24}$,

где каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_6 представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n_7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ или $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CR^4 или N , где X^2 , X^3 и X^4 не все могут быть N ;

когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного с кольцевым атомом углерода,

гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

n представляет собой 0, 1 или 2; или

когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил in R^{15} или R^{17} если присутствует, независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкенил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

(C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил, из R^{14} или R^{16} независимо представляет собой незамещенным или незамещенный от 1 до 3 замен, независимо выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил

независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый n_1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

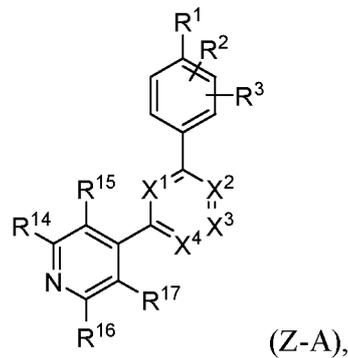
где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

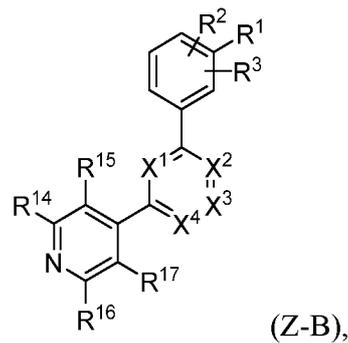
[0285] Вариант II-2. Соединение по Варианту II-1 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)OR^9$.

[0286] Вариант II-3. Соединение по Варианту II-1 или II-2, где соединение представляет собой соединение Формулы(Z-A):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для Формулы (Z).

[0287] Вариант II-4. Соединение по Варианту II-1 или II-2, где соединение представляет собой соединение Формулы(Z-B):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для Формулы (Z).

[0288] Вариант II-5. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-4 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{17} представляет собой водород.

[0289] Вариант II-6. Соединение по любому из Вариантов от II-1 или II-3 по II-5 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-C(O)R^{26}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$.

[0290] Вариант II-7. Соединение по любому из Вариантов от II-1 или II-3 по II-6 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)ИЛИ^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-C(O)R^{26}$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$.

[0291] Вариант II-8. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.

[0292] Вариант II-9. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$.

[0293] Вариант II-10. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$.

[0294] Вариант II-11. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-10 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{10} представляет собой водород.

[0295] Вариант II-12. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-11 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^8 представляет собой водород.

[0296] Вариант II-13. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-12 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил-алкил.

[0297] Вариант II-14. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $f R^8$ и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенным или незамещенный гетероциклоалкил.

[0298] Вариант II-15. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-7 или II-14 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенным или незамещенный пиперидил.

[0299] Вариант II-16. Соединение по Варианту II-15 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где пиперидил является замещенным от одной до трех замен независимо выбранных из группы, состоящей из $-OR^{23}$, (C_{1-10}) алкила, $-C(O)OR^{23}$ и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$.

[0300] Вариант II-17. Соединение по Варианту II-16 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{23} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил.

[0301] Вариант II-18. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-17 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой галоген или алкил.

[0302] Вариант II-19. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-18 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один из X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 представляет собой N.

[0303] Вариант II-20. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-18 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X^1 , X^2 , и X^4 представляют собой CR^4 , а X^3 представляет собой N.

[0304] Вариант II-21. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-18 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два из X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 представляют собой N.

[0305] Вариант II-22. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-18 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 .

[0306] Вариант II-23. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-22 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила и $-OR^{27}$.

[0307] Вариант II-24. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-22 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X^1 представляет собой CR^4 , где R^4 представляет собой водород, галоген или метил.

[0308] Вариант II-25. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, где алкил или гетероциклоалкил является незамещенным или незамещенный от одной до трех замен, выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, $-C(O)OR^7$, оксо и $-OR^5$.

[0309] Вариант II-26. Соединение по Варианту II-25 или а или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил незамещенным или незамещенный одной до трех замен, выбранных из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, галогена, $-C(O)OR^7$, оксо и $-OR^5$.

[0310] Вариант II-27. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-26 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{15} , R^{16} и R^{17} представляют собой водород.

[0311] Вариант II-28. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-24 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил.

[0312] Вариант II-29. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-19 или от II-25 по II-28, где по меньшей мере один из X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, и соседний кольцевой атом углерода присоединен к R^4 , где R^4 независимо представляет собой водород, фтор, циано, (C_{1-10}) алкил или $-OR^{27}$.

[0313] Вариант II-30. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-29 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^3 представляет собой водород.

[0314] Вариант II-31. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-29 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^3 представляет собой галоген или алкил.

[0315] Вариант II-32. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-31 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой галоген или алкил.

[0316] Вариант II-33. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-31 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой хлор.

[0317] Вариант II-34. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-33 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , R^{16} , R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} и R^{30} представляет собой гетероциклоалкил; или где R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены; или где два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{27} вместе с

атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; каждый гетероциклоалкил независимо представляет собой от 3- до 10-членный гетероциклоалкил.

[0318] Вариант II-35. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-34 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , R^{16} и R^{26} представляет собой гетероциклоалкил-алкил, каждый гетероциклоалкил-алкил независимо представляет собой (3-10 членный)гетероциклоалкил(C_{1-10})алкил.

[0319] Вариант II-36. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-35 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R^8 , R^9 , R^{10} , и R^{26} представляет собой гетероарил, каждый гетероарил независимо представляет собой от 5- до 10-членный гетероарил.

[0320] Вариант II-37. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-36 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} представляет собой гетероарил-алкил, каждый гетероарил-алкил независимо представляет собой (5-10 членный)гетероарил(C_{1-10})алкил.

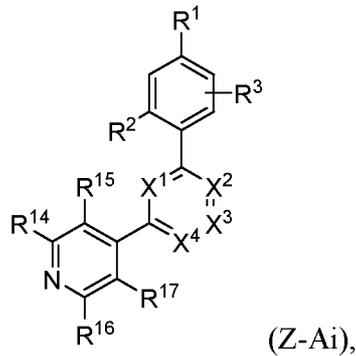
[0321] Вариант II-38. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R^4 на соседних атомах углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклил; или где R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил; каждый карбоциклил, независимо представляет собой (C_3 - C_8)карбоциклил.

[0322] Вариант II-39. Соединение по любому из Вариантов от II-1 до II-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R^4 на соседних атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или где R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; каждый гетероциклил независимо представляет собой от 4- до 8-членный гетероциклил.

[0323] Вариант II-40. Соединение по любому из Вариантов от II-1 до II-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} или R^{16}

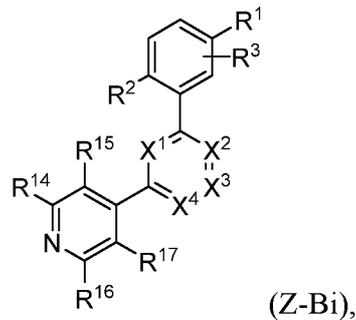
представляет собой гетероциклоалкенил, каждый гетероциклоалкенил независимо представляет собой от 3- до 8-членный гетероциклоалкенил.

[0324] Вариант II-41. Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-3 или от II-5 по II-40, где соединение представляет собой соединение Формулы(Z-Ai):



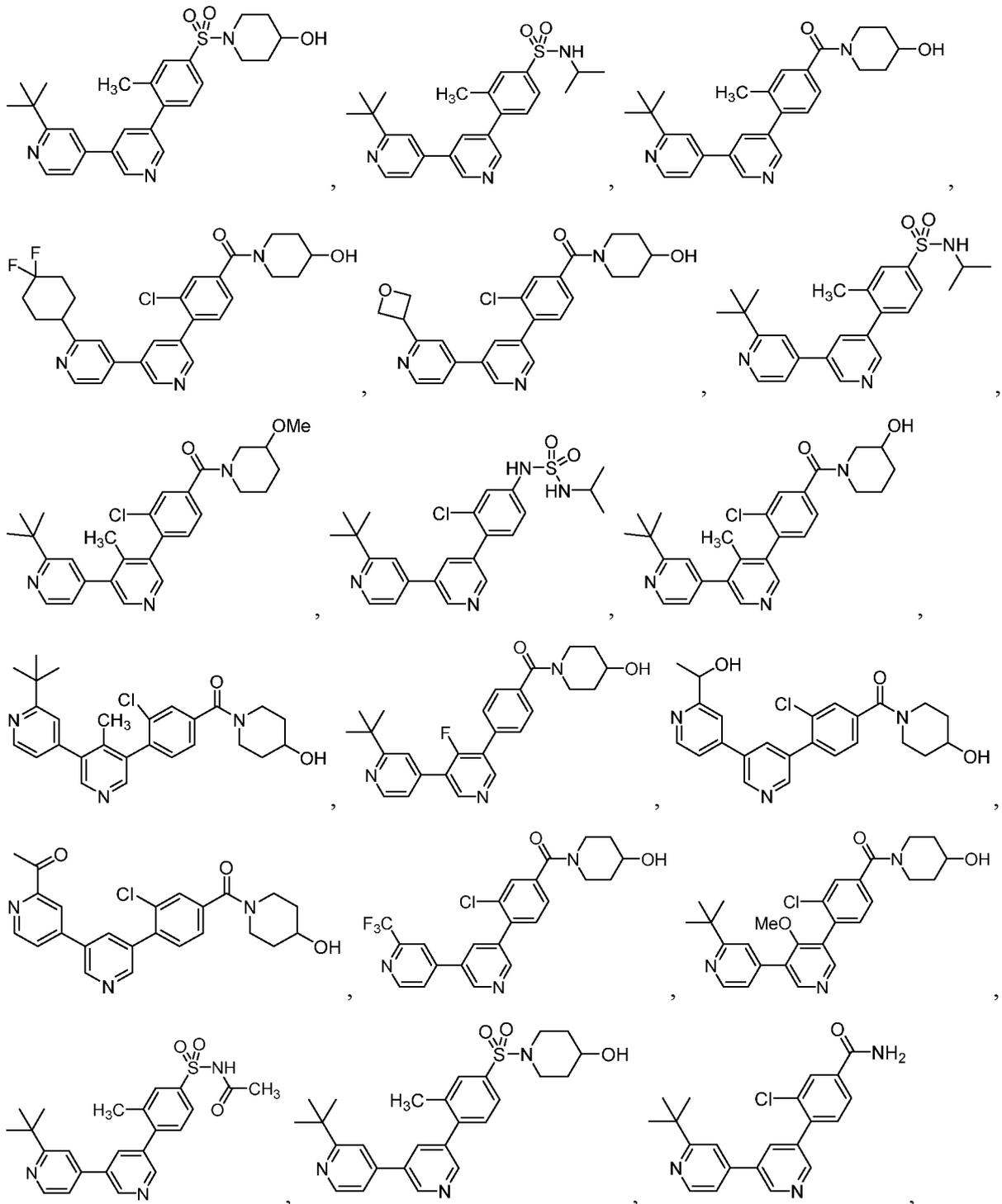
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (Z).

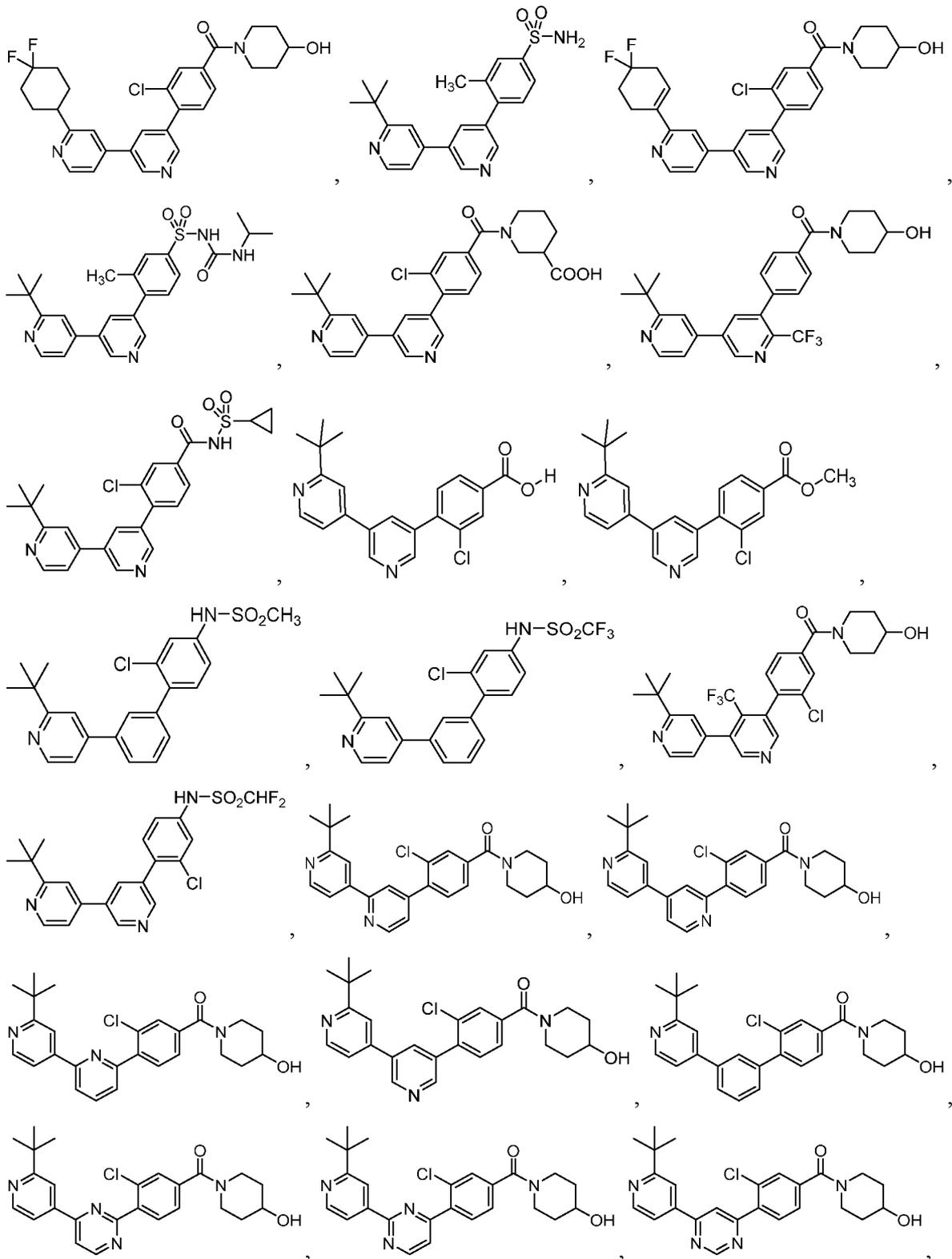
[0325] Вариант II-42. Соединение по любому из Вариантов II-1, II-2 или от II-4 по II-40, где соединение представляет собой соединение Формулы(Z-Bi):

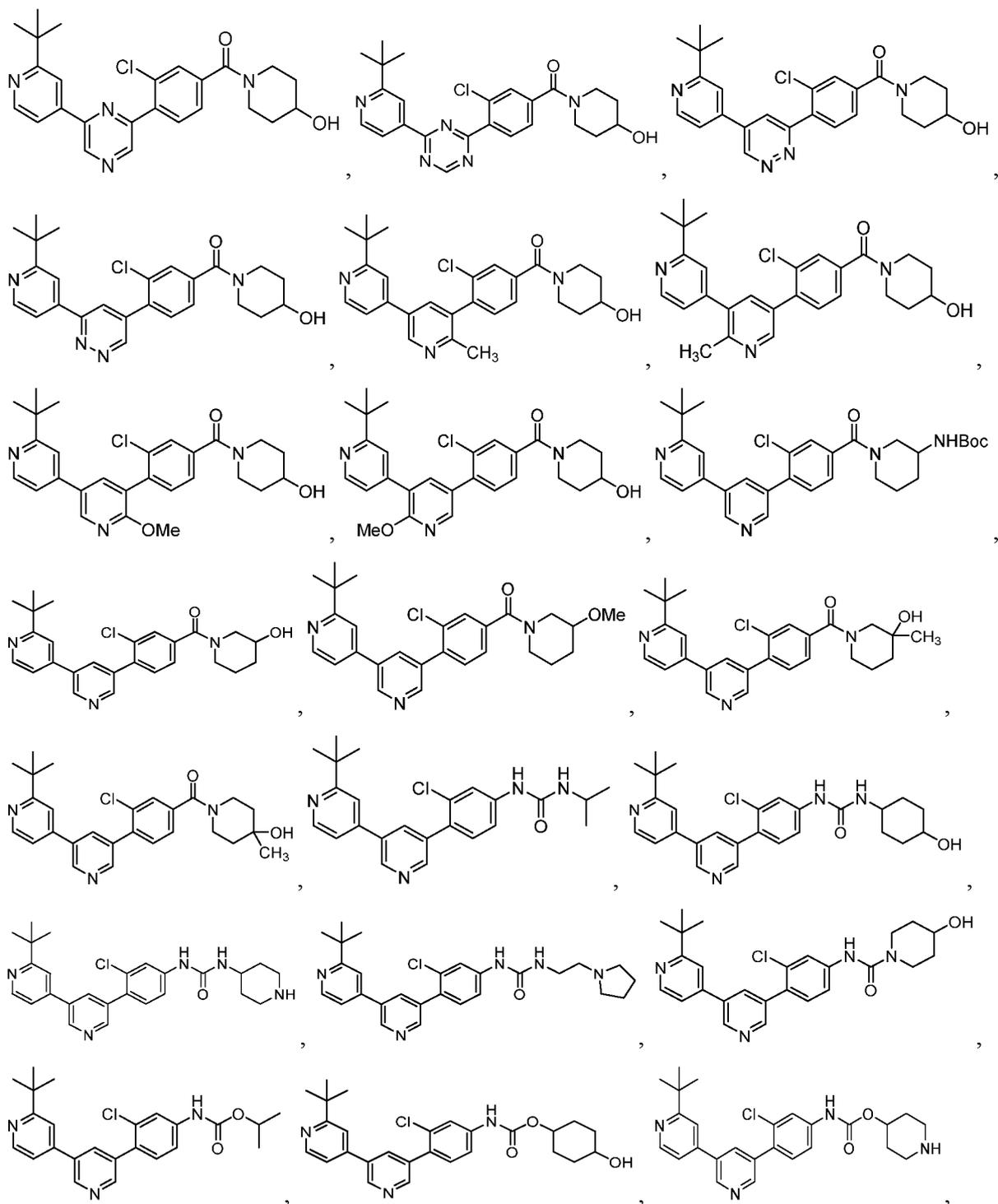


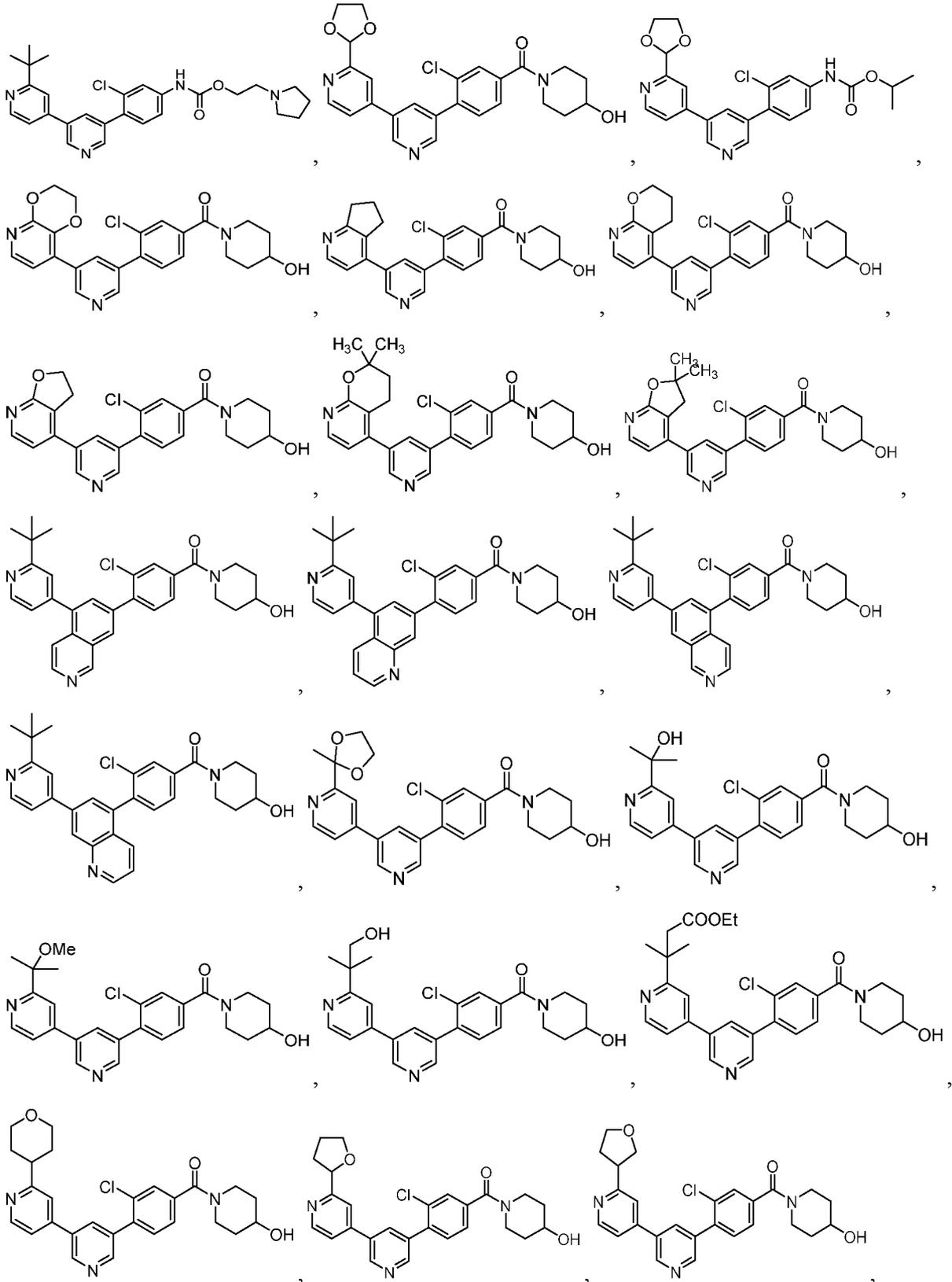
или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (Z).

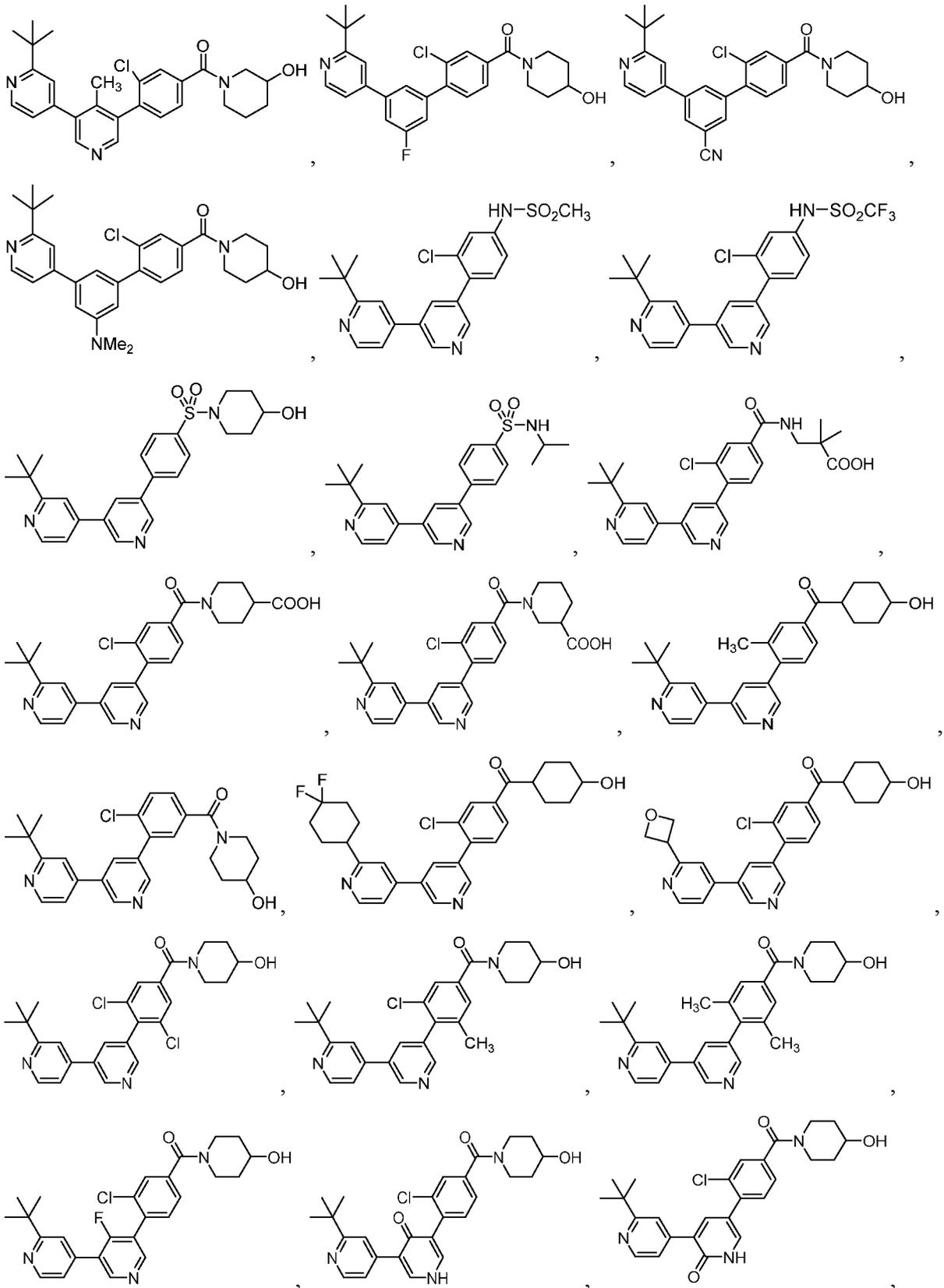
[0326] Вариант II-43. Соединение по Варианту II-1, выбранное из группы, состоящей из:

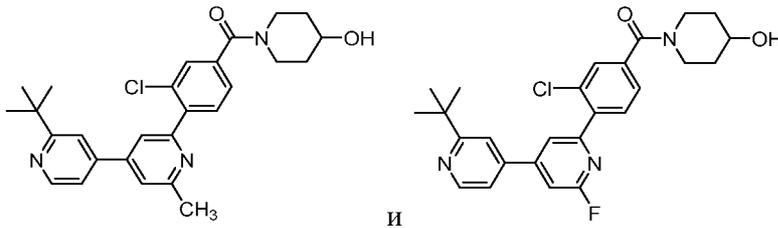










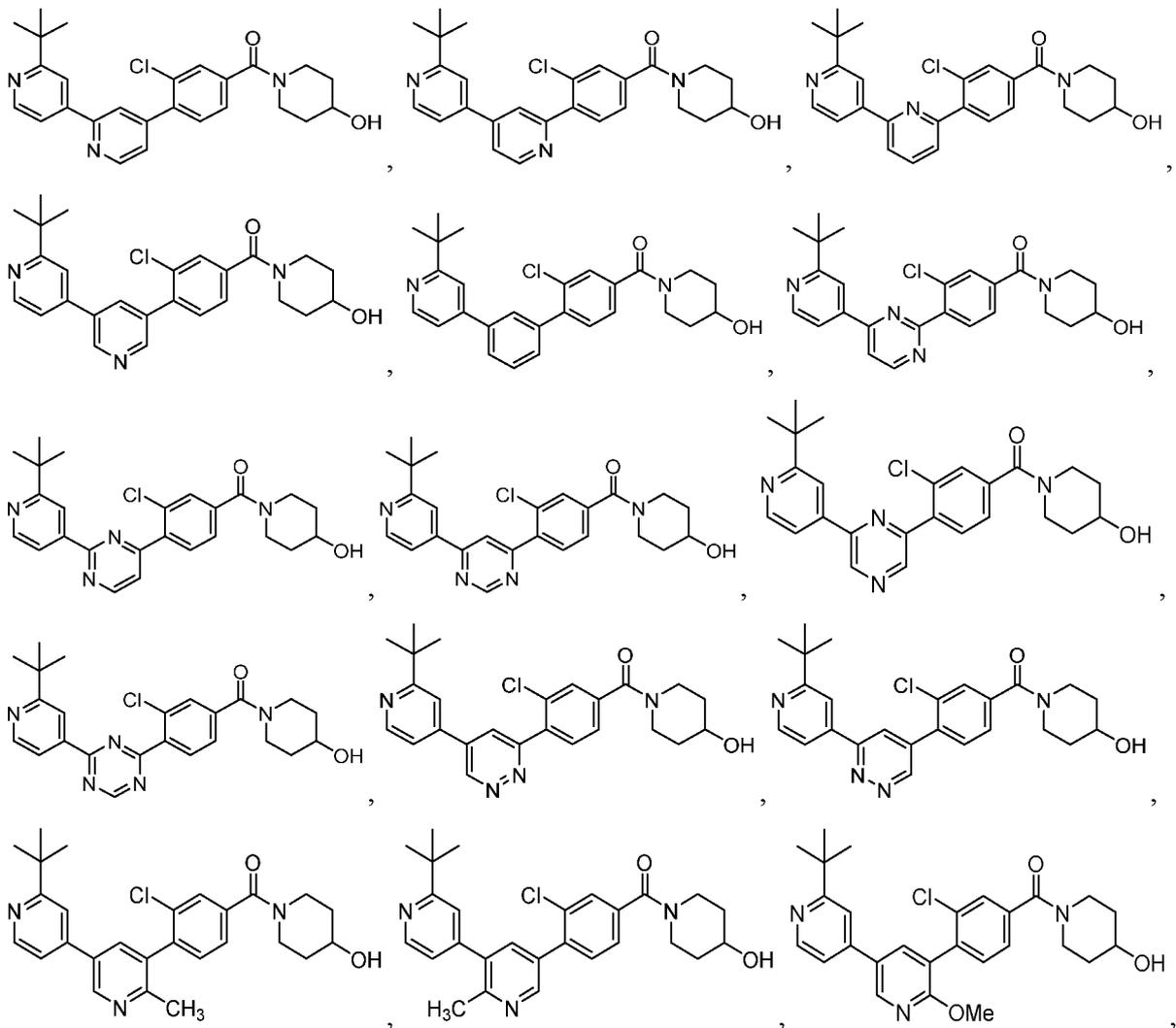


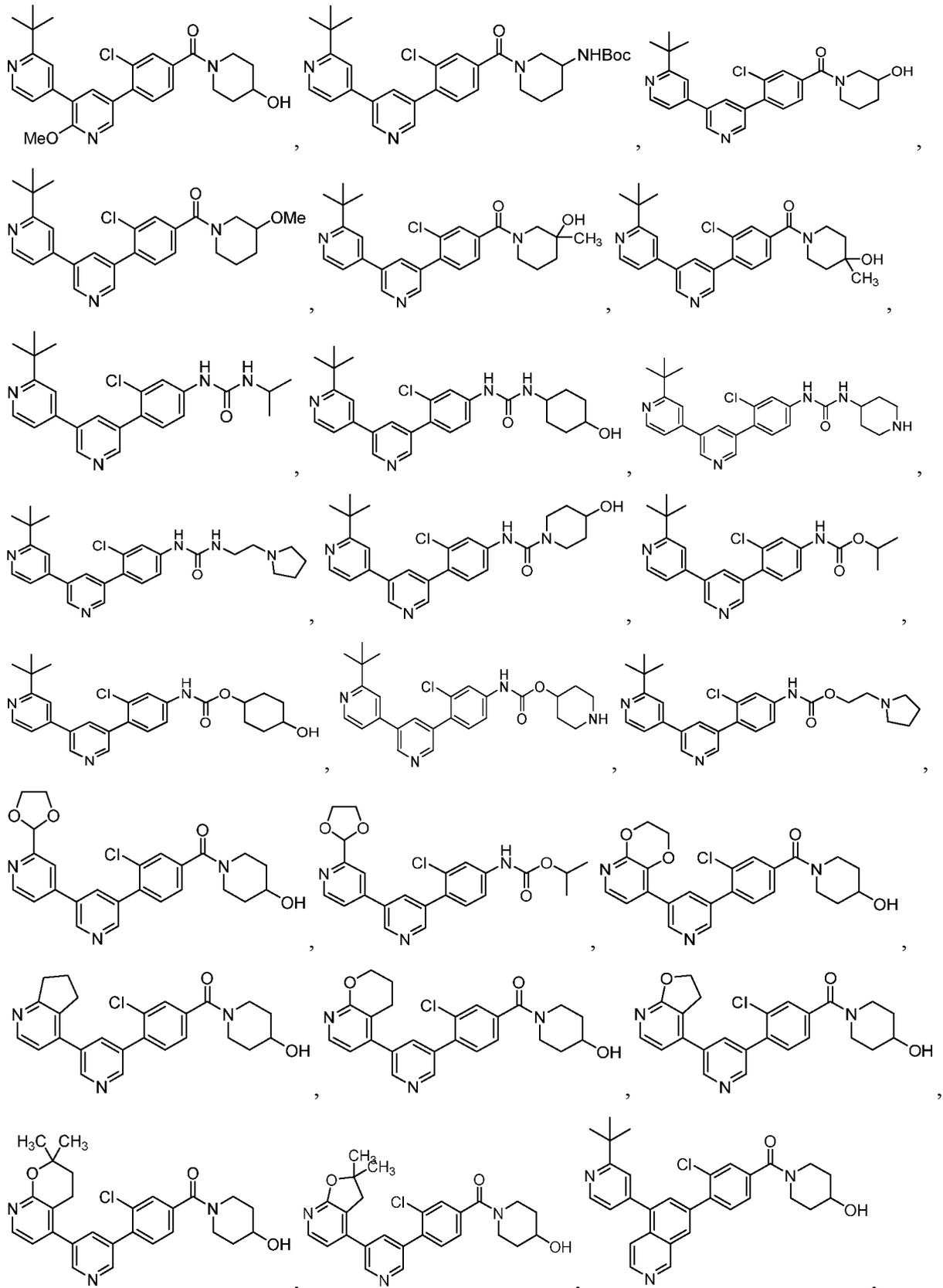
и

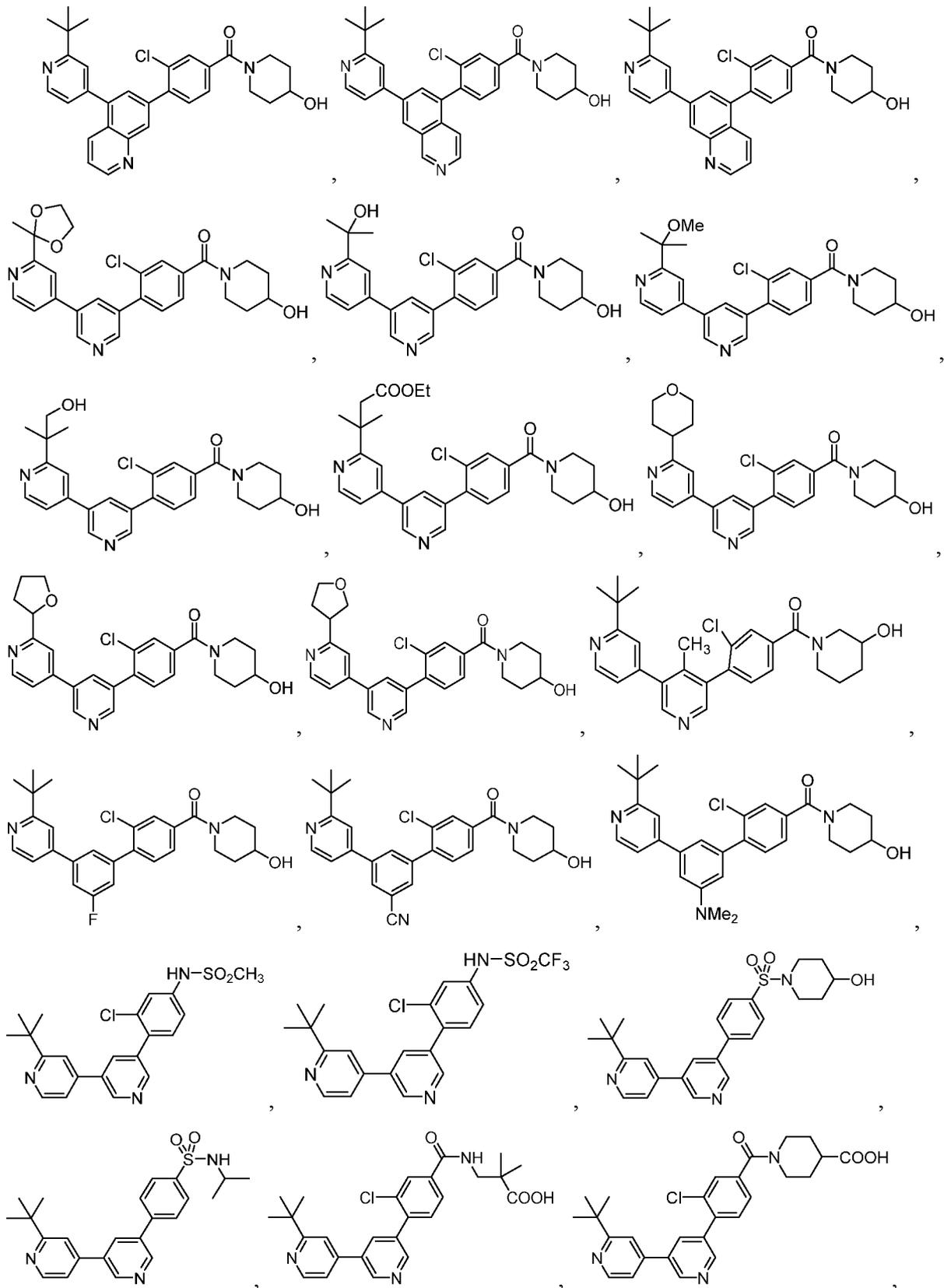
или его фармацевтически

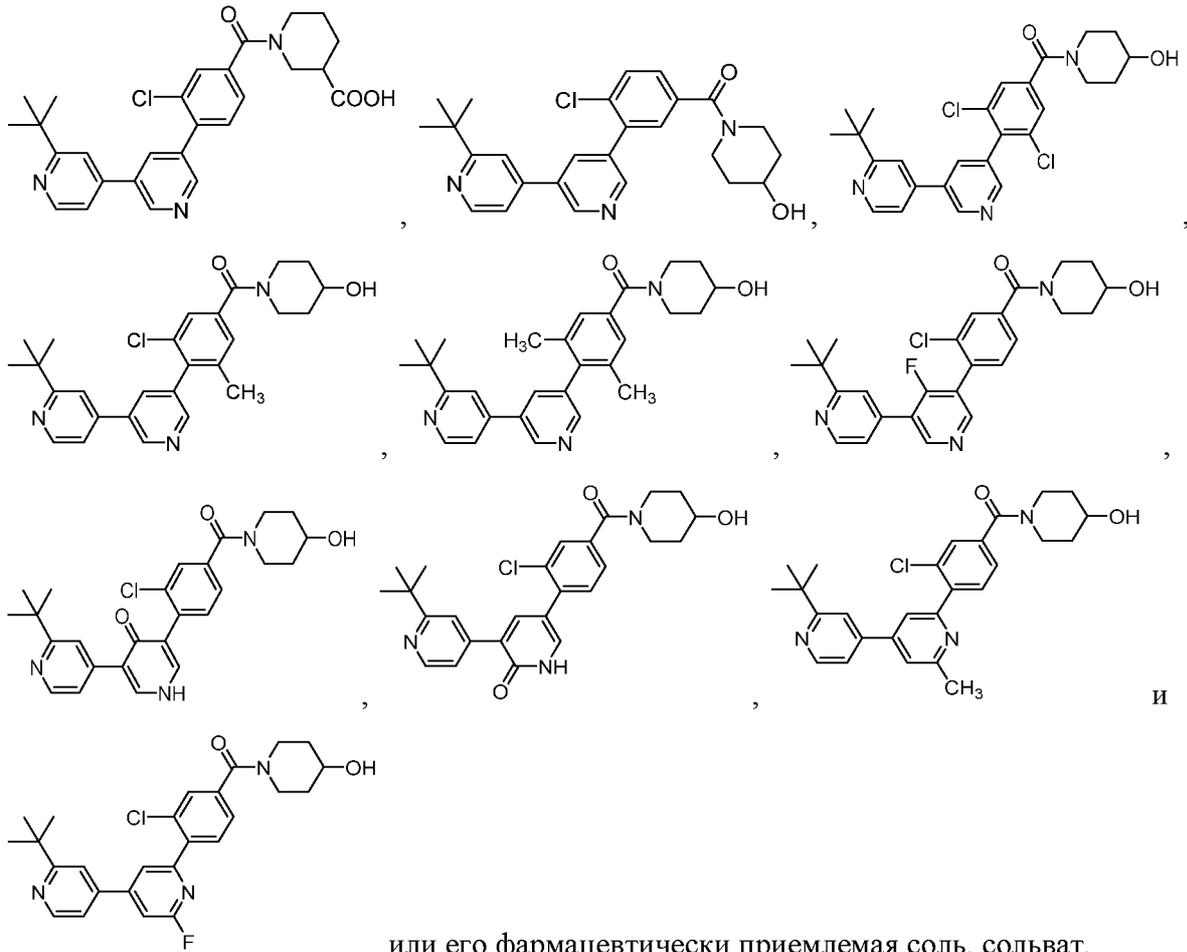
приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеуказанных .

[0327] Вариант II-44. Соединение по Варианту II-1 или II-2, выбранное из группы, состоящей из:



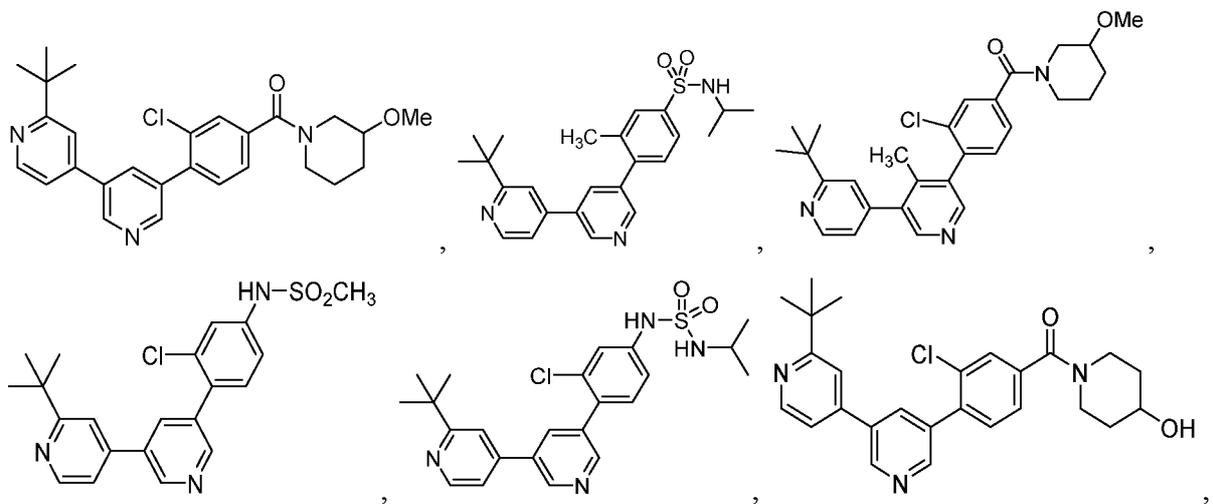


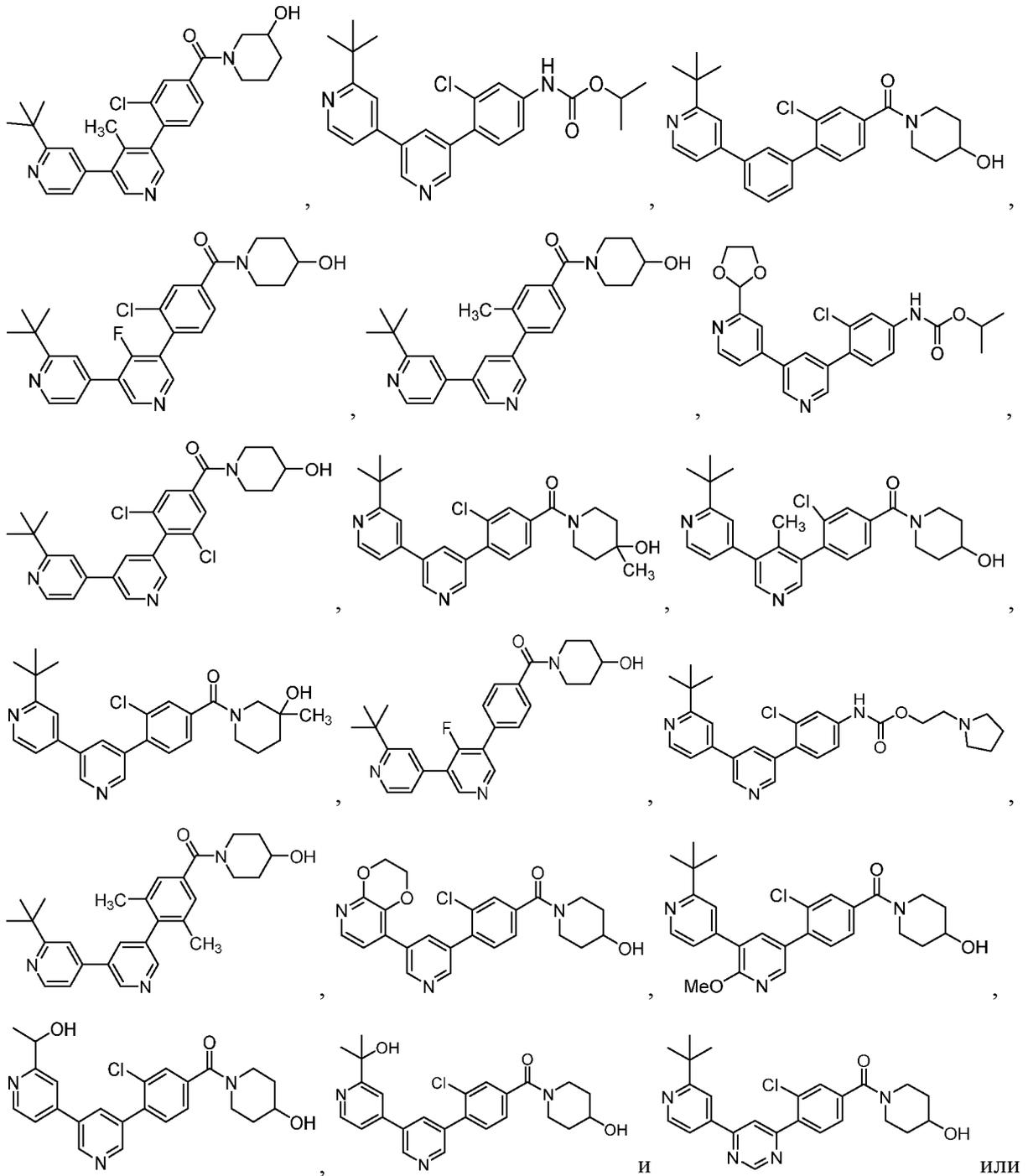


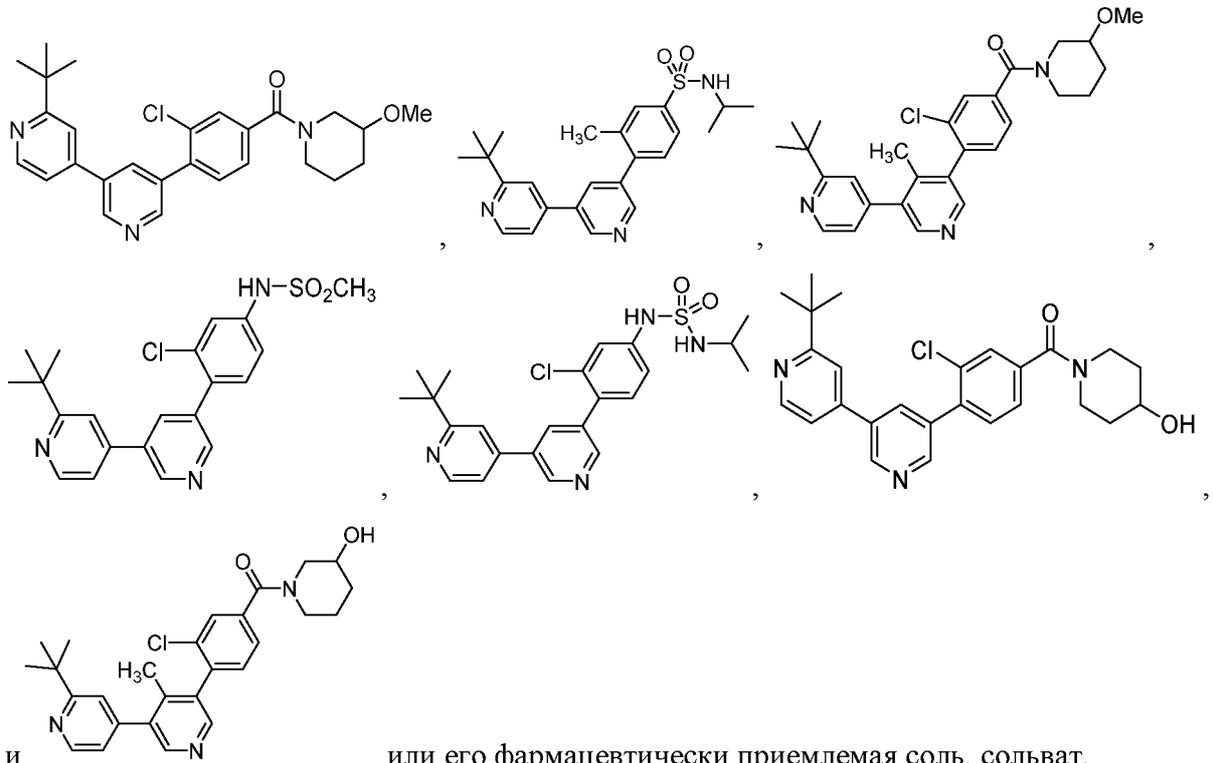


или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеуказанных.

[0328] Вариант II-45. Соединение по Варианту II-1, выбранное из группы, состоящей из:







или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеуказанных.

[0330] Вариант II-47. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0331] Вариант II-48. Способ ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие SREBP или взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от II-1 до II-46 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по Варианту II-47.

[0332] Вариант II-49. Способ ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по Варианту II-47.

[0333] Вариант П-50. Способ по Варианту П-48 или П-49, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0334] Вариант П-51. Способ по Варианту П-50, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0335] Вариант П-52. Способ по Варианту П-50, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0336] Вариант П-53. Способ по Варианту П-48 или П-49, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0337] Вариант П-54. Способ по любому из Вариантов от П-48 по П-53, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0338] Вариант П-55. Способ по любому из Вариантов от П-48 по П-54, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0339] Вариант П-56. Способ по любому из Вариантов от П-48 по П-55, где экспрессия одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, IDI1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA и ACACB снижается после взаимодействия SREBP или SCAP с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией.

[0340] Вариант П-57. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47.

[0341] Вариант П-58. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы

(SREBP), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту II-47.

[0342] Вариант II-59. Способ по Варианту II-57 или II-58, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатию и дислипидемию.

[0343] Вариант II-60. Способ по Варианту II-59, где дислипидемия представляет собой гиперглицидемия или повышенные уровни холестерина.

[0344] Вариант II-61. Способ по Варианту II-59, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стетогепатит, фиброз печени или их комбинацию.

[0345] Вариант II-62. Способ по Варианту II-57 или II-58, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

[0346] Вариант II-63. Способ по Варианту II-62, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0347] Вариант II-64. Способ по Варианту II-63, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0348] Вариант II-65. Способ по Варианту II-57 или II-58, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0349] Вариант II-66. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0350] Вариант II-67. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в

изготовлении лекарственного средства для применения в ингибировании белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0351] Вариант II-68. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибировании протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0352] Вариант II-69. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0353] Вариант II-70. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту II-47, для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0354] Вариант II-71. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту II-47, для ингибирования белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP.

[0355] Вариант II-72. Применение соединения по любому из Вариантов от II-67 по II-71, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0356] Вариант II-73. Применение по Варианту II-72, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0357] Вариант II-74. Применение по Варианту II-72, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0358] Вариант П-75. Применение по любому из Вариантов от П-67 to П-71, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0359] Вариант П-76. Применение по любому из Вариантов от П-67 to П-71, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0360] Вариант П-77. Применение по любому из Вариантов от П-67 по П-71, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0361] Вариант П-78. Применение соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0362] Вариант П-79. Применение соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0363] Вариант П-80. Применение по Варианту П-78 или П-79, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатию или дислипидемию.

[0364] Вариант П-81. Применение по Варианту П-80, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенные уровни холестерина.

[0365] Вариант П-82. Применение по Варианту П-80, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или их комбинацию.

[0366] Вариант П-83. Применение по Варианту П-78 или П-79, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

[0367] Вариант П-84. Применение по Варианту П-83, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0368] Вариант П-85. Применение по Варианту П-84, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0369] Вариант П-86. Применение по Варианту П-78 или П-79, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0370] Вариант П-87. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47.

[0371] Вариант П-88. Применение соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

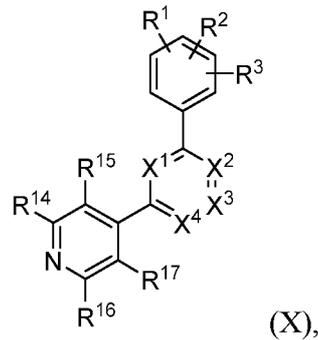
[0372] Вариант П-89. Применение соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в приготовлении лекарственного средства для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0373] Вариант П-90. Способ лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или мП-47.

[0374] Вариант П-91. Применение соединения по любому из Вариантов от П-1 по П-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту П-47, для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0375] Вариант II-92. Применение соединения по любому из Вариантов от II-1 по II-46 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0376] Вариант III-1. Соединение Формулы (X):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$ или $-C(O)NR^{10}NR^8R^9$;

где каждый из R^8 , R^9 , и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил, и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} независимо являются незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из

галогена, (C₁₋₁₀)алкила, (C₁₋₁₀)галогеналкила, циано, оксо, -OR¹⁹,
 -C(O)NR¹⁹R¹⁹, -NR¹⁹C(O)R¹⁹, -NR¹⁹C(O)NR¹⁹R¹⁹, -NR¹⁹R¹⁹, -S(O)₂NR¹⁹R¹⁹,
 -NR¹⁹S(O)₂R¹⁹, -S(O)_{n4}R²⁰, -C(O)OR¹⁹, -C(O)R²⁰ и -(OR³⁸)_{n15}OR¹⁹;

каждый R¹⁹ независимо представляет собой водород, (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил; или два R¹⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R²⁰ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R³⁸ независимо представляет собой (C₁₋₁₀)алкилен или (C₁₋₁₀)галогеналкилен,

каждый n15 независимо представляет собой целое число от 1 до 5, и n4 представляет собой 0, 1 или 2;

или R⁸ и R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C₁₋₁₀)алкила, (C₂₋₁₀)алкенила, (C₂₋₁₀)алкинила, (C₃₋₁₀)циклоалкила, (C₃₋₁₀)циклоалкил(C₁₋₁₀)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C₆₋₁₀)арила, (C₆₋₁₀)арил(C₁₋₁₀)алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, -OR²³, -C(O)NR²³R²³, -NR²³C(O)R²³, -NR²³C(O)OR²³, -NR²³C(O)NR²³R²³, -NR²³R²³, -S(O)₂NR²³R²³, -NR²³S(O)₂R²⁴, -S(O)_{n6}R²⁴, -C(O)OR²³, -C(O)R²⁴ и -(OR³⁹)_{n16}OR²³,

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, арил, арил-алкил,

гетероарил, и гетероарил-алкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила, галогеналкила, $-OR^{31}$, $-C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}C(O)R^{31}$, $-NR^{31}C(O)OR^{31}$, $-NR^{31}C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}S(O)_2R^{31}$ и $S(O)_{n9}R^{31}$, где каждый R^{31} независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, и каждый $n9$ независимо представляет собой 0, 1 или 2,

каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{39} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый $n16$ независимо представляет собой целое число от 1 до 5, и $n6$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ и $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10})алкил, (C_{3-10})циклоалкил, (C_{3-10})циклоалкил(C_{1-10})алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10})алкил, (C_{3-10})циклоалкил, (C_{3-10})циклоалкил(C_{1-10})алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 независимо представляют собой CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 не все могут быть N;

когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10})алкила, (C_{3-10})циклоалкила, (C_{3-10})циклоалкил(C_{1-10})алкила, гетероциклоалкила, соединенный с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10})алкил, (C_{3-10})циклоалкил, (C_{3-10})циклоалкил(C_{1-10})алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10})алкил, (C_{3-10})циклоалкил, (C_{3-10})циклоалкил(C_{1-10})алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо

являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенный с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или несколькими галогенами, и

$n8$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо является незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкенил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_nR^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_nR^6$ или $-C(O)R^6$;

где (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо представляет собой незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, галоген, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_nR^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

где каждый алкил, циклоалкил, и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранные из группы, состоящей из галогена, циклоалкила, галогенциклоалкил, гетероциклоалкилгалогенгетероциклоалкила и $-(OR^{33})_nOR^{32}$, где каждый $n \geq 0$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5, каждый R^{32} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил, а каждый R^{33} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, алкила, галогеналкил, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}C(O)R^{34}$, -

$\text{NR}^{34}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{34}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{34}\text{R}^{34}$, $-\text{NR}^{34}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{34}$, $-\text{S}(\text{O})_{n11}\text{R}^{34}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{34}$ и - (ИЛИ ³⁵) $n12\text{OR}^{34}$, где каждый R^{34} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый $n11$ независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый $n12$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{35} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый $n1$ независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый $n2$ независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенным (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил замещенным одним или несколькими галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-\text{OR}^{18}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{18}\text{R}^{18}$, $-\text{NR}^{18}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$, $-\text{S}(\text{O})_{n3}\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо является незамещенным или замещенным одной или несколькими заменами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкил, галогеналкил, циано, оксо, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{36}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{36}\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{36}\text{R}^{36}$, $-\text{NR}^{36}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$, $-\text{S}(\text{O})_{n13}\text{R}^{36}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$, и $-(\text{OR}^{37})_{n14}\text{OR}^{36}$,

где каждый R^{36} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый n_{13} независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый n_{14} независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{37} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

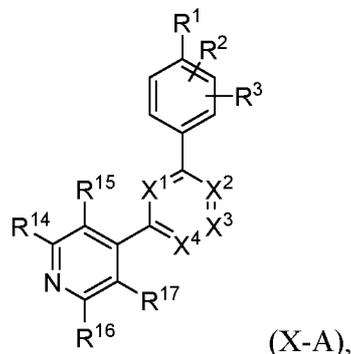
где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами;

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо представляет собой незамещенным или замещенным одним или несколькими галогенами; и

каждый n_3 независимо представляет собой 0, 1 или 2.

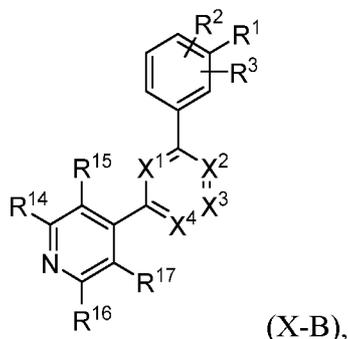
[0377] Вариант III-2. Соединение по Варианту III-1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой - $C(O)OR^9$, - $C(O)NR^8R^9$, - $S(O)_2NR^8R^9$, - $NR^{10}C(O)NR^8R^9$, - $NR^{10}C(O)R^9$, - $NR^{10}S(O)_2R^9$, - OR^{26} , - SR^9 , - $S(O)R^9$, - $S(O)_2R^9$, - NR^8R^9 или - $NR^{10}C(O)OR^9$.

[0378] Вариант III-3. Соединение по Варианту III-1 или III-2, где соединение представляет собой соединение Формулы(X-A):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (X).

[0379] Вариант III-4. Соединение по Варианту III-1 или III-2, где соединение представляет собой соединение Формулы(X-B):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (X).

[0380] Вариант III-5. Соединение по любому из Вариантов III-1 to III-4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{17} представляет собой водород.

[0381] Вариант III-6. Соединение по любому из Вариантов III-1 или III-3 to III-5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$.

[0382] Вариант III-7. Соединение по любому из Вариантов III-1 или III-3 to III-6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$.

[0383] Вариант III-8. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.

[0384] Вариант III-9. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-7 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$.

- [0385] Вариант III-10. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$.
- [0386] Вариант III-11. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{10} представляет собой водород.
- [0387] Вариант III-12. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^8 представляет собой водород.
- [0388] Вариант III-13. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил-алкил или (C_{3-10}) циклоалкил.
- [0389] Вариант III-14. Соединение по Варианту III-13, где R^9 представляет собой незамещенным метил, этил, пропил или циклопропил.
- [0390] Вариант III-15. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенным или незамещенный гетероциклоалкил.
- [0391] Вариант III-16. Соединение по Варианту III-15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где гетероциклоалкил представляет собой от 4- до 8- членный гетероциклоалкил.
- [0392] Вариант III-17. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-7 или III-15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенным или незамещенный пиперидил.
- [0393] Вариант III-18. Соединение по Варианту III-16 или III-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где замены

независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, оксо, (C₁₋₁₀)алкила, -OR²³, -C(O)OR²³ и -NR²³C(O)OR²³, где каждый (C₁₋₁₀)алкил является незамещенным или незамещенный -OR³¹.

[0394] Вариант III-19. Соединение по Варианту III-17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где пиперидил является замещенным от одной до трех замен, независимо выбранных из группы, состоящей из -OR²³, (C₁₋₁₀)алкил, -C(O)OR²³ и -NR²³C(O)OR²³.

[0395] Вариант III-20. Соединение по Варианту III-19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R²³ независимо представляет собой водород или (C₁₋₁₀)алкил.

[0396] Вариант III-21. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R² представляет собой галоген или алкил.

[0397] Вариант III-22. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один из X¹, X², X³, и X⁴ представляет собой N.

[0398] Вариант III-23. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X¹, X², и X⁴ представляют собой CR⁴, и X³ представляет собой N.

[0399] Вариант III-24. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два из X¹, X², X³, и X⁴ представляют собой N.

[0400] Вариант III-25. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-21 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый из X¹, X², X³ и X⁴ представляет собой CR⁴.

[0401] Вариант III-26. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый R⁴

независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C₁₋₁₀)алкила, и -OR²⁷.

[0402] Вариант III-27. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X¹ представляет собой CR⁴, где R⁴ представляет собой водород, галоген или метил.

[0403] Вариант III-28. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ представляет собой (C₁₋₁₀)алкил или гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, где алкил или гетероциклоалкил является незамещенным или незамещенный одной или нескольких замен, выбранных из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, галогена, -C(O)OR⁷, оксо и -OR⁵.

[0404] Вариант III-29. Соединение по Варианту III-28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ представляет собой (C₁₋₁₀)алкил незамещенным или незамещенный одной или нескольких замен, выбранных из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, галогена, -C(O)OR⁷, оксо и -OR⁵.

[0405] Вариант III-30. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ являются незамещенным (C₃₋₁₀)циклоалкил или (C₃₋₁₀)галогенциклоалкил.

[0406] Вариант III-31. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ представляют собой водород.

[0407] Вариант III-32. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклический.

[0408] Вариант III-33. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-22 или от III-28 по 32, где по меньшей мере один из X², X³ и X⁴ представляет собой N, и соседний атом

углерода присоединен к R^4 , где R^4 независимо представляет собой водород, фтор, циано, (C_{1-10}) алкил или $-OR^{27}$.

[0409] Вариант III-34. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^3 представляет собой водород.

[0410] Вариант III-35. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^3 представляет собой галоген или алкил.

[0411] Вариант III-36. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой галоген или алкил.

[0412] Вариант III-37. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-35 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой хлор.

[0413] Вариант III-38. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из $R^4, R^5, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{16}, R^{19}, R^{20}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}$ и R^{30} представляет собой гетероциклоалкил; или где R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены; или где два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; каждый гетероциклоалкил независимо представляет собой от 3- до 10-членный гетероциклоалкил.

[0414] Вариант III-39. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из $R^4, R^8, R^9, R^{10}, R^{14}, R^{16}$ и R^{26} представляет собой гетероциклоалкил-алкил,

каждый гетероциклоалкил-алкил независимо представляет собой (3-10 членный)гетероциклоалкил(C₁₋₁₀)алкил.

[0415] Вариант III-40. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R⁸, R⁹, R¹⁰, и R²⁶ представляет собой гетероарил, каждый гетероарил независимо представляет собой от 5- до 10-членный гетероарил.

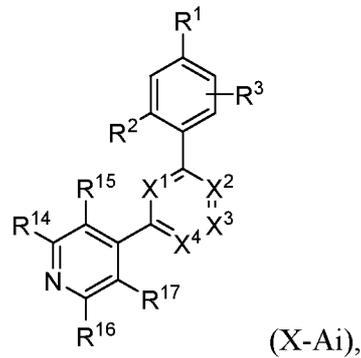
[0416] Вариант III-41. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или несколько из R⁸, R⁹, R¹⁰ и R²⁶ представляет собой гетероарил-алкил, каждый гетероарил-алкил независимо представляет собой (5-10 членный)гетероарил(C₁₋₁₀)алкил.

[0417] Вариант III-42. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R⁴ на соседнем кольцевом атоме углерода вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют карбоциклил; или где R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил; каждый карбоциклил, независимо представляет собой (C₃-C₈)карбоциклил.

[0418] Вариант III-43. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R⁴ на соседнем кольцевом атоме углерода вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; или где R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; каждый гетероциклил независимо представляет собой от 4- до 8-членный гетероциклил.

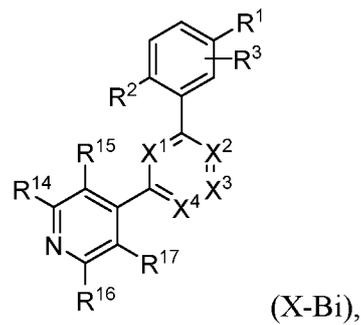
[0419] Вариант III-44. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ или R¹⁶ представляет собой гетероциклоалкенил, каждый гетероциклоалкенил независимо представляет собой от 3- до 8-членный гетероциклоалкенил.

[0420] Вариант III-45. Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-3 или от III-5 по III-44, где соединение представляет собой соединение Формулы(X-Ai):



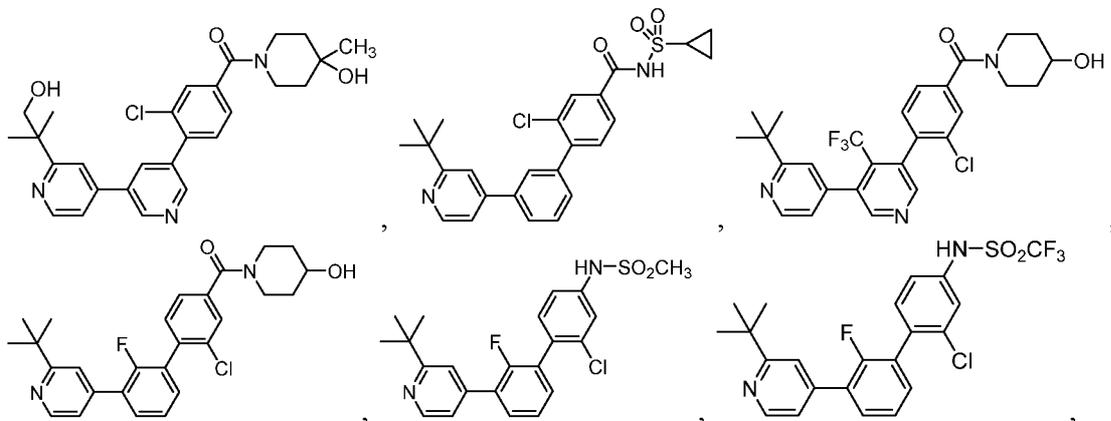
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 определены для Формулы (X).

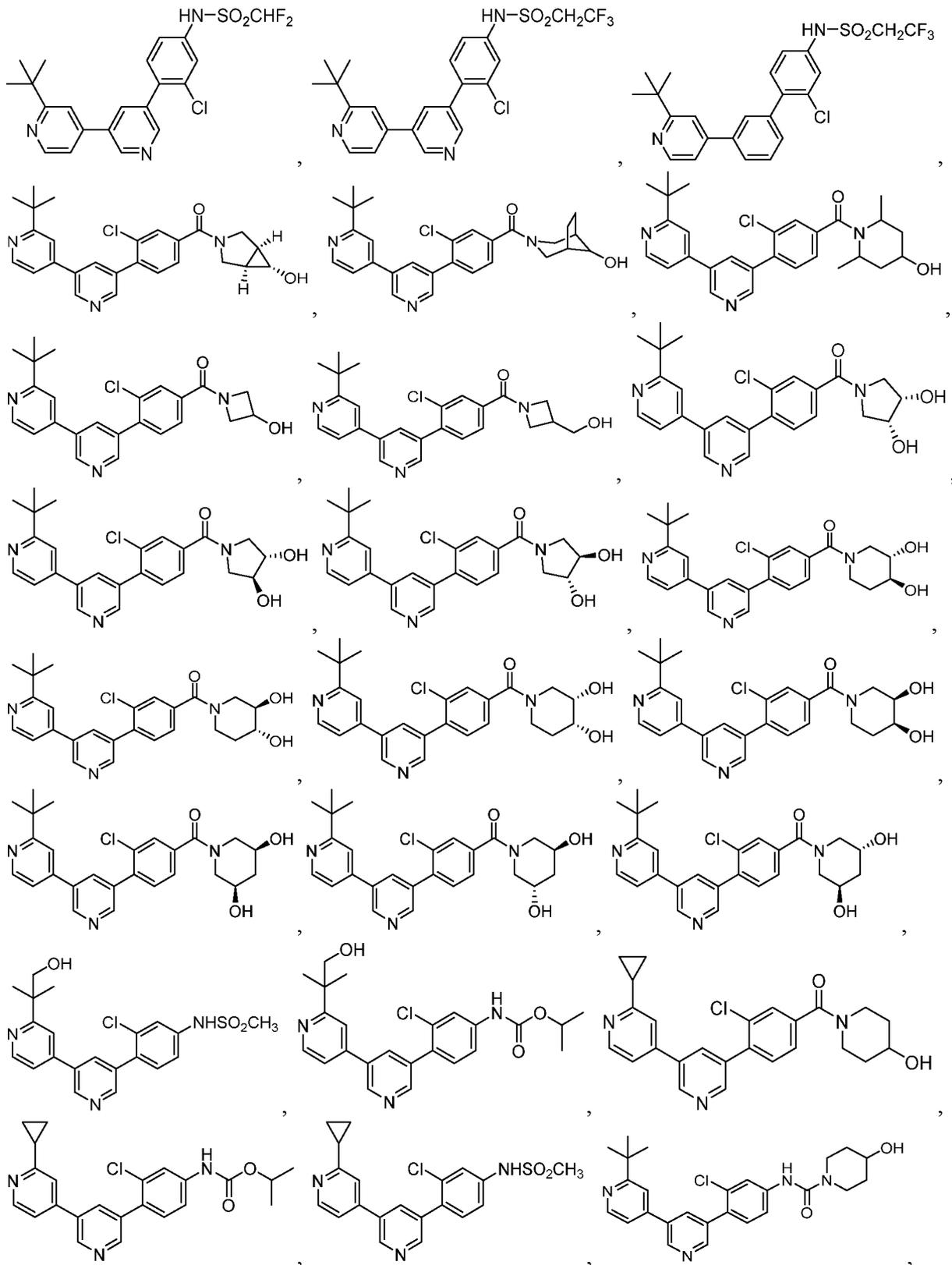
[0421] Вариант III-46. Соединение по любому из Вариантов III-1, III-2 или от III-4 по III-44, где соединение представляет собой соединение Формулы(X-Bi):

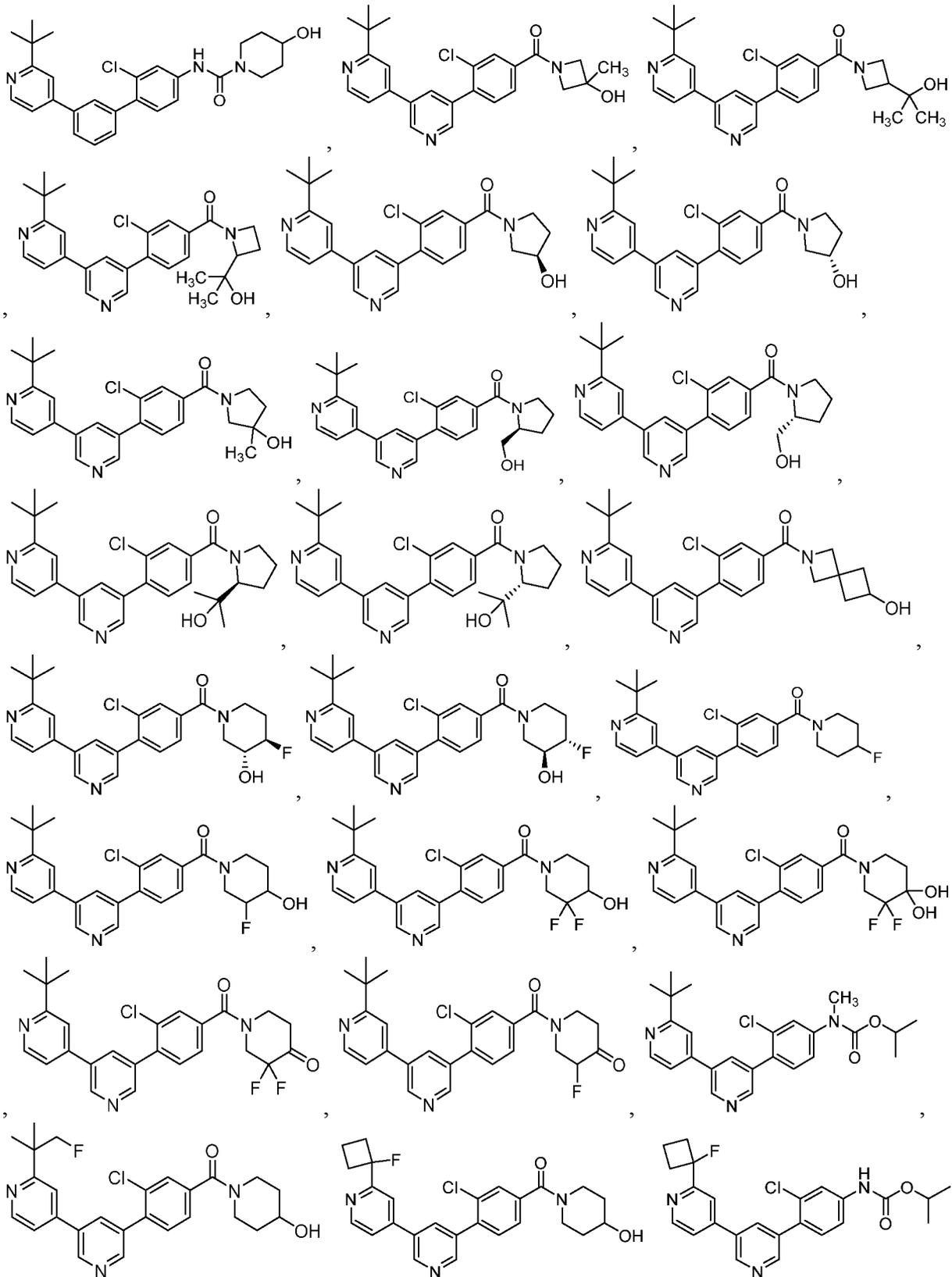


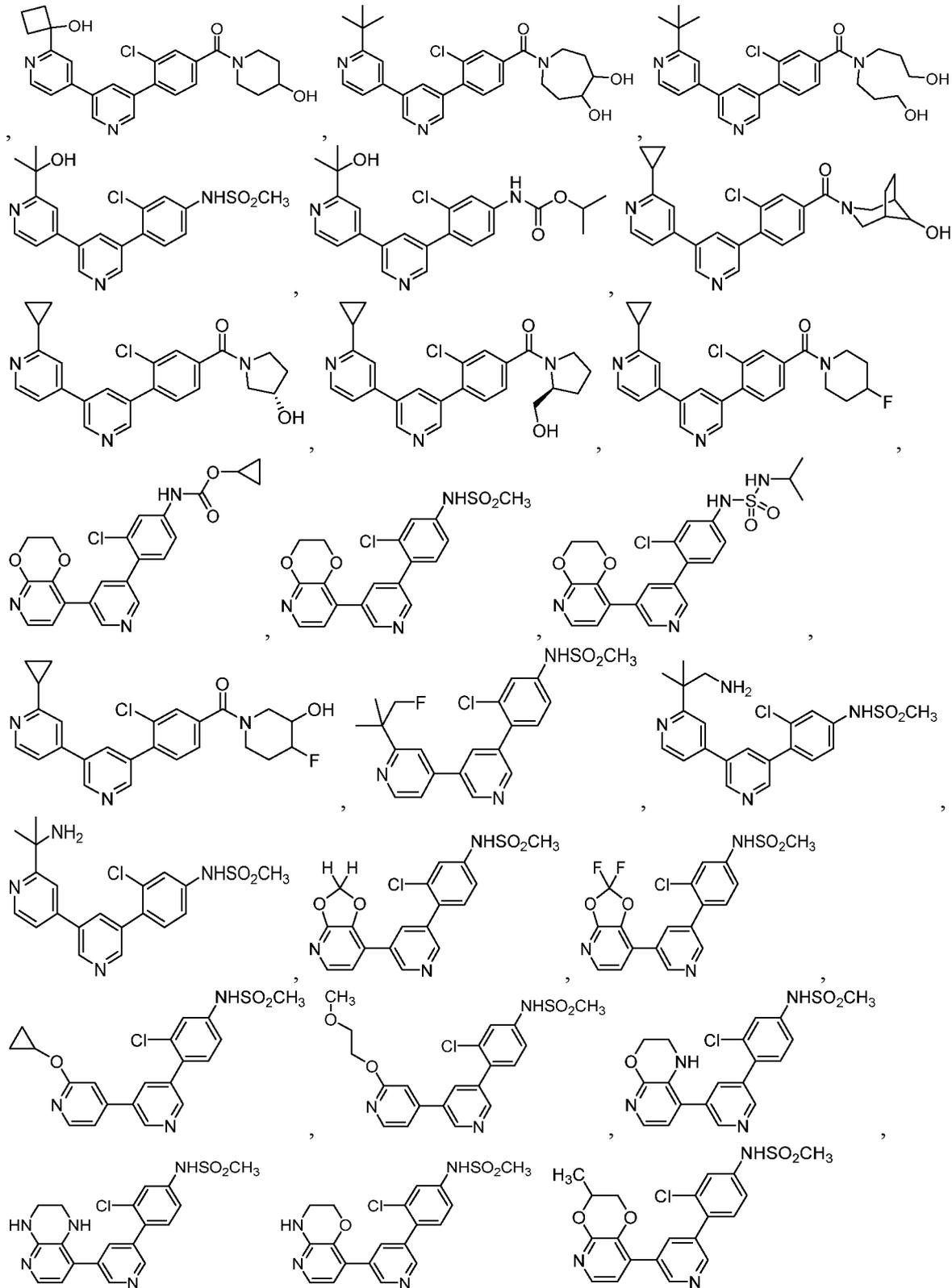
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 , и X^4 определены для Формулы (X).

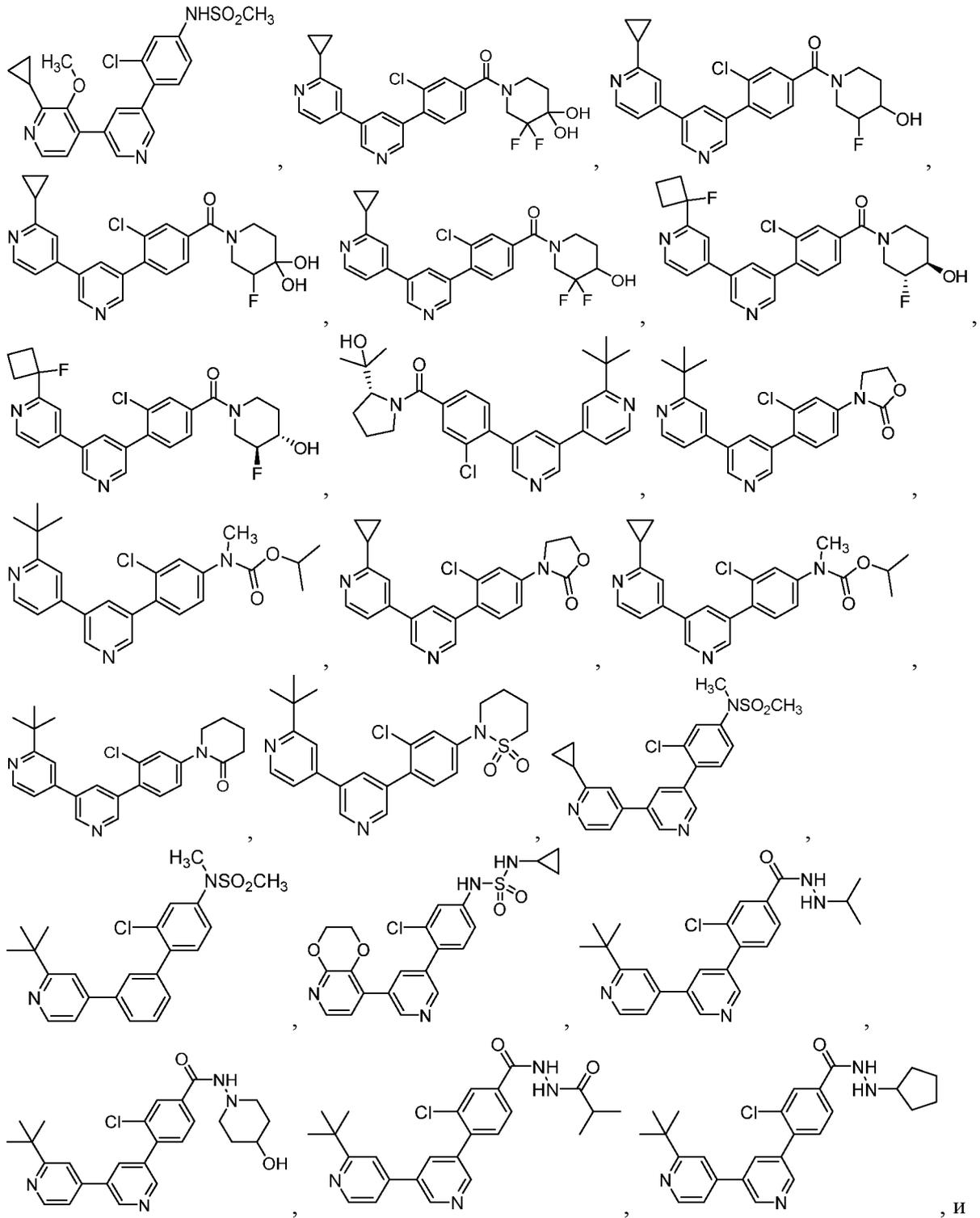
[0422] Вариант III-47. Соединение по Варианту III-1, выбраны из группы, состоящей из:

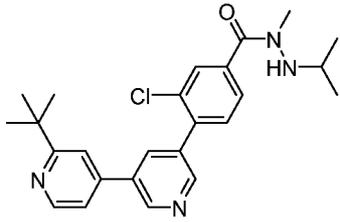






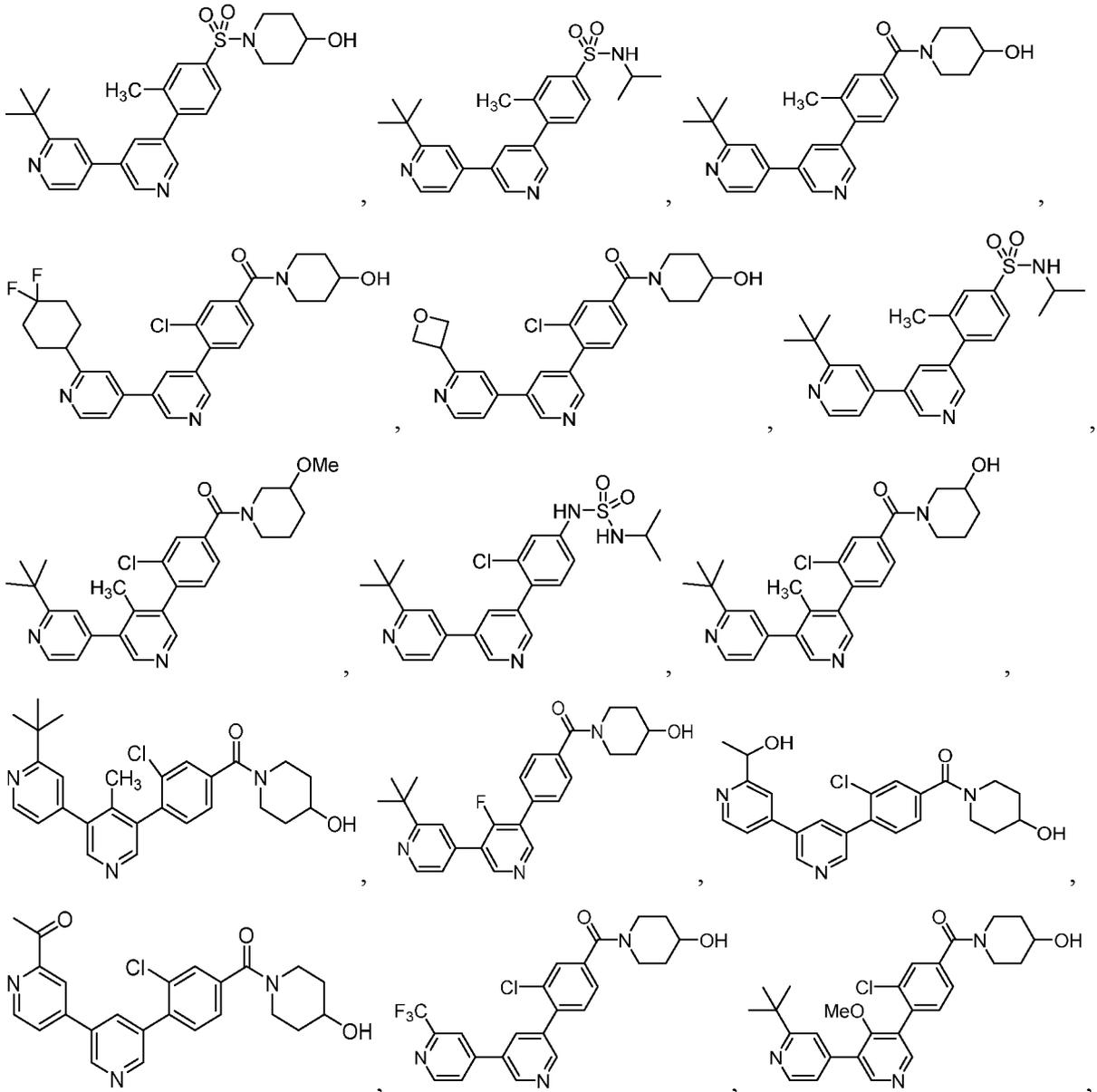


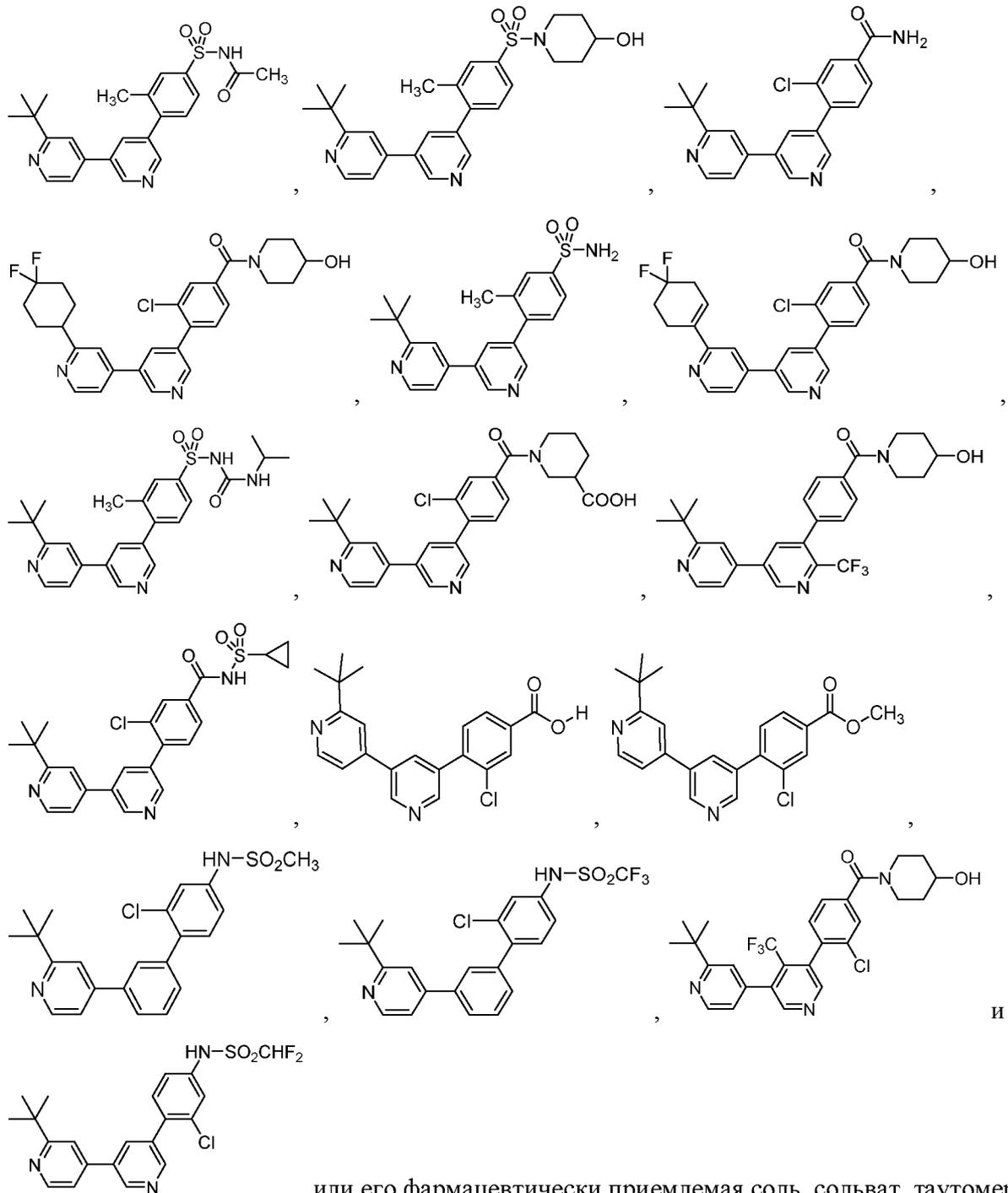




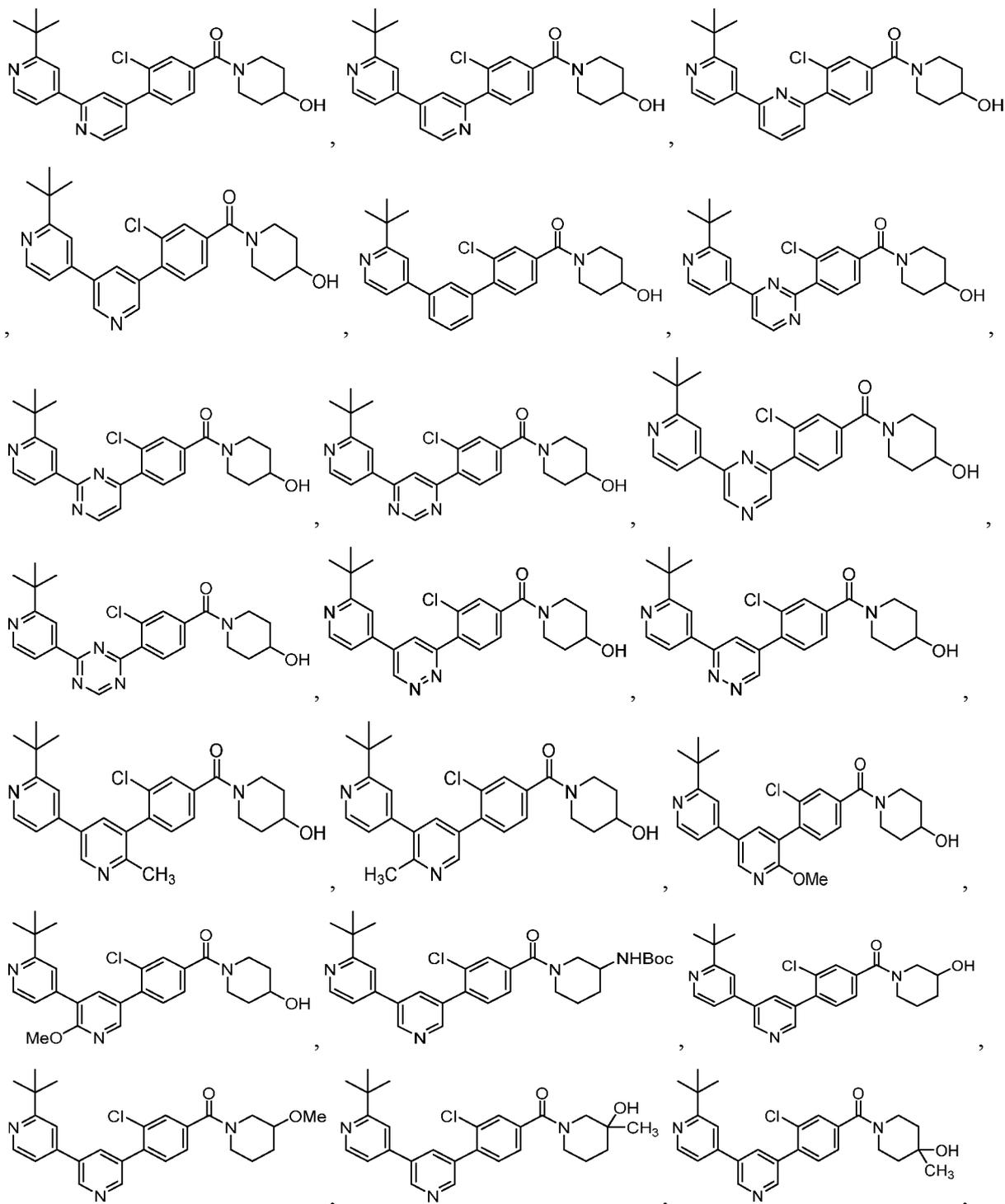
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомера, изотоп или изомер любого из вышеуказанных.

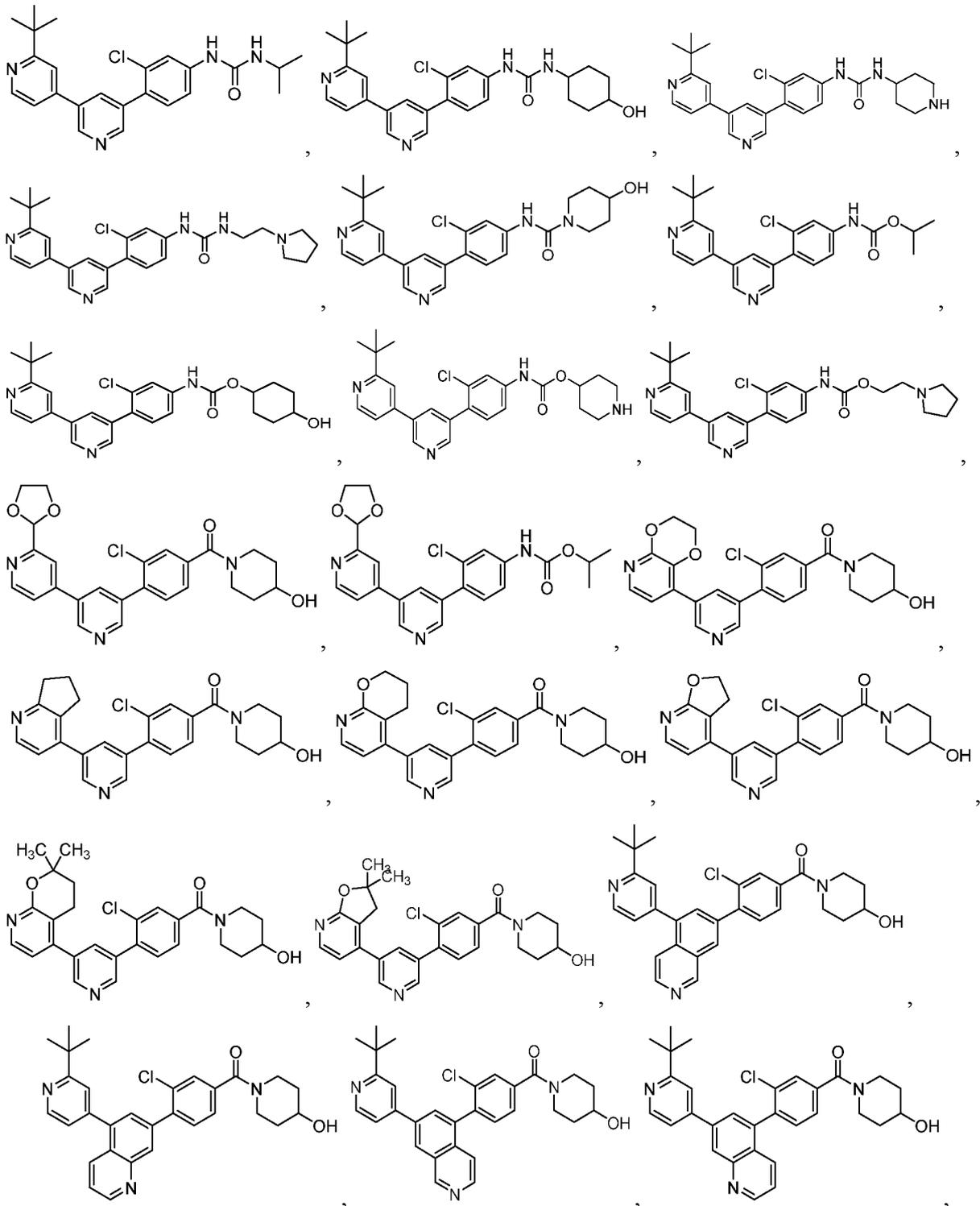
Вариант III-48. Соединение по Варианту III-1, выбраны из группы, состоящей из:

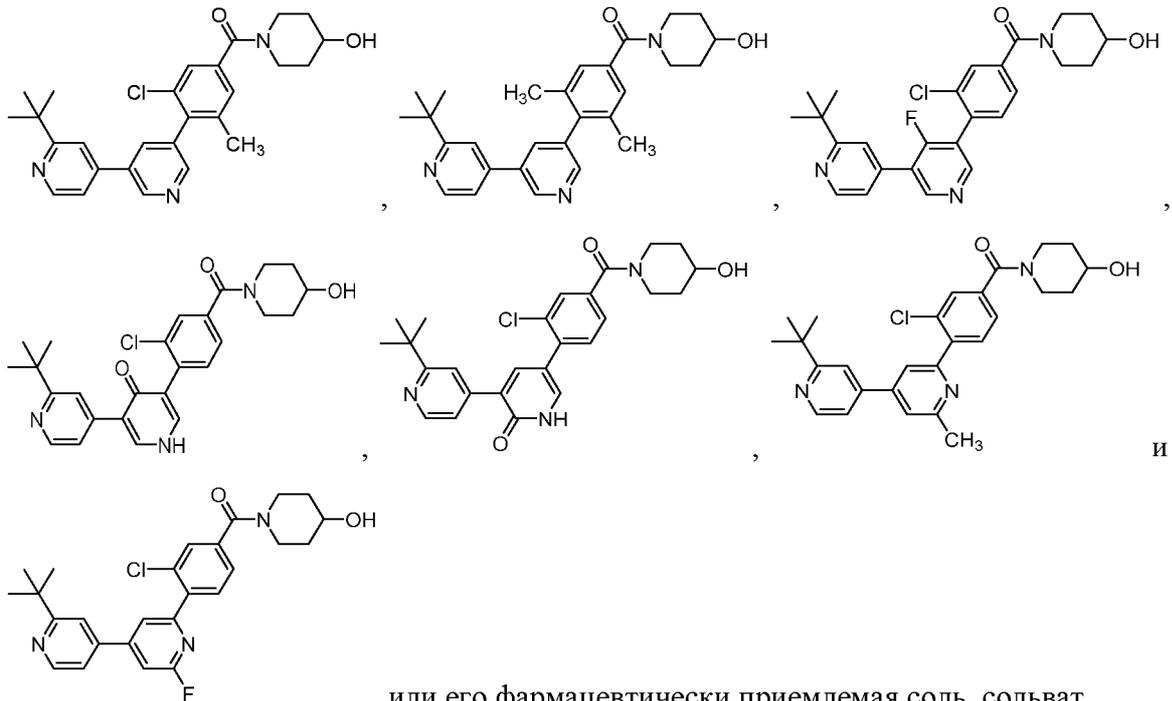




Вариант III-49. Соединение по Варианту III-1, выбраны из группы, состоящей из:

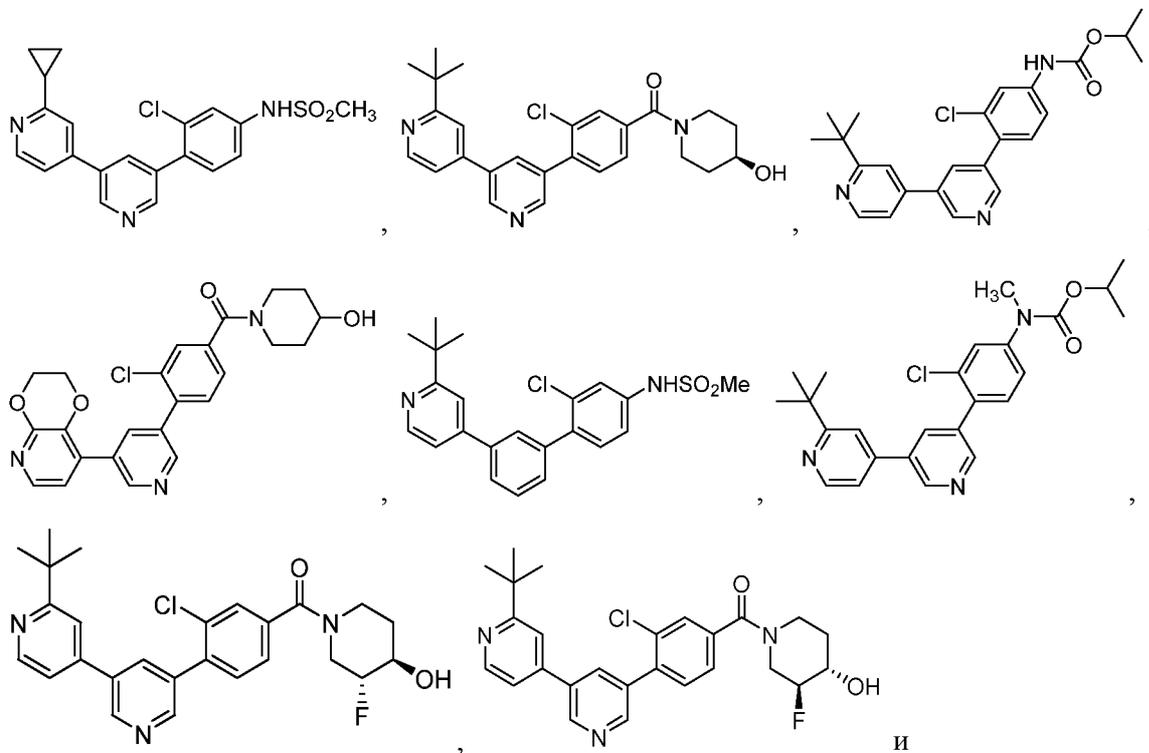


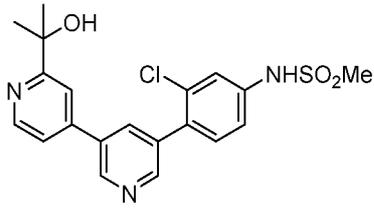




или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеуказанных.

[0423] Вариант III-50. Соединение по Варианту III-1, выбраны из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер любого из вышеуказанных.

[0424] Вариант III-51. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

[0425] Вариант III-52. Способ ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие SREBP или взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по Варианту III-51.

[0426] Вариант III-53. Способ ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий взаимодействие белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP с соединением по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по Варианту III-51.

[0427] Вариант III-54. Способ по Варианту III-52 или III-53, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0428] Вариант III-55. Способ по Варианту III-54, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0429] Вариант III-56. Способ по Варианту III-54, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0430] Вариант III-57. Способ по Варианту III-52 или III-53, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0431] Вариант III-58. Способ по любому из Вариантов от III-52 по III-57, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0432] Вариант III-59. Способ по любому из Вариантов от III-52 по III-58, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0433] Вариант III-60. Способ по любому из Вариантов от III-52 по III-59, где экспрессия одного или нескольких генов, выбранных из группы, состоящей из ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, IDI1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA и ACACB снижается после взаимодействия SREBP или SCAP с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией.

[0434] Вариант III-61. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композицией по Варианту III-51.

[0435] Вариант III-62. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредуется белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композицией по Варианту III-51.

[0436] Вариант III-63. Способ по Варианту III-61 или III-62, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатию или дилипидемию.

[0437] Вариант III-64. Способ по Варианту III-63, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенный уровень холестерина.

[0438] Вариант III-65. Способ по Варианту III-63, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинацию.

[0439] Вариант III-66. Способ по Варианту III-61 или III-62, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

[0440] Вариант III-67. Способ по Варианту III-66, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

[0441] Вариант III-68. Способ по Варианту III-67, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0442] Вариант III-69. Способ по Варианту III-61 или III-62, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0443] Вариант III-70. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 до III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0444] Вариант III-71. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0445] Вариант III-72. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0446] Вариант III-73. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в

изготовлении лекарственного средства для применения в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0447] Вариант III-74. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51, для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0448] Вариант III-75. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51, для ингибирования белка (SCAP), активирующего расщепление SREBP.

[0449] Вариант III-76. Применение по любому из Вариантов от III-71 по III-75, где SREBP представляет собой SREBP-1.

[0450] Вариант III-77. Применение по Варианту III-76, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

[0451] Вариант III-78. Применение по Варианту III-76, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

[0452] Вариант III-79. Применение по любому из Вариантов от III-71 по III-75, где SREBP представляет собой SREBP-2.

[0453] Вариант III-80. Применение по любому из Вариантов от III-71 по III-75, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0454] Вариант III-81. Применение по любому из Вариантов от III-71 по III-75, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

[0455] Вариант III-82. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или

фармацевтической композиции по Варианту III-51, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0456] Вариант III-83. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

[0457] Вариант III-84. Применение по Варианту III-82 или III-83, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатия или дислипидемия.

[0458] Вариант III-85. Применение по Варианту III-84, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенные уровни холестерина.

[0459] Вариант III-86. Применение по Варианту III-84, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинацию.

[0460] Вариант III-87. Применение по Варианту III-82 или III-83, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

[0461] Вариант III-88. Применение по Варианту III-87, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

Вариант III-89. Применение по Варианту III-88, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

[0462] Вариант III-90. Применение по Варианту III-82 или III-83, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

[0463] Вариант III-91. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

эффективного количества соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51.

[0464] Вариант III-92. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0465] Вариант III-93. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0466] Вариант III-94. Способ лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51.

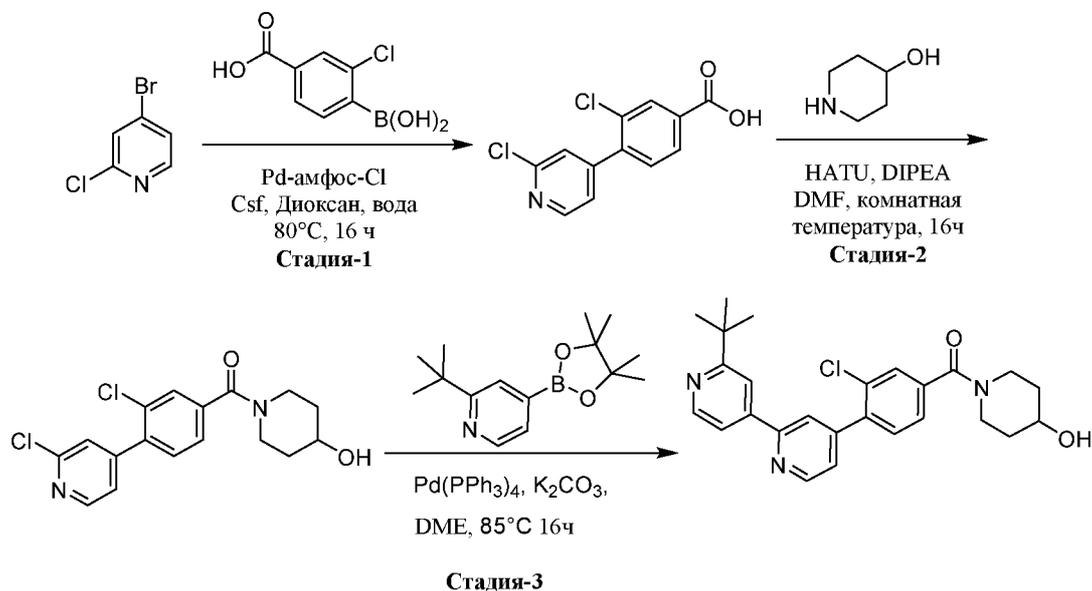
[0467] Вариант III-95. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по Варианту III-51, для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0468] Вариант III-96. Применение соединения по любому из Вариантов от III-1 по III-50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера в изготовлении лекарственного средства для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

ПРИМЕРЫ

[0469] Следующие ниже Примеры являются иллюстративными и не предназначены для ограничения каких-либо аспектов настоящего изобретения.

Пример 1: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (Соединение 1)



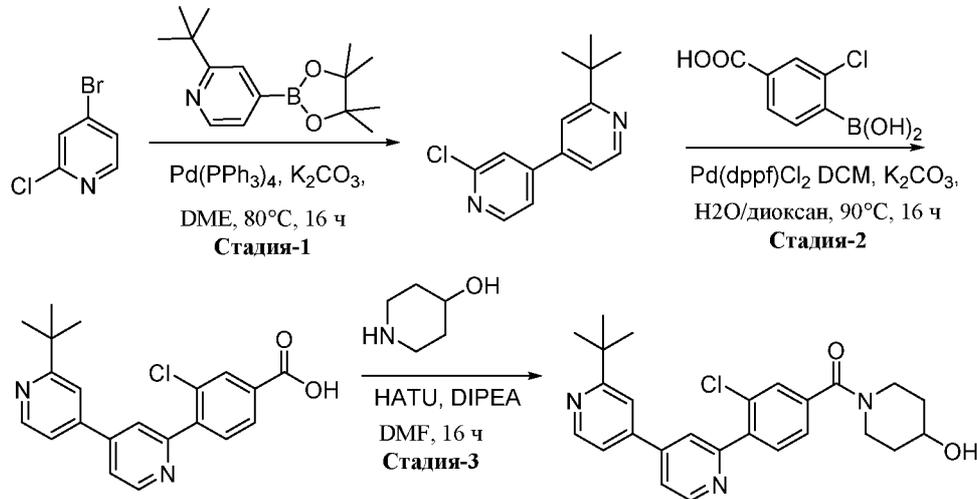
[0470] *Стадия 1: Синтез 3-хлор-4-(2-хлортиридин-4-ил)бензойной кислоты.* 4-бром-2-хлорпиридина (0.3г, 1.55 ммоль), бром-3-хлорбензойной кислоты (0.39 г, 1.94 ммоль), фторида цезия (0.58 г, 0.155 ммоль) в воде (0.9 мл) и 1,4 диоксана (6 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 15 мл и продували газообразным аргоном в течение 30 минут. К этой смеси добавляли Pd(амфос)₂Cl₂ (0.109 г, 0.155 ммоль) и снова пробирку продували газообразным аргоном в течение 30 минут. Пробирку нагревали до 80°C в течение 16 часов и за ходом реакции следили с помощью ТСХ и LCMS. По завершении реакцию смесь охлаждали до 25-30°C и добавляли ледяную воду (10 мл). Полученные твердые вещества фильтровали и сушили. Неочищенную 3-хлор-4-(2-хлорпиридин-4-ил)бензойную кислоту (0.3г) использовали на следующей стадии без очистки.

[0471] *Стадия 2: (3-хлор-4-(2-хлортиридин-4-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон.* К перемешиваемому раствору соединения со Стадии 1 (0.3 г, 1.12 ммоль) в DMF (6 мл) добавляли DIPEA (1.95 мл, 11.2 ммоль) с последующим добавлением HATU (1.7 г, 4.48 ммоль) в атмосфере азота. Эту смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-гидроксипиперидин (0.220 г, 2.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью

ТСХ и, по завершению, реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (30 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографией на силикагеле (230-400 меш), элюируя 0-80% этилацетатом в петролейном эфире с получением (3-хлор-4-(2-хлорпиридин-4-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (0.158г, 40%).

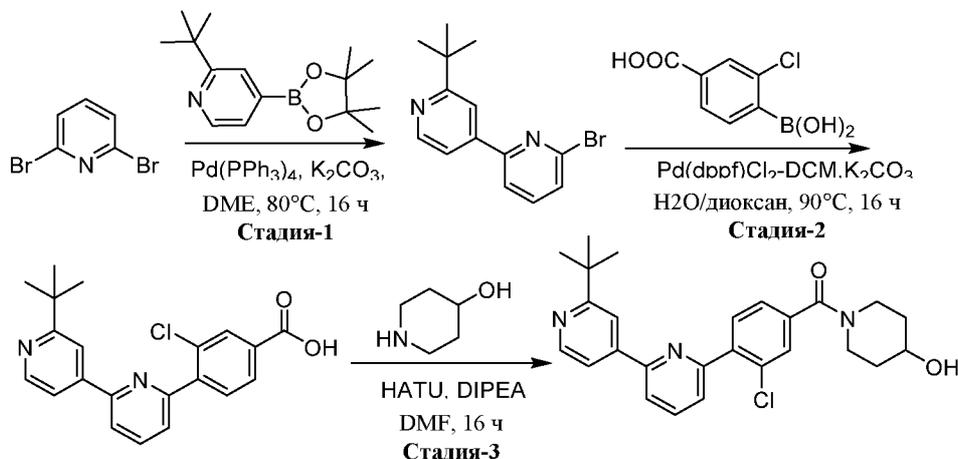
[0472] *Стадия 3: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона.* К перемешиваемому раствору (3-хлор-4-(2-хлорпиридин-4-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.15 г, 0.427 ммоль) в DME (3 мл) добавляли 2-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0.139 г, 0.533 ммоль) и K₂CO₃ (0.147 г, 1.06 ммоль) в воде (0.45 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Комбинацию продували аргоном в течение 30 минут и, после добавления тетракис палладия (0.049г, 0.0427 ммоль), снова продували газообразным аргоном в течение 30 минут. Смесь нагревали до 85°C в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. Когда реакция заканчивалась, реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли воду (50 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Слой этилацетата промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением d (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (42 мг, 15%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.83 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.63 – 8.64 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (bs, 1H), 7.90 – 7.92 (dd, J= 2 Hz, J= 5.2 Hz, 1H), 7.63 – 7.65 (m, 2H), 7.59 – 7.60 (dd, J= 1.8 Hz, J= 4.8 Hz, 1H), 7.49 – 7.51 (dd, J= 1.6 Hz, J= 7.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J=4.0 Hz, 1H), 3.95 – 4.05 (m, 1H), 3.74 – 3.79 (m, 1H), 3.50 – 3.56 (m, 1H), 3.16 – 3.24 (m, 2H), 1.69 – 1.80 (m, 2H), 1.35 – 1.42 (m, 11H). LCMS: 98.64 % (m/z = 450.39 [M+H]).

Пример 2: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[4,4'-бипиридин]-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (Соединение 2)



[0473] (4-(2'-(трет-бутил)-[4,4'-бипиридин]-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон получали аналогичным способом с соединением Примере 1, но с обратным порядком реакций на Стадии 1 и Стадии 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 8.83(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.66(d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H) 8.10(bs, 1H), 7.88 (dd, $J_1=1.6\text{ Hz}$, $J_2=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.83(s, 1H), 7.72 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.67 (dd, $J_1=1.6\text{ Hz}$, $J_2=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.61(d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=1.6\text{ Hz}$, $J_2=7.6\text{ Hz}$, 1H), 4.81(d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.03 (m,1H), 3.75-3.78(m, 1H), 3.50-3.55(m, 1H), 3.25-3.32(m, 2H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.38 (s, 11H). LCMS 99.99% ($m/z = 450.47$ [M+H]). Чистота по ВЭЖХ 99.84%.

Пример 3: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (Соединение 3)

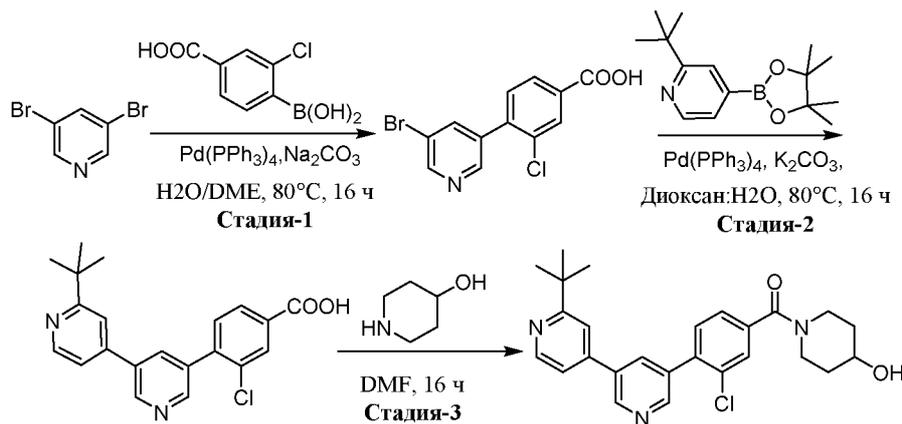


[0474] *Стадия 1: Синтез 6-бром-2'-(трет-бутил)-2,4'-бипиридина.* 2,6-дибромпиридин (0.3 г, 1.27 ммоль), пинаколовый эфир 2-трет-бутилпиридин-4-бороновой кислоты (0.323 г, 1.14 ммоль), и карбонат калия (0.35 г, 2.53 ммоль) в DME (6 мл) добавляли в стеклянную пробирку объемом 10 мл и продували азотом в течение 10 минут. Добавляли тетраakis палладия (0.146 г, 0.12 ммоль) и контейнер снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Затем контейнер нагревали до 80°C в течение 16 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл ледяной воды и все экстрагировали EtOAc (3x15 мл) органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором (3x10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем экстракт концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, используя 0-10 % EtOAc в гексане в качестве элюента с получением 6-бром-2'-(трет-бутил)-2,4'-бипиридина (0.210 г, 56.9%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0475] *Стадия 2: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорбензойной кислоты.* 6-бром-2'-(трет-бутил)-2,4'-бипиридин (0.15 г, 0.52 ммоль, 1 экв.), 4-карбокси-2-хлорфенилбороновую кислоту (0.156 г, 0.78 ммоль, 1.5 экв.) и карбонат калия (0.143 г, 1.035 ммоль, 2 экв.) в диоксане:воде (2.5:0.5 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 10 мл и продували азотом в течение 10 минут. К смеси добавляли комплекс Pd(dppf)Cl₂-DCM (0.049 г, 0.060 ммоль) и снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакцию смесь охлаждали, добавляли 5 мл воды и pH смеси доводили путем добавления AcOH до pH 6. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт измельчали с *n*-гексаном (3x10 мл). Этот остаток растворяли в диэтиловом эфире (10 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 0.3 г (неочищенный) 4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорбензойной кислоты, которую использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

[0476] Стадия 3: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорбензойной кислоты от Стадии 2 (0.2 г, 0.546 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл, 25 объемов) добавляли DIPEA (1 мл, 5.464 экв.) и HATU (0.83 г, 2.186 ммоль, 4.0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут с последующим добавлением 4-гидроксипиридина (0.11 г, 1.092 ммоль, 2.0 экв.) и дополнительно перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения, смесь разбавляли этилацетатом и промывали ледяной водой (4x5 ил). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая (4-(2'-(трет-бутил)-[2,4'-бипиридин]-6-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.103 г (выход 27.9 %)) в виде не совсем белого твердого вещества. Неочищенный продукт анализировали с помощью ¹H-NMR (400 MHz, DMSO), δ (ppm): 8.65(d, J=5.2Hz 1H), 8.16(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.11-8.07 (m, 2H), 7.89 (dd, J₁= 1.6Hz, J₂= 4.8Hz, 1H), 7.77 (t, J= 7.2Hz, 2H), 7.62(d, J=1.6Hz, 1H), 7.50 (dd, J₁= 1.6Hz, J₂= 8.0Hz, 1H), 4.81(d, J = 4Hz, 1H), 4.00-4.04 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 3.5-3.53 (m, 1H), 3.15-3.20 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H) 1.38(s, 11H). LCMS 99.81% (m/z 450.44 [M+H]). Чистота ВЭЖХ 98.46%.

Пример 4: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (Соединение 4)



[0477] Стадия 1: Синтез 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойной кислоты. 3,5-дибромпиридин (0.5 г, 2.11 ммоль, 1 экв), 4-карбокси-2-хлорфенилбороновую кислоту (0.402 г, 2.00 ммоль, 0.95 экв.) и карбонат натрия (0.559 г, 5.28 ммоль, 2.5 экв.) в DME-H₂O

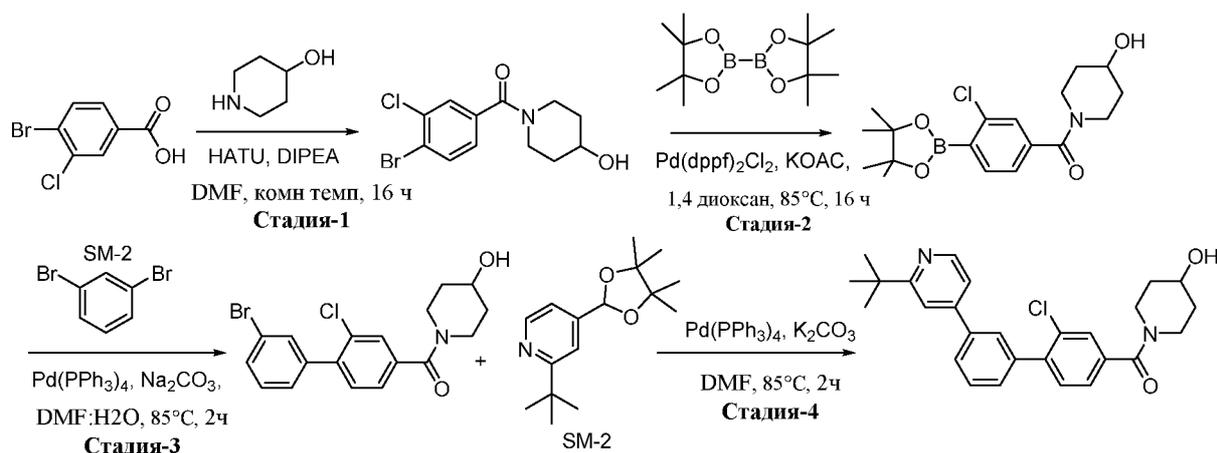
(3.75:1.25 мл) объединили в стеклянной пробирке объемом 10 мл и продували азотом в течение 10 минут. После добавления тетраакса палладия (0.122 г, 0.105 ммоль, 0.05 экв.) смесь снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и все экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Органические экстракты объединяли и промывали соляным раствором (3x10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Затем экстракт концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенную 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойную кислоту (0.350 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества.

[0478] *Стадия 2: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты*. 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойную кислоту (0.150 г, 0.4799 ммоль, 1 экв.), 2-трет бутилпиридин 4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0.156 г, 0.5759 ммоль, 1.2 экв.) и карбонат калия (0.133 г, 0.9598 ммоль, 2 экв.) в диоксане:воде (2.4:0.6 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 10 мл и продували азотом в течение 10 минут. После добавления тетраакса палладия (0.055 г, 0.0479 ммоль, 0.1 экв.), контейнер снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов и реакцию контролировали с помощью ТСХ. После завершения, реакционную смесь охлаждали, добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (0.140 г, неочищенный).

[0479] *Стадия 3: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона*. К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (0.140 г, 0.3816 ммоль, 1 экв.) в DMF (2.8 мл, 20 об.) добавляли DIPEA (0.211 мл, 1.1448 ммоль, 3 экв.) и NATU (0.218 г, 0.5724 ммоль, 1.5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-гидроксипиридин (0.058 г, 0.5724 ммоль, 1.5 экв.) и и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения, смесь разбавляли этилацетатом и промывали ледяной водой (4x5 мл). Органические слои разделяли,

объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.103 г, выход 30.23 %) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 9.07 (d, $J=2$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H) 7.50-7.48 (m, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.54-3.53 (m, 1H), 3.3 -3.2 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.38(s, 11H); LCMS 99.86% (m/z 450.47 [M+H]). Чистота по ВЭЖХ 99.76%.

Пример 5: Синтез (3'-(2-(трет-бутил)пиперидин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 5)



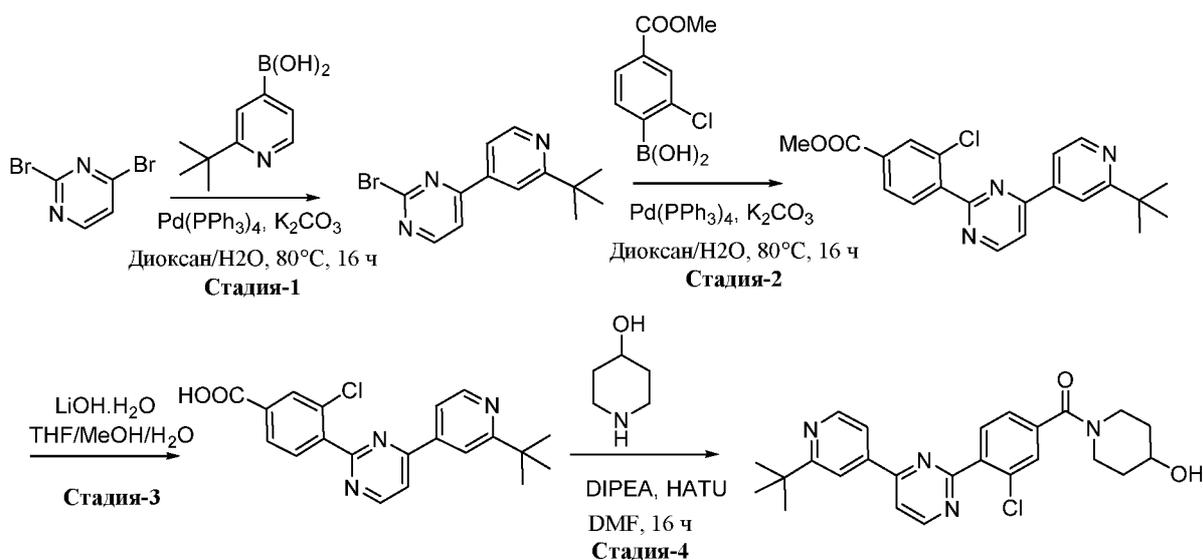
[0480] Стадия 1: Синтез (4-бром-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-бромбензойной кислоты (2.0 г, 8.49 ммоль) в DMF (40 мл) добавляли DIPEA (15.23 мл, 84.94 ммоль) и HATU (12.9 г, 33.97 ммоль) в атмосфере азота при перемешивании в течение 30 минут. Затем добавляли 4-гидроксипиперидина (1.71 г, 16.98 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ, и по завершению ее охлаждали до 0°C, добавляли воды (300 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное Соединение очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя 0-80% этилацетатом в петролейном эфире с получением (4-бром -3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (1.1 г, 41%).

[0481] *Стадия 2: Синтез (3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона.* К перемешиваемому раствору (4-бром -3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.3 г, 0.943 ммоль) в 1,4 диоксане (3 мл) в стеклянной пробирке добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-ди(1,3,2-диоксаборолан) (0.299 г, 1.17 ммоль) и KOAc (0.231 г, 2.35 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)₂Cl₂ (0.069 г, 0.094 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и подвергали нагреванию при 85°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и, после завершения, охлаждали до 0°C, добавляли воду (50 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали с соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона в виде коричневого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0482] *Стадия 3: Синтез (3'-бром-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона.* К перемешиваемому раствору (3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.387 г, 1.05 ммоль) в DMF (2.0 мл) в сосуд для микроволновой обработки добавляли 1,3-дибромбензол (0.2 г, 0.84 ммоль), Na₂CO₃ (0.224 г, 2.11 ммоль) в воде (0.6 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, добавляли тетраakis палладия (0.097 г, 0.084 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и подвергали микроволновому облучению при 85°C в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и после ее завершения, охлаждали до 0°C, добавляли воду (50 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя 5-80% этилацетатом в петролейном эфире с получением (3'-бром -2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона в виде не совсем белого твердого вещества (50 мг, 15%).

[0483] Стадия 4: Синтез (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. К перемешиваемому раствору (3'-бром-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.10 г, 0.25 ммоль) в DMF (2 мл) в сосуд для микроволновой обработки добавляли 2-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)пиридина (0.082 г, 0.31 ммоль) и K_2CO_3 (0.087 г, 0.634 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, добавляли тетракис палладия (0.029 г, 0.025 ммоль) и реакцию снова продували азотом в течение 10 минут. Затем реакционный сосуд герметично закрывали и подвергали облучению при $85^\circ C$ в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и, после завершения, ее охлаждали до $0^\circ C$, добавляли воды (30 мл) и все экстрагировали этилацетатом. Объединенные этилацетатные слои промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона в виде не совсем белого твердого вещества (9.5 мг, 8%). 1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.58-8.57 (m, 1H), 7.85–7.83 (m, 2H), 7.720 (d, $J=0.8$ Hz, 1H) 7.636–7.545 (m, 5H), 7.46–7.43 (m, 1H) 4.80 (d, $J=4$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.78–3.73 (m, 1H), 3.55–3.53 (m, 1H), 3.23–3.20 (m, 2H), 1.792 (s, 2H), 1.374 (s, 11H). LCMS: 96.44 % ($m/z = 449.38$ [M+H]). ВЭЖХ: 96.17%.

Пример 6: (4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 6)



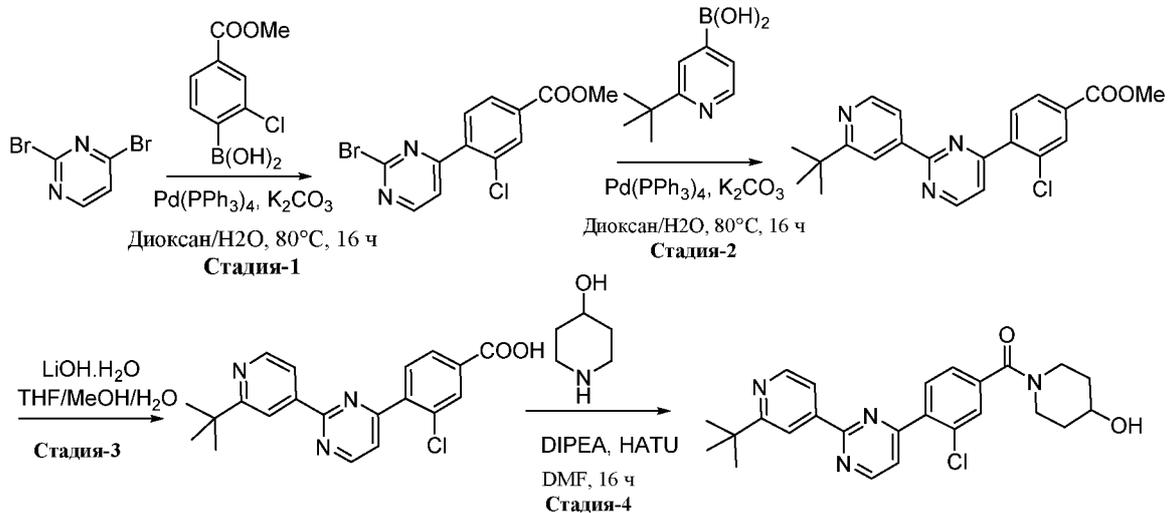
[0484] *Стадия 1: Синтез 2-бром-4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидина.* В стеклянной пробирке 2,4-дибромпиримидин (400 мг, 1.68 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане/Н₂О (9:1, 10 мл) и (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновую кислоту (270 мг, 1.51 ммоль) и К₂СО₃ (695 мг, 5.04 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (194 мг, 0.16 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Silica 100-200 меш), элюируя 10% EA в гексане. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 2-бром-4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин в виде вязкой жидкости (250 мг, 51%).

[0485] *Стадия 2: Синтез метил 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензоата.* В стеклянной пробирке 2-бром-4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин (280 мг, 0.85 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане/Н₂О (9:1, 10 мл), и (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (138 мг, 0.77 ммоль) и К₂СО₃ (354 мг, 2.56 ммоль) добавляли при атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (99 мг, 0.08 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение 10 минут. Пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Silica 100-200 меш), элюируя 10% EA в гексане. Удаление растворителя при пониженном давлении дает метил 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензоат в виде вязкой жидкости (160 мг, 49%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 9.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05-8.08 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.44 (s, 9H). LCMS: 94% (M+H = 382.23).

[0486] *Стадия 3: Синтез 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты.* К перемешиваемому раствору метил 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензоата (160 мг, 0.41 ммоль) в THF/MeOH/H₂O (3:3:1, 7 мл) добавляли LiOH·H₂O (42 мг, 1.25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, THF удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и подкисляли с 1*N* HCl до pH 4, затем водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты, который использовался на следующей стадии без очистки.

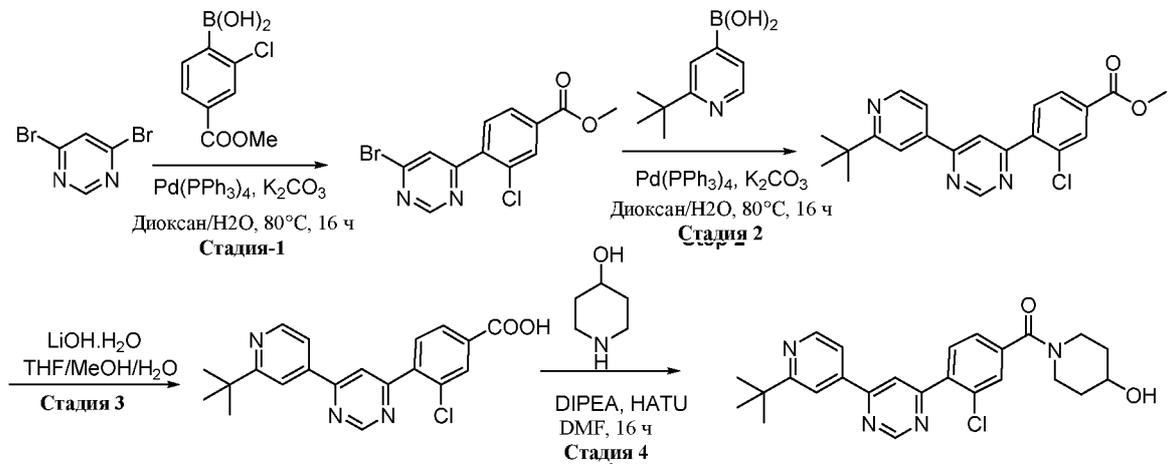
[0487] *Стадия 4: Синтез (4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона.* К перемешиваемому раствору 4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты (110 мг, 0.29 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (154 мг, 1.19 ммоль) с последующим добавлением NATU (455 мг, 1.19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 4-гидроксипиперидин (33 мг, 0.32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Собранные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.04 г, 38%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 9.15 (d, *J* = 5.2 Hz), 8.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 3.95-4.00 (br, 1H), 3.75-3.85 (br, 1H), 3.51-3.53 (br, 1H), 3.19-3.21 (br, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.32-1.34 (m, 11H). LCMS: (451.48[M+H]) 99.44%. ВЭЖХ: 96.33%.

Пример 7: (4-(2-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 7)



[0488] (4-(2-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон получали аналогичным способом как Соединение Примера 6, но с обратным порядком реакций на Стадии 1 и Стадии 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 9.15 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.75-8.74 (m, 1H), 8.29-8.28 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.01-7.99 (m, 1H), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4.00-3.95 (br, 1H), 3.85-3.75 (br, 1H), 3.53-3.51 (br, 1H), 3.21-3.19 (br, 2H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.34-1.32 (m, 11H). LCMS: (451.1[M+H]) 99.44%. ВЭЖХ: 96.33%.

Пример 8: (4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 8)



[0489] *Стадия 1: Синтез метил 4-(6-бром пиримидин-4-ил)-3-хлорбензоата.* К перемешиваемому раствору 4,6-дибромпиримидина (300 мг, 1.261 ммоль), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (300 мг, 1.513 ммоль), карбоната калия (435 мг, 3.15 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (3 мл) добавляли в герметичную стеклянную пробирку объемом 15 мл, которую продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетракис палладия (145 мг, 0.126 ммоль) его снова продували азотом в течение 30 минут и затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, смесь охлаждали до 25°C-30°C, фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои непосредственно концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, используя 0-50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-(6-бром пиримидин-4-ил)-3-хлорбензоата (100 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.09 – 9.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.21 – 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.07 (dd, J = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78 – 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

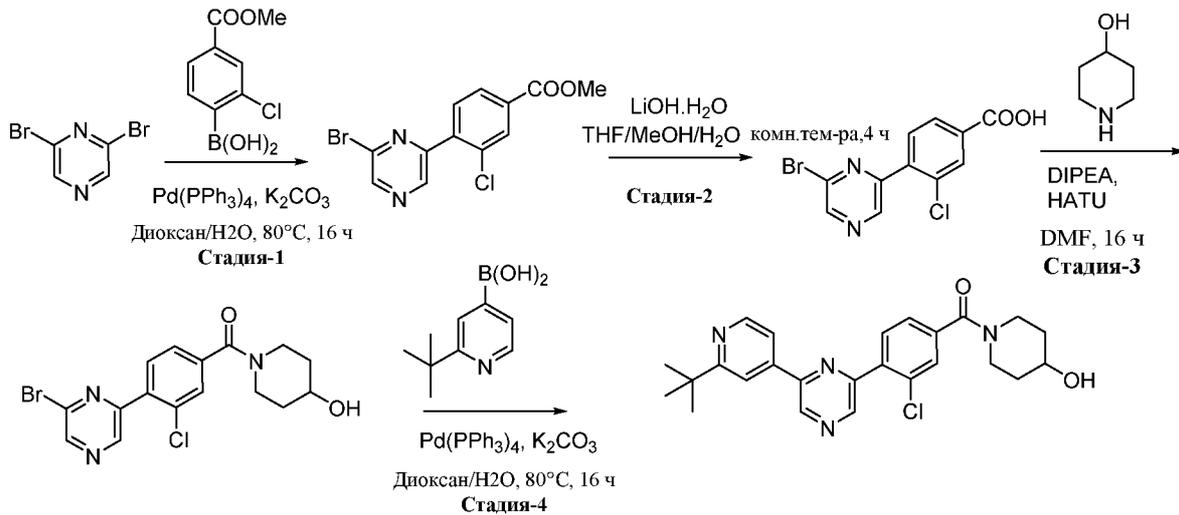
[0490] *Стадия 2: Синтез метил 4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорбензоата.* Перемешиваемый раствор метил 4-(6-бром пиримидин-4-ил)-3-хлорбензоата (100 мг, 0.305 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (54 мг, 0.305 ммоль), карбонат калия (105 мг, 0.763 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) в стеклянной пробирке объемом 15 мл с уплотнением продували азотом в течение 30 минут. После добавления тетракис палладия (35 мг, 0.0305 ммоль), реакцию смесь снова продували газообразным азотом в течение 30 минут, герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, смесь охлаждали до 25°C – 30°C, фильтровали через слой Celite® и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Его очищали с помощью колоночной хроматографии с нейтральным оксидом алюминия, используя 0-50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента с получением метил 4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорбензоата (70 мг, 60%) в виде бесцветной камеди.

[0491] *Стадия 3: Синтез 4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорбензойной кислоты.* К перемешиваемому раствору (70 мг, 0.183 ммоль) в метаноле:ТНФ:воде (3:2:1, 5 мл) добавляли LiOH.H₂O (23 мг, 0.549 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в воде (10 мл) и подкисляли лимонной кислотой до pH ~5. Затем водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорбензойной кислоты (70 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0492] *Стадия 4: Синтез (4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона.* К перемешиваемому раствору 4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорбензойной кислоты (70 мг, 0.190 ммоль) в DMF (3 мл) и DIPEA (98 мг, 0.761 ммоль) добавляли HATU (289 мг, 0.761 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. 4-гидроксипиперидин (19 мг, 0.190 ммоль) добавляли в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения, реакционную смесь разбавляли холодной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали ледяной водой (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (100 мг), который очищали с помощью колоночной хроматографии с нейтральным оксидом алюминия, используя 0-100% этилацетата в петролейном эфире с последующим добавлением 10% метанола в этилацетате в качестве элюента. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиримидин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (58 мг, 40%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.47 – 9.47 (m, 1H), 8.74 – 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.01 – 8.00 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.80 – 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.53 (dd, J = 7.6, 7.6 Hz,

1H), 4.81 (d, 1H), 4.0 (bs, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 3.53 – 3.48 (m, 1H), 3.21 – 3.20 (s, 2H), 1.80 – 1.74 (m, 2H), 1.39 (s, 11H). LCMS: 99.8 % (m/z = 451.54 [M+H]). ВЭЖХ = 98.8%.

Пример 9: (4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиазин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 9)



[0493] Стадия 1: Синтез метил 4-(6-бромпиазин-2-ил)-3-хлорбензоата. Раствор 2,6-дибромпиазина (500 мг, 2.1019 ммоль), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (314 мг, 1.4713 ммоль) и карбонат калия (314 мг, 3.1528 ммоль) в 1,4-диоксане/Н₂О (10:1, 11 мл) продували газообразным азотом в течение 15 минут. К этой смеси добавляли тетраakis палладия (242.76 мг, 0.21 ммоль) и смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью колоночной хроматографии (Silica 100-200 меш), элюируя 25% EtOAc в петролейном эфире до получения метил 4-(6-бром пиазин-2-ил)-3-хлорбензоата в виде не совсем белого твердого вещества (220мг, 32%). LCMS: 93.75 % (M+H=327.11). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06-8.06-8.04 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H).

[0494] Стадия 2: Синтез 4-(6-бром пиразин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты. К перемешиваемому раствору метил 4-(6-бромпиразин-2-ил)-3-хлорбензоата (300 мг, 0.613 ммоль) в THF/H₂O (3:1) (3.7 мл) добавляли LiOH·H₂O (25.7 мг, 0.613 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в воде (10 мл) и подкисляли 1N HCl до pH 3, а водный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические растворы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 4-(6-бромпиразин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты, которую использовали на следующей Стадии без очистки (130 мг, 68%).

[0495] Стадия 3: Синтез (4-(6-бром пиразин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. К перемешиваемому раствору 4-(6-бром пиразин-2-ил)-3-хлорбензойной кислоты (125 мг, 0.40 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0.21 мл, 1.2 ммоль) с последующим добавлением NATU (608.9 мг, 1.6 ммоль), и смесь перемешивали в течение 10 минут. После добавляли пиперидин-4-ол (60.69 мг, 0.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-(6-бромпиразин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (125 мг, 73%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43-7.41 (dd, J = 1.6, 1.6 Hz, 1H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.71-3.68 (s, 1H), 3.46 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.30-1.28 (m, 2H), LCMS: 95.20 % (M+N= 396.19).

[0496] Стадия 4: Синтез (4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиразин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. Раствор (4-(6-бромпиразин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (125 мг, 0.316 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (82.5 мг, 0.316 ммоль) и карбонат калия (87.3 мг, 0.632 ммоль) в 1,4-диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) продували газообразным азотом в течение 15

палладия (130 мг, 0.112 ммоль), смесь снова продували газообразным азотом в течение 30 минут и затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, ее охлаждали до 25°C – 30°C, фильтровали через слой Celite®, и промывали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, чтобы получить неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, используя 0-30% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-(5-бром-2-метоксипиридин-3-ил)-3-хлорбензоата (200 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.27 – 8.27 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.14 - 8.13 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.98 - 7.96 (dd, *J* = 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.37 – 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.9 (s, 3H). LCMS: 98 % (m/z = 356.16 [M+H]).

[0498] *Стадия 2: Синтез метил 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоат.* Метил 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоат (200 мг, 0.563 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновая кислота (147 мг, 0.563 ммоль), карбонат калия (194 мг, 1.408 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 15 мл и продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетракис палладия (65 мг, 0.0563 ммоль), смесь снова продували газообразным азотом в течение 30 минут, а затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, ее охлаждали до 25°C – 30°C, фильтровали через слой Celite® и экстрагировали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием 0-50% этилацетата в петролейном эфире. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении, получая метил 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоата (70 мг) в виде бесцветной камеди. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ 8.63 - 8.61 (m, 1H), 8.52 – 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 - 8.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.02 – 7.99 (m, 1H), 7.77 - 7.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.50 (m, 1H), 7.45 – 7.43 (d,

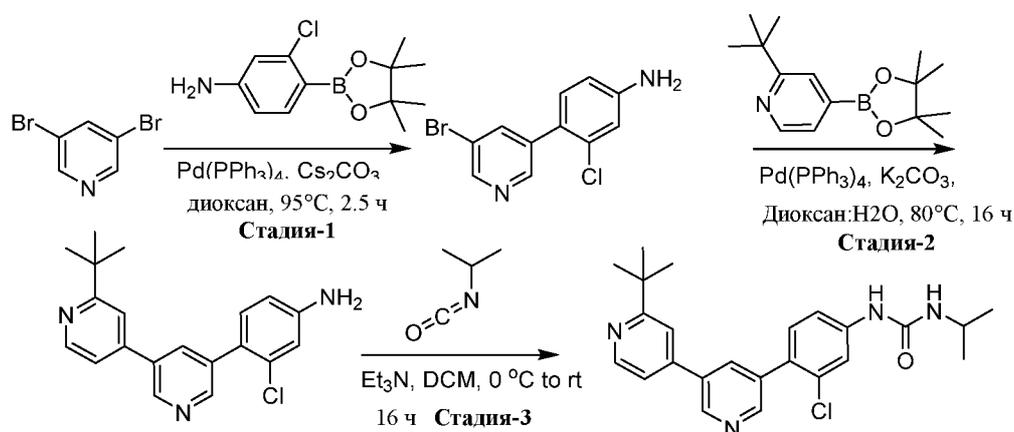
$J = 8$ Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). LCMS: 80.63% ($m/z = 411.1$ [M+H]).

[0499] Стадия 3: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты. К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (240 мг, 0.585 ммоль) в метаноле: THF: воде (3:2:1, 5 мл) добавляли LiOH·H₂O (73 мг, 1.755 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. За ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, ее концентрировали при пониженном давлении, растворяли в воде (10 мл) и подкисляли лимонной кислотой до pH ~5. Водный слой экстрагировали этилацетатом (2x20 мл), и объединенные органические слои собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (200 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0500] Стадия 4: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (200 мг, 0.505 ммоль) в DMF (2 мл) и DIPEA (261 мг, 2.02 ммоль) добавляли NATU (768 мг, 2.02 ммоль), и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем 4-гидроксипиперидин (51 мг, 0.505 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения реакции, ее разбавляли холодной водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические слои промывали ледяной водой (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (100 мг), который очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с использованием 0-100% этилацетата в петролейном эфире, а затем 10% метанола в этилацетате в качестве элюента. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением (4-(2'-(трет-бутил)-6-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (58 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.73 -8.73 (d, $J = 2.4$

Hz, 1H), 8.56 – 8.55 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 -8.17 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.75 - 7.74 (m, 1H), 7.59 - 7.58 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.58 – 7.57 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.55 – 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 – 7.44 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 1H), 4.82 (bs, 1H), 4.0 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 – 3.74 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.23 (m, 2H), 1.77-1.54 (m, 2H), 1.362 (s, 11H). LCMS: 99.21 % (m/z = 480.2 [M+H]). ВЭЖХ =99.71%.

Пример 11: 1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-изопропилмочевина (Соединение 11)



[0501] Стадия 1: Синтез 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилина. 3,5-дибром –пиридин (0.300 г, 1.266 ммоль), 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0.291 г, 1.139 ммоль) и карбонат цезия (0.824 г, 2.532 ммоль) в диоксане (6 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 10 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления тетракис палладия (0.146 г, 0.126 ммоль), смесь снова продували газообразным азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 95°C в течение 2.5 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ и LCMS. После завершения, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли 10 ил воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3x15 ил). Органические экстракты объединяли и промывали соляным раствором (3x10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя (0-15% EtOAc в гексане). Фракции продукта объединяли и концентрировали с получением 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилина (0.250 г, 69.63%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 8.63 (1H, $J=2.4$, d), 8.55 (1H, $J = 2.0$

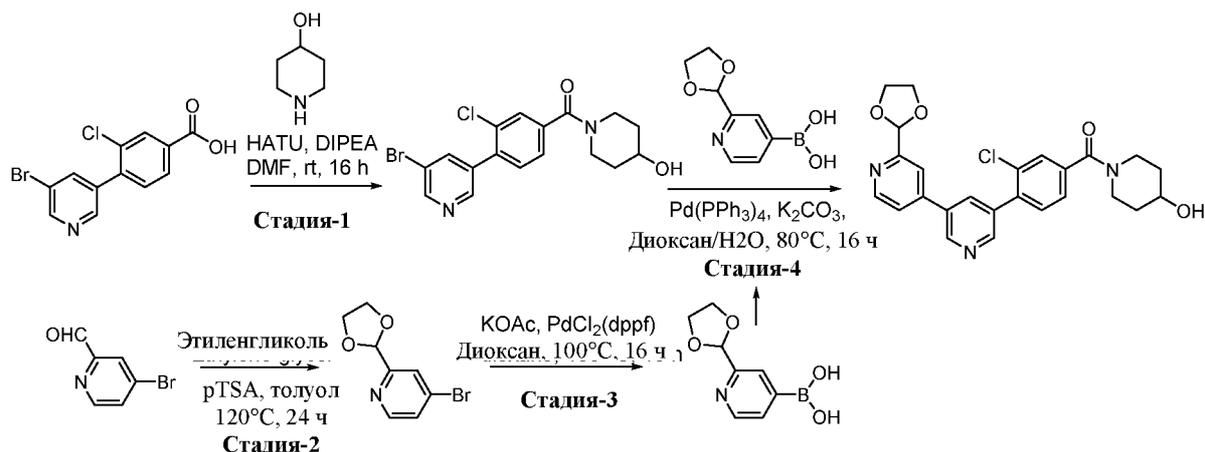
Hz, d), 8.03 (1H, $J=2.0$ Hz, t), 7.15-7.13 (1H, $J=8.0$ Hz, t), 6.73 (1H, $J=2.0$ Hz, d), 6.62-6.60 (1H, m), 5.68 (2H, s), 5.68 (2H, s); LCMS: 98.62% ($m/z = 285.0$ [M+ H]).

[0502] *Стадия 2: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина. 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилин (0.250 г, 0.881 ммоль), 2-третбутилпиридин-4-бороновой кислоты пинаколовый эфир (0.276 г, 1.058 ммоль) и карбонат калия (0.244 г, 1.762 ммоль) в диоксане:воде (4:1 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 10 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления тетракис палладия (0.101 г, 0.088 ммоль), и продували газообразным азотом в течение 10 минут, смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения, ее охлаждали, добавляли воду (10 мл) и все экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем, элюируя (0-35% этилацетатом в гексане) с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.250 г, 83.89%) в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ (ppm): 8.91 (1H, $J=2.4$, d), 8.65 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (1H, s), 7.78 (1H, $J=0.08$, d), 7.6 (m, 1H), 7.23 (1H, $J=8.0$ Hz, d), 6.76 (1H, $J=2.0$ Hz, d), 6.7 (s, 1H), 5.64 (2H, s), 1.37 (9H, s). LCMS: 96.96 % (m/z [M+H= 338.29]).*

[0503] *Стадия 3: Синтез 1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-изопропилмочевина. К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.100 г, 0.296 ммоль) в DCM (4 мл, 20 v) добавляли триэтиламин (0.44 г, 0.444 ммоль) и изоцианатопропан (0.038 г, 0.444 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и контролировали с помощью ТСХ. После завершения, реакционную смесь разбавляли DCM и промывали соляным раствором (2x5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-изопропилмочевины (0.070 г, выход 56.00 %) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ (ppm): 8.98 (1H, $J=2.4$, d), 8.69 (1H, $J=2.0$ Hz, d), 8.66 (1H, s), 8.61 (1H, $J=4.8$ Hz, d), 8.24-8.233 (1H, $J=2.0$,*

t), 7.84 (1H, $J=2.0$ Hz, d), 7.80 (1H, $J=0.8$ Hz, d), 7.64-7.62 (1H, m), 7.46-7.44 (1H, $J=8.4$ Hz, d), 7.35-7.32 (1H, m), 6.17-6.15 (1H, $J=7.8$ Hz, d), 3.80-3.73 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.10 (6H, d). LCMS: 99.56% (m/z 423.40 [M+H]). ВЭЖХ: чистота 99.79%.

Пример 12: (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 12)



[0504] Стадия 1: (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон. К перемешиваемому раствору 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойной кислоты, полученной в Примере 4 (0.3 г, 1.2 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0.49 г, 3.8 ммоль) с последующим добавлением HATU (0.73 г, 1.9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 4-гидроксипиперидин (0.143 г, 1.4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и контролировали с помощью ТСХ. После завершения реакции, ее разводили в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2x15 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.2 г), которые использовали на Стадии 4 без дополнительной очистки.

[0505] Стадия 2: Синтез 4-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридина. К перемешиваемому раствору 4-бромпиридина в толуоле добавляли этиленгликоль (2.25 г, 32.5 ммоль) и PTSA (0.245 г, 0.075 ммоль), и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 часов. За реакцией наблюдали с помощью LCMS и ТСХ. По завершении, реакционную смесь концентрировали и распределяли между этилацетатом и водой, получая

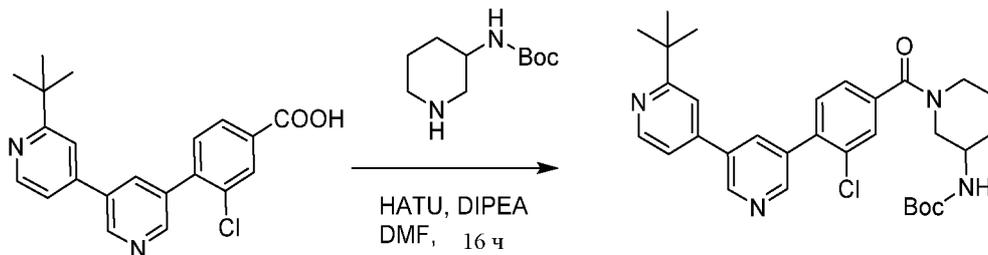
неочищенный продукт, который очищали флэш-хроматографией, элюируя 20% этилацетатом и петройлейным эфиром с получением 4-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (2.5 г) в виде бледно-желтой жидкости. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 : δ (ppm): 8.43 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7.47-7.45 (dd, $J=2$ Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.18-4.06 (m, 4H).

[0506] *Стадия 3: Синтез (2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты.* В стеклянной пробирке объединяли 4-бром-2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин (1.0 г, 4.3 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2.20 г, 8.6 ммоль) и KOAc (1.2 г, 13.11 ммоль) в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0.354 г, 0.43 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Смесь герметично закрывали в стеклянной пробирке и перемешивали при 80°C в течение 16 часов, и за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (Florisil® 60-120 меш), элюируя 50% этилацетатом в гексане. Фракции продукта концентрировали при пониженном давлении с получением (2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты в виде темно-коричневого полутвердого вещества (1 г).

[0507] *Стадия 4: Синтез (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона.* (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон (0.2 г, 0.5 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и (2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (0.098 г, 0.5 ммоль) и K₂CO₃ (0.211 г, 1.5 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0.058 г, 0.05 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, за ходом реакции наблюдали с помощью ТСХ. После завершения реакции, остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции продукта объединяли и лиофилизировали с получением (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (62 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO: δ (ppm): 9.8 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.19-4.1 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 3H), 3.96-3.70 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.50 (br 1H), 3.20 (br, 2H), 1.80-1.74 (br, 2H), 1.39-1.33 (br, 2H). LCMS: (466.39 [M+H]) 98.38%. ВЭЖХ: 97.78%.

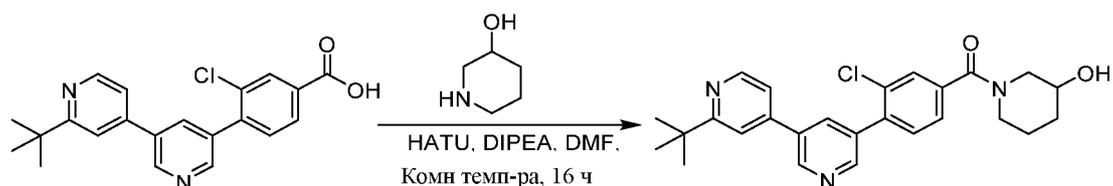
Пример 13: трет-бутил (1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоил)пиперидин-3-ил)карбамат (Соединение 13)



[0508] К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (100 мг, 0.4098 ммоль), полученному в Примере 4, в DMF (1 мл) добавляли трет-бутил пиперидин-3-илкарбамат (123 мг, 0.614 ммоль), HATU (622.8 мг, 1.639 ммоль) и DIPEA (158.8 мг, 1.229 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. За реакцией наблюдали с помощью ТСХ. После завершения, реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (150 мг), которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Выбранные фракции концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением трет-бутил (1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоил)пиперидин-3-ил)карбамата (48 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 9.06 (d, $J = 2.0$ Hz 1H), 8.74 (br s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H) 7.52-7.40 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.92-3.70 (m, 2H), 3.43 (br s, 1H), 3.15-

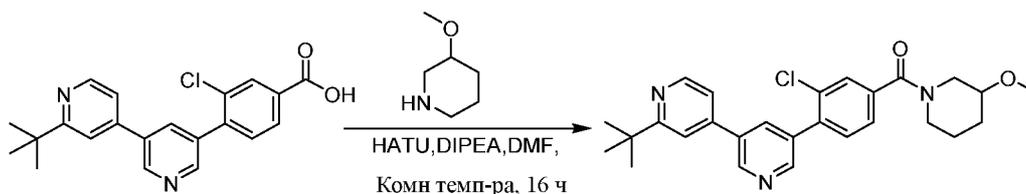
3.10 (m, 1H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H) 1.38-1.36 (m, 20H). LCMS: 99.46% (m/z = 549.49 [M+ H]). ВЭЖХ: 99.84%.

Пример 14: (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 14)



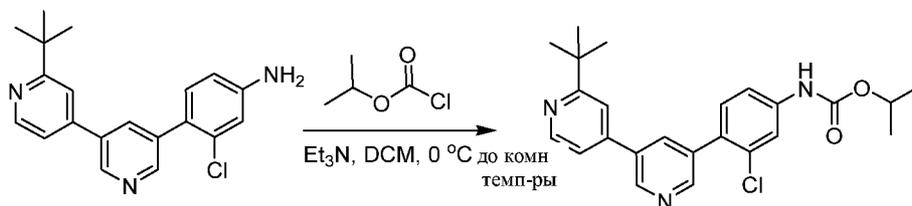
[0509] К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (100 мг, 0.4098 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (622.8 мг, 1.639 ммоль) и DIPEA (158.8 мг, 1.229 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли пиперидин-3-ол (62 мг, 0.614 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), реакцию гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (150 мг), которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции соединения концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 9.07 (d, $J = 2.0$ Hz 1H), 8.76 (d, $J = 2$ Hz 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 3H) 7.52-7.50 (m, 1H), 5.01-4.90 (m, 1H), 3.89-3.32 (m, 4H), 3.10-2.89 (m, 1H), 1.81-1.43 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 11H). LCMS: 98.92%. ВЭЖХ: 98.81% (m/z = 450.1[M+ H]).

Пример 15: (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-метоксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 15)



[0510] К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойную кислоту (100 мг, 0.4098 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (622.8 мг, 1.639 ммоль) и DIPEA (158.8 мг, 1.229 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 3-метоксипиперидин (71 мг, 0.614 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (150 мг), который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(3-метоксипиперидин-1-ила. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 9.07 (d, $J = 2.4$ Hz 1H), 8.76 (d, $J = 2$ Hz 1H), 8.63-8.62 (m, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 7.83-7.82 (m, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H) 7.49 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.34 (m, 4H), 3.15 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 3H), 1.38 (s, 10H). LCMS: 99.56%. ВЭЖХ: 99.83% ($m/z = 464.2$ [$M+H$]).

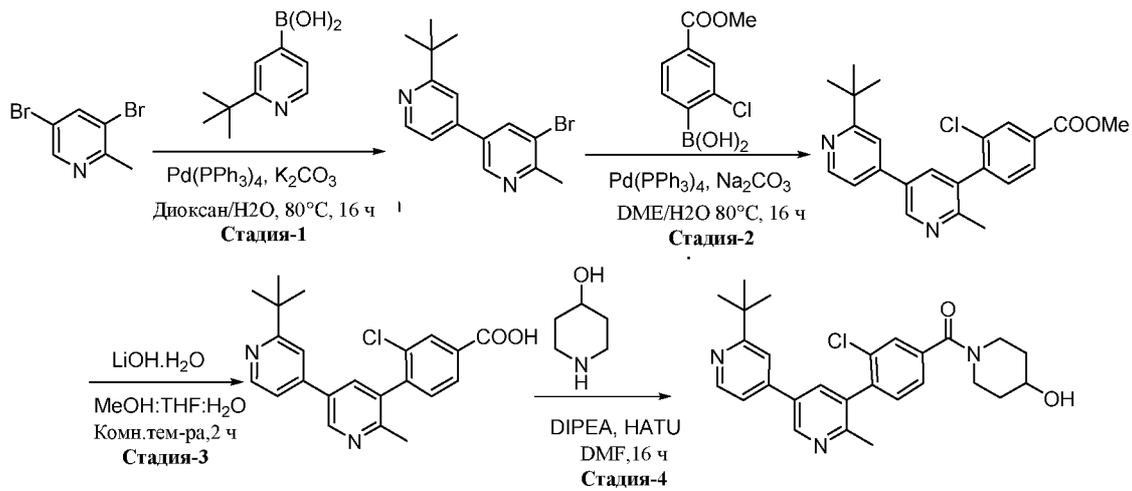
Пример 16: изопропил 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамат (Соединение 16)



[0511] К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.100 г, 0.296 ммоль) в DCM (4 мл, 20 об.) добавляли триэтиламин (0.44 г, 0.444 ммоль) и изопропилхлорформиат (0.054 г, 0.444 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь затем перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения (по данным ТСХ), смесь разбавляли DCM и промывали соляным раствором (2x5 мл). Органические слои разделяли, объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением изопропил 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата (0.031 г, выход 24.60 %) в виде не

совсем белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): 9.94(1H, s), 9.00 (1H, $J = 2.4$ Hz, d), 8.70 (1H, $J = 2.0$, s), 8.62-8.61 (1H, m), 8.25 (1H, t), 7.80 (1H, $J = 0.08$ Hz, d), 7.64 7.42 (1H, m), 7.52 (2H, $J = 1.2$ d), 4.95-4.89 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.29-1.27 (6H, d). LCMS: 99.55% (m/z 424.1 [M+H]). Чистота по ВЭЖХ 99.12%.

Пример 17: (4-(2'-(трет-бутил)-6-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 17)



[0512] Стадия 1: Синтез 5-бром -2'-(трет-бутил)-6-метил-3,4'-бипиридина. В стеклянной пробирке объемом 48 мл объединяли 3,5-дибром-2-метилпиридин (200 мг, 0.80 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновую кислоту (158 мг, 0.88 ммоль) и карбонат калия (277 мг, 2.00 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксан (10 мл), которую продували газообразным аргоном в течение 30 минут. После добавления тетраакс палладия (92 мг, 0.08 ммоль), смесь снова продували газообразным аргоном в течение 30 минут, затем трубку закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), смесь охлаждали до 25°C – 30°C, фильтровали через слой Celite® и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (500 мг), который очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия, используя 0-30% этилацетат в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции собирали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром -2'-(трет-бутил)-6-метил-3,4'-бипиридина (200 мг) в виде не совсем белого твердого

вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.67 – 8.64 (m, 2H), 8.03 - 8.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.27 – 7.26(m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

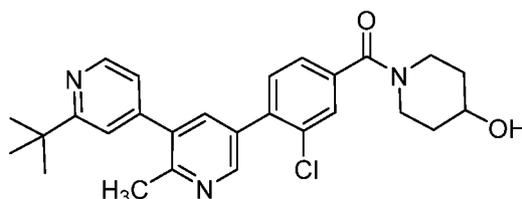
[0513] Стадия 2: Синтез (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты. В стеклянную пробирку объемом 15 мл объединяли 5-бром -2'-(трет-бутил)-6-метил-3,4'-бипиридин (200 мг, 0.657 ммоль), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (168 мг, 0.789 ммоль), карбонат калия (226 мг, 1.64 ммоль), воду (1 мл) и 1,4-диоксан (10 мл), и смесь продували газообразным аргоном в течение 30 минут. После добавления тетраakis палладия (75 мг, 0.065 ммоль), смесь снова продували газообразным аргоном в течение 30 минут, затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), смесь охлаждали до 25°C - 30°C , фильтровали через слой Celite® и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (300 мг), который очищали колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия с использованием 0-50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (150 мг) в виде бледно-желтой камеди.

[0514] Стадия 3: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-6-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты. К перемешиваемому раствору (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (150 мг, 0.585 ммоль) в метаноле:THF:воде (3:2:1, 5 мл) добавляли $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (48 мг, 1.14 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в воде (10 мл) и подкисляли лимонной кислотой до pH ~5. Затем продукт экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта (140 мг) в виде не совсем белого твердого вещества, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0515] Стадия 4: Синтез 4-(2'-(трет-бутил)-6-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(4-гидрокситиперидин-1-ил)метанона. К перемешиваемому раствору 4-(2'-

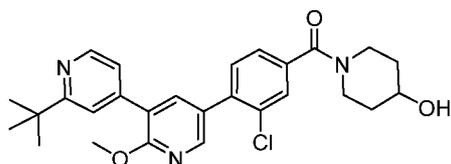
(трет-бутил)-6-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (140 мг, 0.368 ммоль) в DMF (3 мл) и DIPEA (0.264 мл, 1.47 ммоль) добавляли NATU (559 мг, 1.47 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем добавляли 4-гидроксипиперидин (44 мг, 0.442 ммоль) в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции (по данным ТСХ), смесь разбавляли холодной водой (25 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (2x20 мл). Объединенные этилацетатные слои промывали ледяной водой (50 мл) и сушили над сульфатом натрия, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4-(2'-(трет-бутил)-6-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (54 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.97 - 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.59 - 8.58 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.10 - 8.09 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.54 - 7.52 (m, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 4.82 - 4.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.79 - 3.75 (m, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.79 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). LCMS: 98.59 % ($m/z = 464.55$ [M+H]). ВЭЖХ: 98.83%.

Пример 18: (4-(2'-(трет-бутил)-2-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 18)



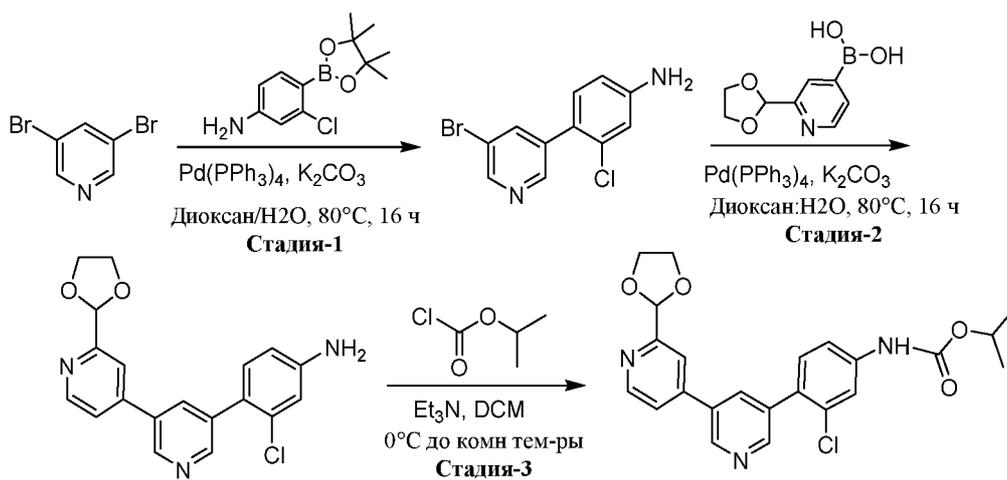
[0516] Это Соединение было получено серией реакций, аналогичных тем, которые показаны в Примере 17. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- D_6): δ 8.63 - 8.60 (m, 2H), 8.56 - 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.46-7.44 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H), 4.81 - 4.80 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4.02 - 3.99 (s, 1H), 3.78 - 3.73 (m, 1H), 3.50 (bs, 1H), 3.32 - 3.18 (b, 2H), 2.53-2.49 (m, 3H), 1.79 - 1.73 (m, 2H), 1.36 (s, 11H). LCMS: 97.82 % ($m/z = 464.54$ [M+H]). ВЭЖХ: 99.59%.

Пример 19: (4-(2'-(трет-бутил)-2-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 19)



[0517] Это Соединение было получено серией реакций, аналогичных тем, которые показаны в Примере 17. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 8.57 - 8.56 (d, $J = 5.2\text{Hz}$, 5.2Hz, 1H), 8.36 - 8.35 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.03 - 8.02 (d, $J = 2.4\text{Hz}$, 1H), 7.65 - 7.60 (m, 3H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 4.81 - 4.80 (d, $J = 3.6\text{Hz}$, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 1H), 3.53 - 3.51 (m, 1H), 3.20 - 3.19 (m, 2H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). LCMS: 99.52 % ($m/z = 480.1$ [M+H]). ВЭЖХ: 99.15%.

Пример 20: Изопропил (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамат (Соединение 20)



[0518] *Стадия 1: Синтез 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилина.* 3,5-дибромпиридин (1.0 г, 4.22 ммоль), 3-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин (0.96 г, 3.78 ммоль) и карбонат калия (1.75 г, 12.66 ммоль) в диоксане (25 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 50 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. Добавляли тетракис палладия (0.48 г, 0.422 ммоль) и смесь снова продували газообразным азотом в течение 10 минут, затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 10 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Органические экстракты объединяли, промывали соляным раствором (3x10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали при пониженном

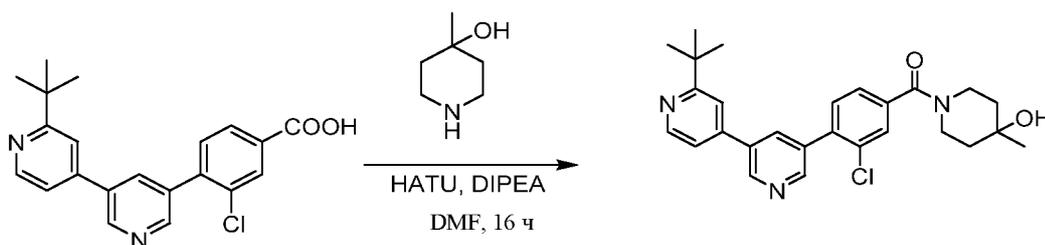
давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 100-200 меш) с использованием 20% этилацетата и гексан использовали в качестве элюента. Выбранные фракции объединяли и концентрировали с получением 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилина (0.350 г, 97%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0519] *Стадия 2: Синтез 4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина.* 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлоранилин (0.350 г, 1.23 ммоль), (2-(1,3-диоксолан-2-ил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (0.36 г, 1.85 ммоль) и карбонат калия (0.51 г, 3.78 ммоль) в диоксане:соде (30 мл, 4:1) загружали в стеклянную пробирку объемом 50 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. Добавляли тетраakis палладия (0.14 г, 0.123 ммоль) и смесь снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (по данным ТСХ), смесь охлаждали, добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400) с использованием MeOH/DCM в качестве подвижной фзы. Выбранные фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением 4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.200 г, 83.89%) в виде твердого вещества желтого цвета.

[0520] *Стадия 3: Синтез изопропил (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата.* К раствору 4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.200 г, 0.56 ммоль) в DCM (10 мл, 20 об.) добавляли триэтиламин (0.17 г, 1.69 ммоль) и изопропилхлорфоормиат (0.1 г, 0.84 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения, реакционную массу разбавляли DCM и промывали соляным раствором (2x5 мл). Объединенные органические слои разделили, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением изопропил (4-(2'-(1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата (0.034 г, выход 24.60 %) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ (ppm): 8.94

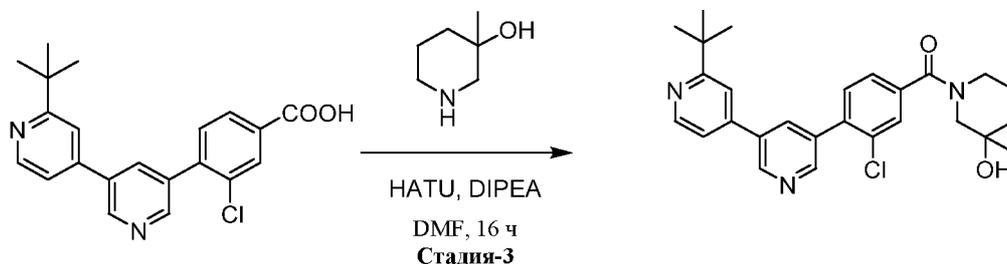
(1H, s), 8.70 (1H, $J = 2.0$ Hz, d), 8.66 (1H, $J = 5.2$ Hz, d), 8.26 (1H, $J = 2$ Hz, t), 7.95 (1H, 1.2 Hz, s), 7.82-7.79 (2H, m), 7.51- 7.48 (1H, m), 7.44-7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.86 (1H, s), 5.0-4.97 (1H, m), 4.21-4.15 (2H, m), 4.09-4.06 (2H, m), 1.31(6H, $J = 6.4$ Hz, d). LCMS: 99.18% (m/z 440.1 [M+H]). ВЭЖХ: чистота 97.64%.

Пример 21: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанона (Соединение 21)



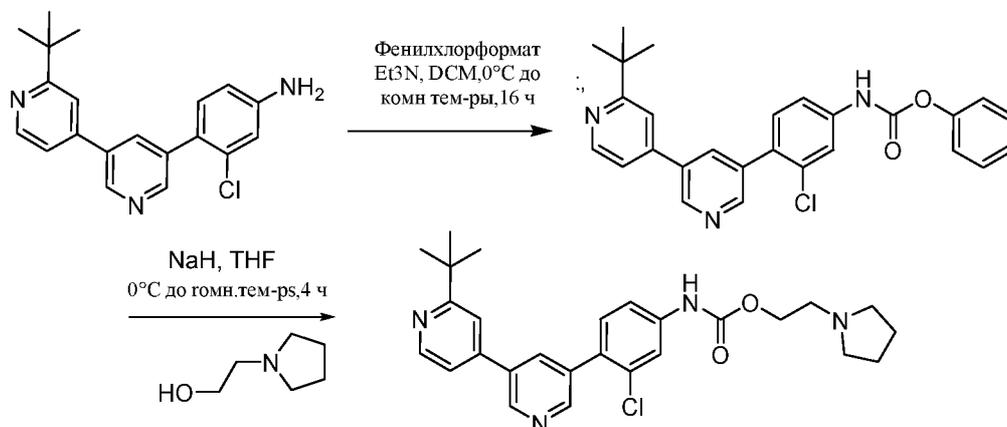
[0521] К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (100 мг, 0.4098 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли HATU (622.8 мг, 1.639 ммоль) и DIPEA (158.8 мг, 1.229 ммоль). После перемешивания в течение 10 минут, добавляли 4-метилпиперидин-4-ол (71 мг, 0.614 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции соединения объединяли, концентрировали при пониженном давлении и диофилизировали с получением (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанона в виде не совсем белого твердого вещества (35 мг). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO d_6): δ (ppm): δ 9.07 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.76 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.63 (dd, $J = 0.80, 5.20$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 0.80$ Hz, 1H), 7.68-7.63 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 1.60, 7.60$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 3.34-3.37 (br, 3H), 1.60-1.40 (br, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (s, 3H). LCMS: 99.16% (m/z = 464.2 [M+ H]). ВЭЖХ 98.86%.

Пример 22: Синтез (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)метанона (Соединение 22)



[0522] Это Соединение получали реакцией, аналогичной описанной в Примере 21. $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, DMSO-d_6 : δ 9.07 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.35 (t, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.65 (m, 3H), 7.50-7.51 (m, 1H), 4.60-4.61 (m, 1H), 4.00-4.03 (m, 1H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 1H), 1.60-1.45 (m, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.19 (s, 3H). LCMS: 99.33% ($m/z = 464.52[\text{M} + \text{H}]$). ВЭЖХ: 97.15%.

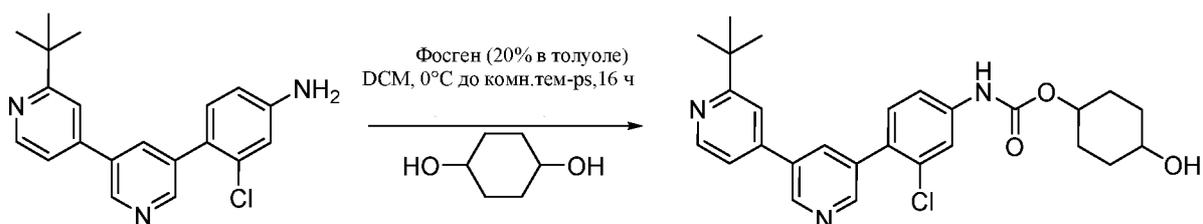
Пример 23: Синтез 2-(пирролидин-1-ил)этил(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата (Соединение 23)



[0523] К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (250 мг, 0.74 ммоль) и Et_3N (150 мг, 1.48 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли фенилхлорформиат (116 мг, 0.81 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов, реакционную смесь разбавляли 10 мл воды и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (100-200 меш) с использованием 20% EtOAc и гексана в качестве элюента с получением фенил (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата в виде липкого твердого вещества (180 мг, 44%). К раствору этого соединения (24 мг, 0.18 ммоль) в THF (5 мл), добавляли NaN (10 мг, 0.18 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 2-(пирролидин-1-ил)этан-1-ол (70 мг, 0.15 ммоль) при 0°C и оставляли для достижения комнатной температуры в течение 4 часов. Реакционную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(пирролидин-1-ил)этил(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества (25 мг, 27%). ¹H-NMR 400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.89 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 0.80 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 2.00, 5.20 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 2.00, 8.40 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.85 (t, *J* = 5.60 Hz, 2H), 2.68 (b s, 4H), 1.83-1.86 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). LCMS 97.00% (*m/z* 479.2 [M+H]). Чистота по ВЭЖХ 97.14%.

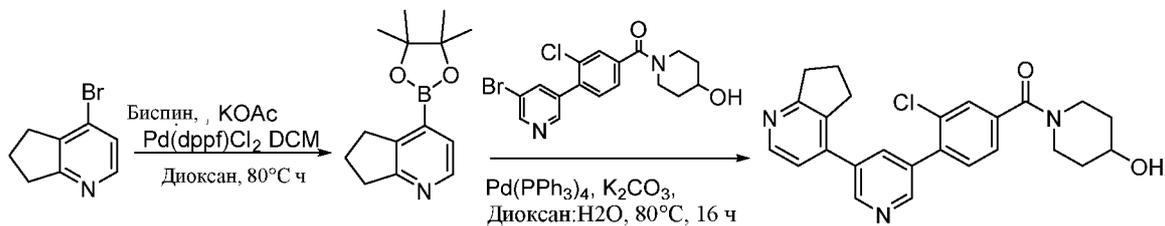
Пример 24: Синтез 4-гидроксициклогексил (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамата (Соединение 24)



[0524] К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (103.4 мг, 0.89 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли фосген (20% в толуоле) (0.1 мл, 0.89 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. К этой смеси добавляли циклогексан-1,4-диол (103.4 мг, 0.89 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Выпаривание растворителей при пониженном давлении дало неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-гидроксициклогексил (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-

хлорфенил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества (20 мг, 8%). $^1\text{H-NMR}$ 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 9.95 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.63 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 7.53-7.53 (m, 2H), 4.73-4.53 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 3H), 1.45-1.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS (98.48 %, $m/z = 480.42$ [$M^+ H$]). Соединение представляет собой смесь цис-, транс-изомеров. ВЭЖХ: 66.14 + 33.07, LCMS: 53.18 + 45.30.

Пример 25: Синтез (3-хлор-4-(5-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксиперидин-1-ил)метанона (Соединение 25)

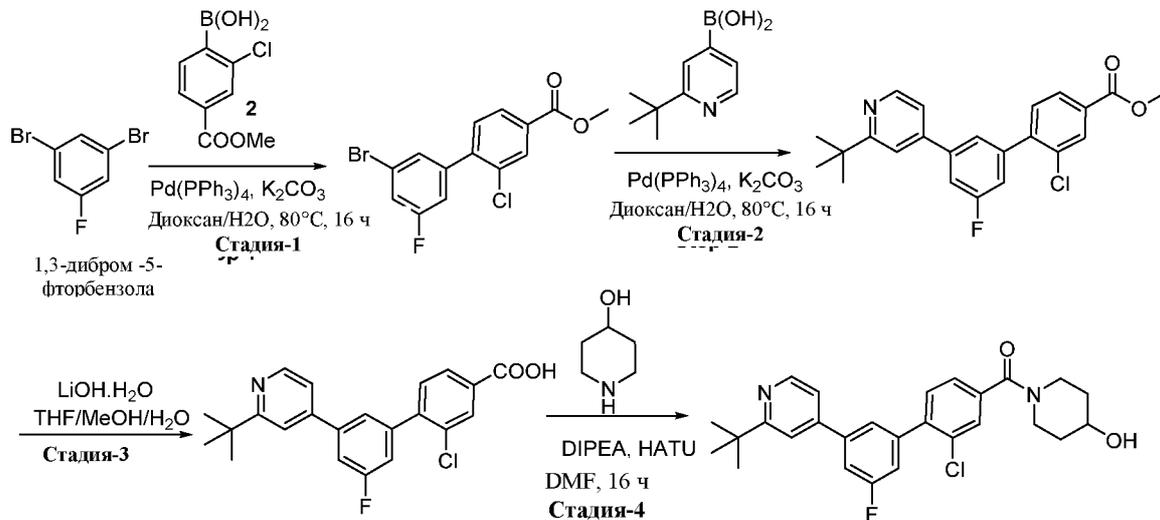


[0525] К перемешиваемому раствору 4-бром-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин (0.4 г, 2.01 ммоль) в диоксане (4.0 мл) добавляли бим-пинакалатодиборан (0.76 г, 3.02 ммоль) и AcOK (0.59 г, 6.03 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$ (0.015 г, 0.201 ммоль), и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до 25°C, добавляли воду (20 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая неочищенный 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин, который использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

[0526] К перемешиваемому раствору этого материала (0.102 г, 0.41 ммоль, 1.0 экв.) в диоксане:воде (1.5 мл) добавляли 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил(4-гидроксиперидин-1-ил)метанон (0.15 г, 0.37 ммоль, 1.1 экв.) и K $_2$ CO $_3$ (0.154 г, 1.118 ммоль, 3.0 экв.), и смесь продували азотом в течение 15 минут. Затем добавляли тетраakis палладия (0.042 г, 0.037 ммоль, 0.1 экв.) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов.

Затем реакционную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Органические экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-хлор-4-(5-(6,7-дигидро-5Н-циклопента[б]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона в виде белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 8.85 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.78 – 3.73 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 2H), 3.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.11- 2.04 (m, 2H), 1.81-1.23 (m, 4H). ВЭЖХ: 99.03%, LCMS: 96.39 % (m/z = 434.46 [M+H]⁺).

Пример 26: Синтез (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (Соединение 26)



[0527] Стадия 1: Метил 3'-бром -2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.

Перемешиваемую смесь 1,3-дибром -5-фторбензола (400 мг, 1.575 ммоль), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (338 мг, 1.575 ммоль) и карбоната калия (544 мг, 3.937 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксан (10 мл) в стеклянной пробирке объемом 40 мл продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетракис палладия (182 мг, 0.157 ммоль), реакционную смесь снова продували газообразным

азотом в течение 30 минут, пробирку закрывали и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия, используя 0-30% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3'-бром-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (300 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

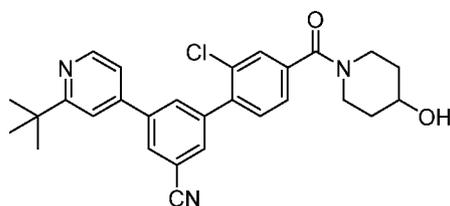
[0528] *Стадия 2: Метил 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилат.* Перемешиваемую смесь продукта от Стадии 1 (300 мг, 0.873 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (172 мг, 0.873 ммоль), карбоната калия (302 мг, 2.182 ммоль) в воде (2 мл) и 1,4-деоксане (8 мл) в стеклянной пробирке объемом 40 мл продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетраакс палладия (101 мг, 0.0873 ммоль), реакционную смесь снова продували газообразным азотом в течение 30 минут, затем пробирку закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с использованием 0-50% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента. Выбранные фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоксилата (290 мг) в виде бесцветного липкого твердого вещества.

[0529] *Стадия 3: 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновая кислота.* К перемешиваемой смеси соединения от Стадии 2 (330 мг, 0.829 ммоль) в THF:метанол:вода (20 мл:10 мл:5 мл) добавляли LiOH.H₂O (105 мг, 2.488 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в воде (10 мл), затем подкисляли лимонной кислотой до pH ~5. Водный слой экстрагировали этилацетатом

(2x20 мл) и объединенные этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия \ и концентрировали при пониженном давлении с получением 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-карбоновой кислоты(310 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0530] Стадия 4: (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон. К перемешиваемой смеси соединения от Стадии 3 (310 мг, 0.807 ммоль) в DMF (3 мл) и DIPEA (0.688 мл, 3.230 ммоль) добавляли HATU (1.507 г, 3.230 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляли 4-гидроксипиридин (100 мг, 0.807 ммоль) в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли холодной водой (50 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (2x25 мл). Объединенные органические слои промывали ледяной водой (50 мл), сушили на сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (26 мг) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.59 – 8.58 (m, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 3H), 7.62 – 7.58 (m, 3H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 4.79 (bs, 1H), 4.02 - 3.99 (bs, 1H), 3.77 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.60 (bs, 1H), 3.20 (m, 2H), 1.77 – 1.75 (bs, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). LCMS: 99.7 % (m/z = 467.36 [M+H]). ВЭЖХ: 98.81%.

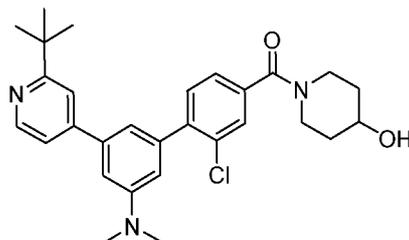
Пример 27: Синтез 5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2'-хлор-4'-(4-гидроксипиридин-1-карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрила (Соединение 27)



[0531] Это Соединение получали с использованием 3,5-дибромбензонитрила в серии реакций, аналогичных показанных в Примере 26 с получением 5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2'-хлор-4'-(4-гидроксипиридин-1-карбонил)-[1,1'-бифенил]-3-карбонитрила. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.62 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 8.24 (t, J =

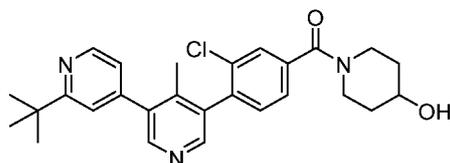
1.60 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 0.80$ Hz, 1H), 7.63-7.66 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.74-3.76 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.22 (br s, 2H), 1.78 (br, 2H), 1.39 (br s, 11H). LCMS: 99.57% ($m/z = 474.1$ [M+ H]); ВЭЖХ 99.67%.

Пример 28: Синтез (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (Соединение 28)



[0532] Это Соединение получали с использованием 3,5-дибром-N,N-диметиланилина в серии реакций, аналогичных показанных в Примере 26 с получением (3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-5'-(диметиламино)-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. $^1\text{H-NMR}$: (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 8.56-8.54 (dd, $J=0.4$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=0.6$ Hz, 1H), 7.56- 7.55 (dd, $J=2.0$ Hz, $J=2.0$ Hz, 2H), 7.51- 7.49 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.42- 7.40 (dd, $J=1.6$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.04- 7.02 (m, 2H), 6.82- 6.81 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=1.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 3.99 (bs, 1H), 3.78- 3.73 (m, 1H), 3.56 (bs, 1H), 3.24- 3.23 (bs, 2H), 3.01 (s, 6H), 1.78-1.75 (bs, 2H), 1.40 (s, 9H). LCMS: (492.55[M+H]) 99.30%, ВЭЖХ: 98.71%.

Пример 29: (4-(2'-(трет-бутил)-4-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение 29)



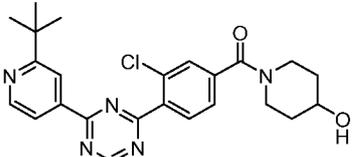
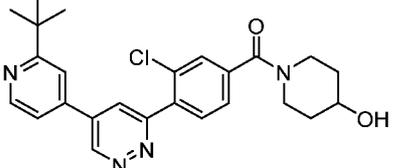
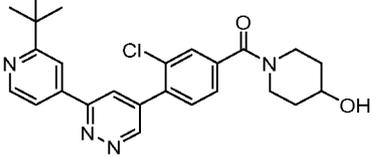
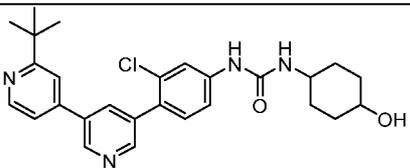
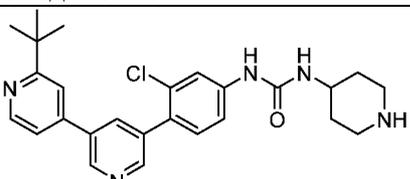
[0533] Это Соединение получали с использованием 3,5-дибром-4-метилпиридина в серии реакций, аналогичных показанных в Примере 26 с получением (4-(2'-(трет-бутил)-4-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (dd, $J = 0.80, 5.20$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H), 7.46-7.47 (m, 3H), 7.32 (dd, $J = 1.60, 4.80$ Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.02 (br,

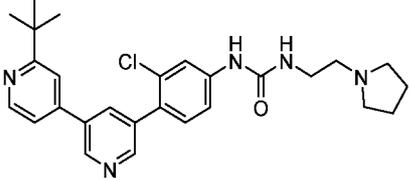
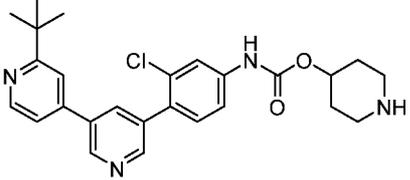
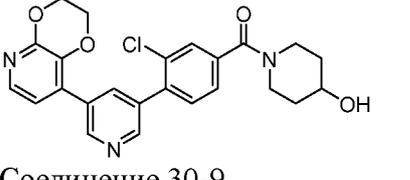
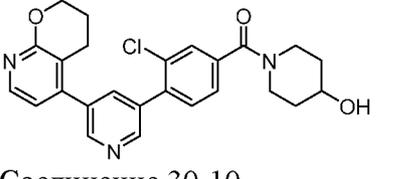
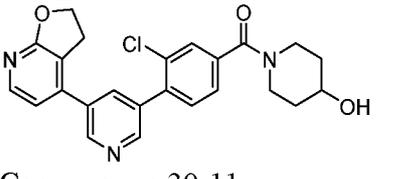
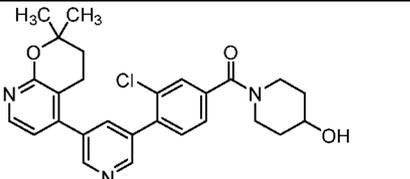
1H), 3.76 (br, 1H), 3.54-3.50 (br, 1H), 3.36-3.28 (br, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.78 (br, 2H), 1.39 (br s, 11H); LCMS 98% (m/z = 464.54 [M+ H]); ВЭЖХ 99.04%.

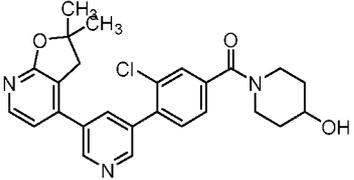
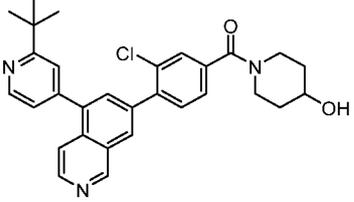
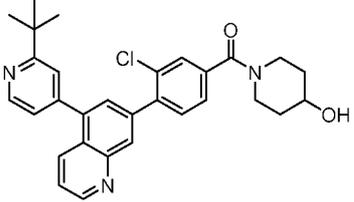
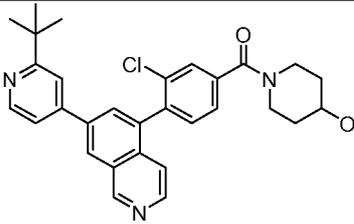
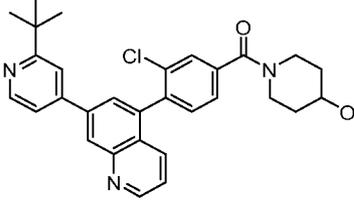
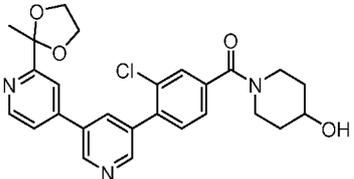
Пример 30: Синтез дополнительных соединений

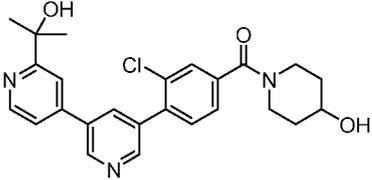
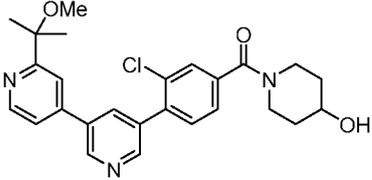
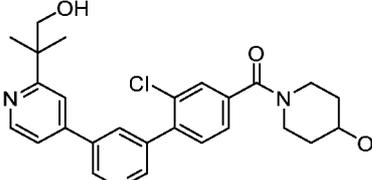
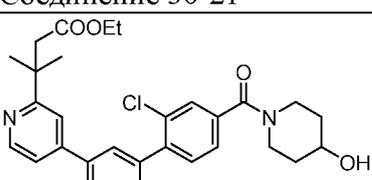
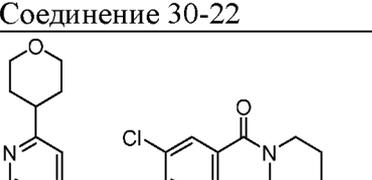
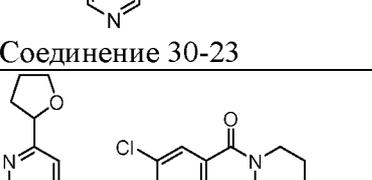
[0534] Получают соединения, перечисленные в Таблице 1. Некоторые из этих соединений получают с использованием способов и процедур синтеза, описанных выше.

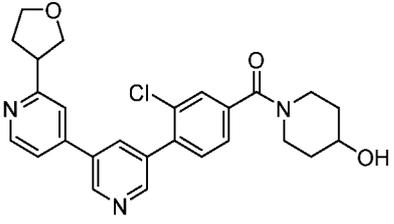
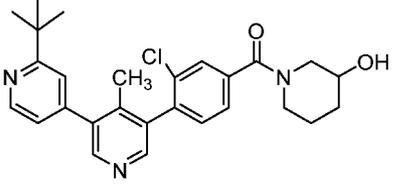
Таблица 1. Дополнительные соединения.

Структура	Название
 <p>Соединение 30-1</p>	(4-(4-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-1,3,5-триазин-2-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-2</p>	(4-(5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиридазин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-3</p>	(4-(6-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)пиридазин-4-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-4</p>	1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(4-гидроксициклогексил)мочевина
 <p>Соединение 30-5</p>	1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(пиперидин-4-ил)мочевина

Структура	Название
 <p>Соединение 30-6</p>	<p>1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)мочевина</p>
 <p>Соединение 30-7</p>	<p>N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-4-гидроксипиперидине-1-карбоксамид</p>
 <p>Соединение 30-8</p>	<p>пиперидин-4-ил (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)карбамат</p>
 <p>Соединение 30-9</p>	<p>(3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-б]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-10</p>	<p>(3-хлор-4-(5-(3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-5-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-11</p>	<p>(3-хлор-4-(5-(2,3-дигидрофуоро[2,3-б]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-12</p>	<p>(3-хлор-4-(5-(2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-5-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>

Структура	Название
 <p>Соединение 30-13</p>	<p>(3-хлор-4-(5-(2,2-диметил-2,3-дигидрофуоро[2,3- b]пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4- гидроксипиперидин-1-ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-14</p>	<p>(4-(5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин- 7-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1- ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-15</p>	<p>(4-(5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)хинолин-7- ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1- ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-16</p>	<p>(4-(7-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин- 5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1- ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-17</p>	<p>(4-(7-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)хинолин-5- ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1- ил)метанон</p>
 <p>Соединение 30-18</p>	<p>(3-хлор-4-(2'-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)-[3,4'- бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин- 1-ил)метанон</p>

Структура	Название
 <p>Соединение 30-19</p>	(3-хлор-4-(2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона
 <p>Соединение 30-20</p>	(3-хлор-4-(2'-(2-метоксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-21</p>	(3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-22</p>	этил 3-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)-3-метилбутаноат
 <p>Соединение 30-23</p>	(3-хлор-4-(2'-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон
 <p>Соединение 30-24</p>	(3-хлор-4-(2'-(тетрагидрофуран-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон

Структура	Название
 <p data-bbox="204 548 443 577">Соединение 30-25</p>	<p data-bbox="767 324 1414 425">(3-хлор-4-(2'-(тетрагидрофуран-3-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксиперидин-1-ил)метанон</p>
 <p data-bbox="204 772 443 797">Соединение 30-26</p>	<p data-bbox="767 586 1398 687">(4-(2'-(трет-бутил)-4-метил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксиперидин-1-ил)метанон</p>

Пример 31: Скрининговый анализ репортеров

[0535] Данный анализ использовали для оценки влияния на транскрипционную активность SREBP соединений, синтезированных в соответствии с Примерами 1-16, 20, и 22, с использованием репортерной конструкции SRE-люциферазы. В день 1, производили посев 10,000 клеток в 96 луночный (белый) планшет в соответствии с картой в ростовой среде без антибиотиков. Клетки инкубировали при 37°C в течение 8 часов. После 8 часов, клетки промывали DPBS для полного удаления FBS. DPBS полностью удаляли и ростовую среду заменяли средой для обработки, не содержащей фенол (90 мкл) с различными концентрациями FBS. Клетки затем инкубировали при 37°C в течение 24 часов с различными дозами соединений (от 0.01 мкМ до 10 мкМ). Затем осуществляли анализ люциферазы.

[0536] Реагенты для проведения анализа люциферазы хранили при -20°C. В пробирку с лиофилизированным субстратом для анализа добавляли 1 мл растворителя субстрата и хорошо перемешивали. Пробирку с субстратом после восстановления покрывали алюминиевой фольгой для защиты от света. Аналитический буфер оттаивали до комнатной температуры. К 20 мл аналитическому буферу добавляли 200 мкл восстановленного 100x субстрата и хорошо перемешивали. Восстановленный субстрат, а также аналитический раствор (буфер + субстрат) защищали от света на протяжении всей процедуры, накрыв его алюминиевой фольгой.

[0537] Используя многоканальную пипетку, 100 мкл аналитического раствора (буфер + субстрат) добавляли непосредственно в каждую лунку с образцом в планшете 1, который инкубировали в течение 30 минут (планшет накрывали алюминиевой фольгой). После 30 минут инкубации, планшет проверяли на общую люминесценцию. Каждую лунку считывали в течение 2 секунд на люменометре для планшетов. (Микропланшет-ридер Envision Microplate reader от Perkin Elmer). Были приняты меры предосторожности, чтобы инкубировать планшет ровно в течение 30 минут перед считыванием на ридере.

[0538] *Материалы:* Репортерная клеточная линия SREBPv1: HepG2 - #32251. Ростовая среда: MEM (Corning 10-010), 10% FBS, 1% GlutaMax (Invitrogen Catalog # 35050061), мкг/мл Пуромицин (Invitrogen Catalog # A1113803) и 1% Пенициллин-Стрептомицин (Pen-Strep). Среда для Обработки: MEM, не содержащая фенол (Invitrogen Catalog # 51200-038) и 1% GlutaMax (Invitrogen Catalog # 35050061). Анализ Люциферазы: Набор для анализа люциферазы LightSwitch Luciferase Assay Kit (Catalog # 32032). LDH анализ: набор для анализа цитотоксичности LDH Pierce LDH Cytotoxicity Assay Kit (Catalog# SD249616).

[0539] Результаты транскрипционной активности для соединений из Примеров 1-16, 20, и 22 показаны в Таблице 2 ниже.

Таблица 2. Результаты скрининга репортеров

Соединение из Примера #	Репортерный скрининг IC50 (нМ) Диапазон активности
1	++
2	+++
3	++
4	++++
5	++++
6	++
7	++
8	++
9	++
10	+
11	++
12	++
13	+++
14	++++
15	++++
16	+++

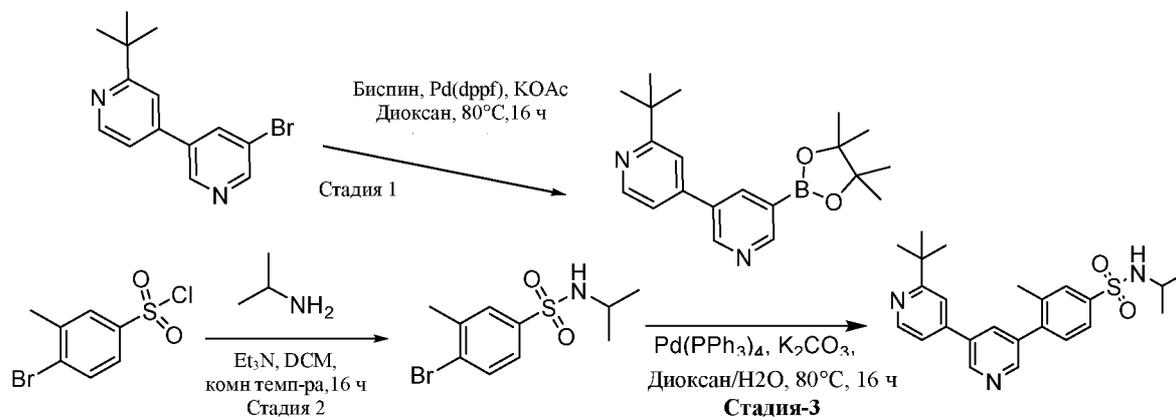
Соединение из Примера #	Репортерный скрининг IC50 (нМ) Диапазон активности
20	+++
22	+++
	+ IC50 ≤ 3000нМ
	++ IC50 ≤ 1000нМ
	+++ IC50 ≤ 500нМ
	++++ IC50 ≤ 100нМ

Пример 32: Анализ активности *in vivo*

[0540] Влияние соединений, описанных в настоящем изобретении, *in vivo*, например соединений из Примеров 1-30 или 33-52 или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, таутомеров, изотопов и изомеров, можно оценить с использованием мышинной модели *ob/ob*. Мыши *ob/ob* представляет собой хорошо охарактеризованную модель ожирения, ожирения печени и диабета, которые проявляются из-за мутаций в гене *ob*, который кодирует лептин.

[0541] Соединения, полученные согласно Примерам 1-30, как описано выше, вводили пероральным путем самцам мышей *ob/ob* один или два раза в день в течение 4 недель. Ежедневно оценивали массу тела, потребление пищи и воды, а улучшение контроля уровня глюкозы оценивали путем измерения уровня глюкозы в плазме и измеряли инсулин. По завершению периода тестирования отбирали конечные образцы крови и анализировали на уровни триглицеридов, холестерина (общего, HDL-C и LDL-C), азота мочевины крови (BUN), аланинаминотрансферазы (ALT) и аспартатаминотрансферазы (AST). Определяли вес печени и жирового тела и обрабатывали ткань печени для гистологического определения показателей активности NASH (NAS: раздувание, воспаление, стеатоз и фиброз). Также определяли уровни триглицеридов, холестерина и неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) в печени.

Пример 33: 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-изопропил-3-метилбензолсульфонамид (Соединение Z-814)



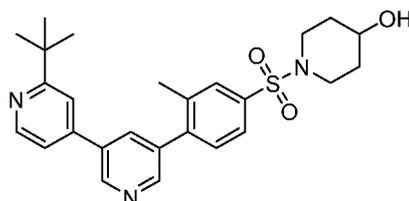
[0542] Стадия 1 – 2'-(трет-бутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4'-бипиридин: К перемешиваемому раствору 5-бром -2'-(трет-бутил)-3,4'-бипиридина (250.0 мг, 0.862 ммоль), биспина (328.4 мг, 1.29 ммоль) и KOAc (254 мг 2.58 ммоль) в диоксане (10.0 об.) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (63.07 мг, 0.0862 ммоль) при 25°C, и реакционную массу дегазировали в течение 15 минут, затем перемешивали в течение 16 часов при 80°C. По завершении реакции (под контролем ТСХ), реакционную массу концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в этилацетате (50 мл), промывали водой (20 ил), соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии на Florisil®, элюируя 0-30% этилацетатом в петролейном эфире с получением 2'-(трет-бутил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4'-бипиридина в виде светло-коричневого липкого твёрдого вещества (430 мг).

[0543] Стадия 2 – 4-бром -N-изопропил-3-метилбензолсульфонамид: К перемешиваемому раствору 2-аминопропана (48.54 мг, 0.8212 ммоль) в DCM (10.0 мл) добавляли Et₃N (83.428 мг, 0.82115 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 20 минут с последующим добавлением 4-бром-3-метилбензолсульфонилхлорида (200.0 мг, 0.7425 ммоль), растворенного в DCM при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение 16 часов при 25°C. После завершения реакции (под контролем ТСХ), реакционную смесь охлаждали до 25°C, добавляли воду (25 мл) и продукт экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали соляным раствором и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали с получением 4-бром-N-изопропил-3-метилбензолсульфонамид в виде светло-желтого твердого вещества (0.200 г), которое использовали на следующей Стадии без очистки.

[0544] Стадия 3 – 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-изопропил-3-метилбензолсульфонамид: К перемешиваемому раствору продукта, полученного на Стадии 2 (120.0 мг, 0.4123 ммоль) в диоксане:Н₂O (10.0 об.), добавляли продукт, полученный на Стадии 1 (167.0 мг 0.4948 ммоль), и K₂CO₃ (171.06 мг, 1.236 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную массу дегазировали в течение 15 минут газообразным азотом с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (23.81 мг, 0.0206 ммоль) и смесь снова дегазировали азотом в течение 15 минут, затем герметично закрывали в стеклянной пробирке и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ), реакционную смесь охлаждали до 25°C, добавляли воду (25 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соляным раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией с обращенной фазой с ацетатом аммония в воде и метанолом в качестве подвижной фазы (5% MeOH в DCM) с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-изопропил-3-метилбензолсульфонамида в виде не совсем белого твердого вещества (75.0 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.06 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 0.40, 5.20 Hz, 1H), 8.30 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.60, 8.00 Hz, 2H), 7.67-7.67 (m, 1H), 7.65 (t, J = 1.60 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 3.28-3.28 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 1.02 (d, J = 6.40 Hz, 6H). LCMS: 99.12 % (m/z = 424.21[M+1]).

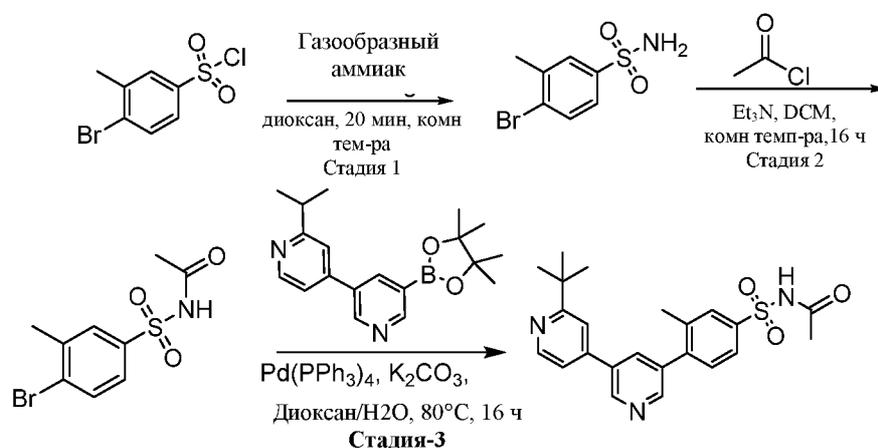
Пример 34: 1-((4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ол (Соединение Z-813)



[0545] 1-((4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)пиперидин-4-ол получали из 2'-(трет-бутил)-5-(4,4,5,5-

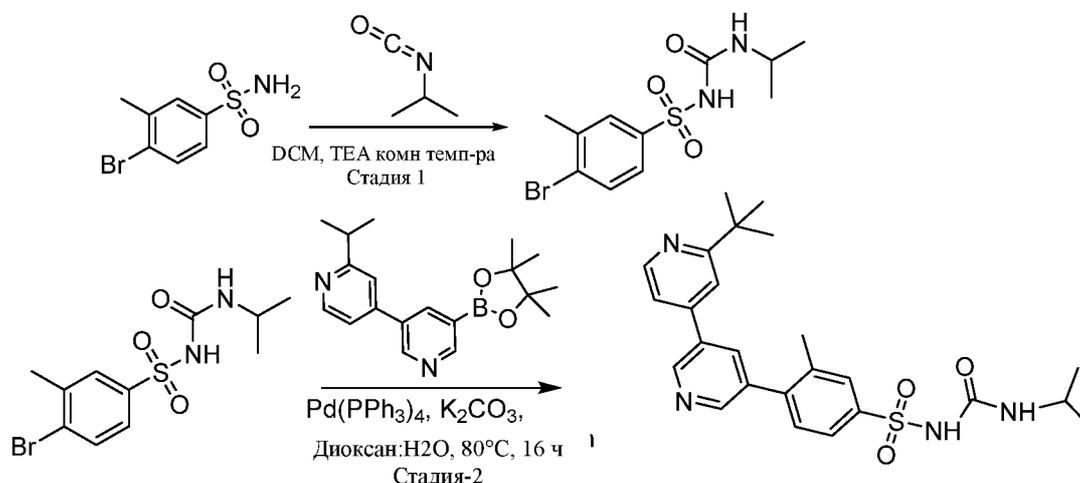
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,4'-бипиридина, 4-бром-3-метилбензолсульфонилхлорида и 4-гидроксипиперидина с использованием серий реакций, аналогичных описанным в Примере 33 с получением белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 9.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.62 (dd, $J = 0.40, 5.20$ Hz, 1H), 8.33 (t, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 0.80$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62-7.64 (m, 3H), 4.71 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 3.59-3.60 (m, 1H), 3.14-3.16 (m, 2H), 2.84-2.84 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.76-1.77 (m, 2H), 1.50-1.51 (m, 2H), 1.48 (s, 9H); LCMS: 99.24 % ($m/z = 466.40[\text{M}+1]$).

Пример 35: N-((4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)ацетамид (Соединение Z-831)



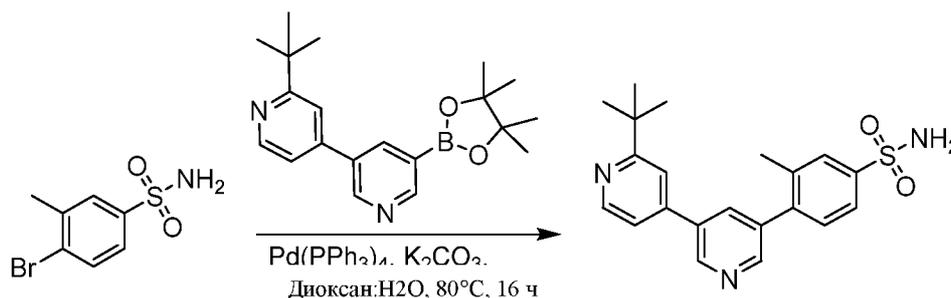
[0546] N-((4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилфенил)сульфонил)ацетамид получали с использованием аналогичной серии реакций, как описано в Примере 33, с получением не совсем белого твердого вещества (75 мг). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 9.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.70 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 8.30 (t, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 16.40$ Hz, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.66 (dd, $J = 2.00, 5.20$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 99.12 % ($m/z = 424.21[\text{M}+1]$).

Пример 36: 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(изопропилкарбамоил)-3-метилбензолсульфонамид (Соединение Z-832)



[0547] 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-N-(изопропилкарбамоил)-3-метилбензолсульфонамид получали с использованием аналогичной серии реакций, как описано в Примере 33, с получением не совсем белого твердого вещества (14 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.27 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 1.60, 4.80 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.55-3.57 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (d, J = 6.80 Hz, 6H); LCMS: 99.12 % (m/z = 467.1[M+1]).

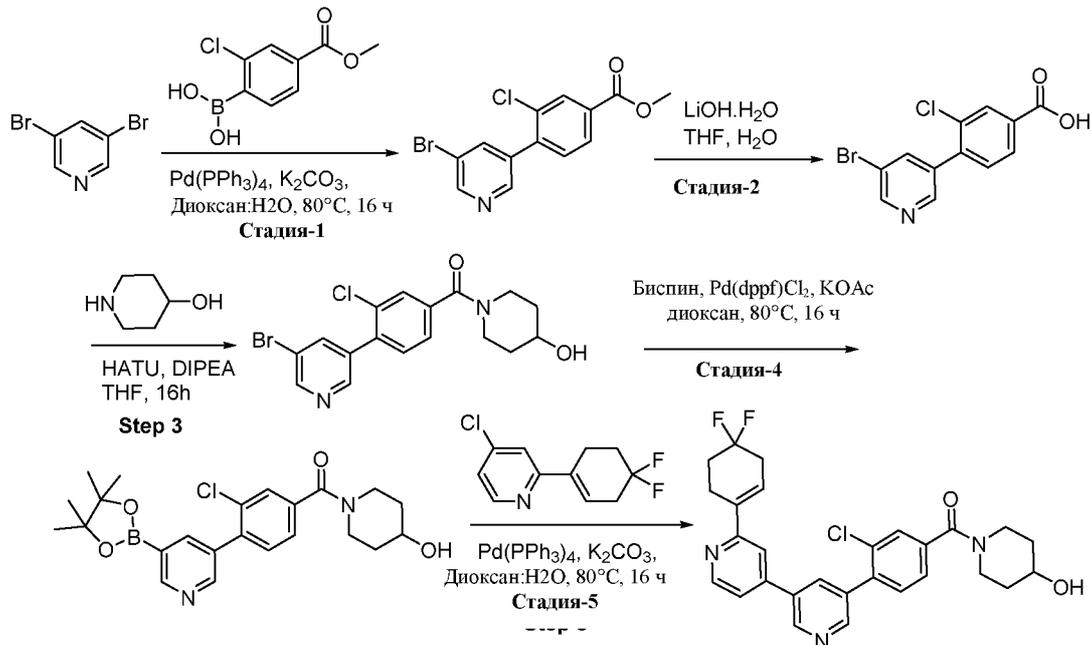
Пример 37: 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилбензолсульфонамид (Соединение Z-830)



[0548] 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-метилбензолсульфонамид получали с использованием аналогичной серии реакций, как описано в Примере 33, с получением не совсем белого твердого вещества (34 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.06 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 8.28 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.82-7.82

(m, 2H), 7.77 (dd, J = 1.60, Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.00, Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 97.68 % (m/z = 381.49[M+1]).

Пример 38: (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-824)



[0549] 4-хлор-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин - Раствор 2-бром-4-хлорпиридин (0.300 г), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0.418 г) и карбонат цезия (1.52 г) в диоксане (20 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 20 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления Pd(dppf)Cl₂ (0.108 г), его снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Реакционную массу нагревали до 80°C в течение 16 часов и затем охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха при пониженном давлении. Добавляли 5 мл воды к остатку и продукт экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Экстракты объединяли, промывали соляным раствором (3x10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 4-хлор-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридина (0.350 г, 97.76%) в виде бесцветной жидкости. ¹H NMR 400 MHz, CDCl₃/400 MHz, DMSO-d₆: δ 8.45 (d, J = 0.40 Hz,

1H), 7.35 (d, J = 52.00 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 2.80-2.65 (m, 4H), 2.23-2.10 (m, 2H); LCMS: 97.88% (m/z = 229.9 [M+ H]).

[0550] *Стадия 1: метил 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензоат - 3,5-дибромпиридина* (6.0 г), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (4.87 г) и карбоната калия (10.5 г) в диоксан-Н₂O (60:12 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 100 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления тетраакс палладия (2.98г), ее снова продували газообразным азотом в течение 10 минут. Реакционную массу нагревали до 80°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды и экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (3x10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением метил 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензоата (4.2 г, 50.90%) в виде белого твердого вещества.

[0551] *Стадия 2: 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойная кислота - К* раствору метил 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензоата (4.2 г) в THF:вода (42:4.2 мл) добавляли LiOH·H₂O (1.6 г) и реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем реакционную массу выпаривали, разбавляли водой, подкисляли разбавленной HCl до (pH 4) и продукт экстрагировали DCM (3 x 25 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (2 x 15 мл) сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойной кислоты, 3.8 г (94.52%) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0552] *Стадия 3: (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон - К* раствору 4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорбензойной кислоты (3.8 г) в THF (76 мл), добавляли DIPEA (0.651 мл) и NATU (6.0 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-гидроксипиридин (1.6 г) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой (4 x 5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-

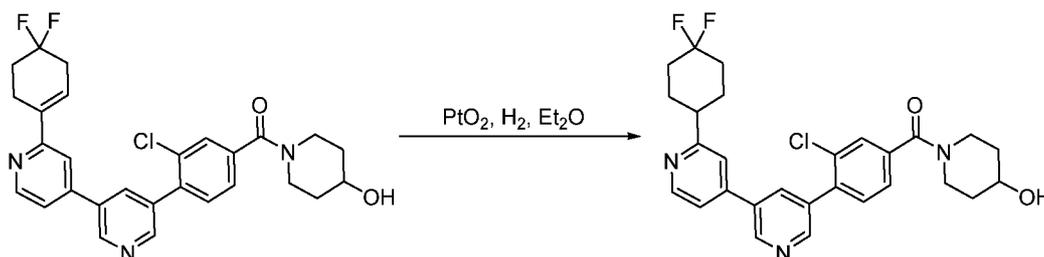
гидроксипиридин-1-ил)метанона (3.8 г, выход 79.33 %) в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.00$ Hz, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.45 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.05-3.95 (br s, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 26.00$ Hz, 2H), 1.34-1.37 (m, 2H); LCMS: 98.86% (m/z 395.0 [M+H]).

[0553] Стадия 4: (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон - Раствор (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (1.0 г), биспина (1.28 г) и ацетата калия (0.62 г) в диоксане (20 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 50 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0.018 г, 0.025 ммоль), ее снова продували газообразным азотом в течение 10 минут и реакционную массу нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения (под контролем ТСХ), реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли 25 мл воды к остатку и продукт экстрагировали EtOAc (3x25 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (3x10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали пропусканием через колонку Florisil® до (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (1.80 г, неочищенный) в виде черно-коричневого полутвердого вещества.

[0554] Стадия 5: (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон - Раствор 4-хлор-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридина (0.250 г), (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (0.589 г) и карбоната калия (0.3 г, 2.18 ммоль) в диоксан-воде (7.5:1 мл) загружали в стеклянную пробирку объемом 20 мл и продували газообразным азотом в течение 10 минут. После добавления тетраакс палладия (0.126 г), ее снова продували газообразным азотом в течение 10 минут и реакционную массу нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении. Добавляли 5 мл

воды к остатку и продукт экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные экстракты промывали соляным раствором (3x10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метаноне (0.190 г, 53.82%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 9.13 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.43 (t, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.77 (dd, $J = 1.60, 5.00$ Hz, 1H), 7.57-7.55 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.79-3.75 (m, 1H), 3.60-3.50 (br s, 1H), 3.27-3.10 (br s, 2H), 2.90-2.78 (m, 4H), 2.28-2.10 (m, 2H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.45-1.30 (br s, 2H); LCMS: 99.03% ($m/z = 510.0$ [$M+H$]); ВЭЖХ: чистота 98.33%.

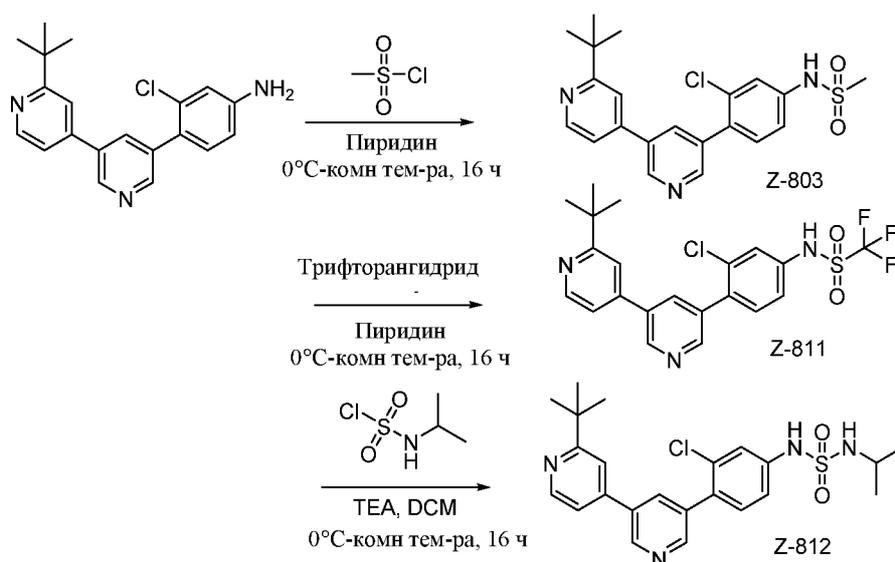
Пример 39: (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-834)



[0555] К перемешиваемому раствору (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.150 г) в EtOAc (6 мл), добавляли PtO₂ (0.030 г). Реакционную смесь перемешивали под давлением баллона с H₂ при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения (LCMS), реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и слой промывали метанолом. Фильтрат и промывочную жидкость объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением (3-хлор-4-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.072 г, 48.0%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ 400 MHz, DMSO- d_6 : δ 9.08 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.37 (t, $J = 2.40$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 1.60, 5.20$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 1.60, 6.20$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 1.60, 7.60$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.05-3.95 (br s,

1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.28-3.15 (m, 2H), 2.94 (t, J = 2.80 Hz, 1H), 2.20-1.70 (br m, 10H), 1.50-1.30 (m, 2H); LCMS: 99.01% (m/z = 512.5 [M+ H]), ВЭЖХ: чистота 98.01%.

Пример 40: Соединения Z-803, Z-811, Z-812



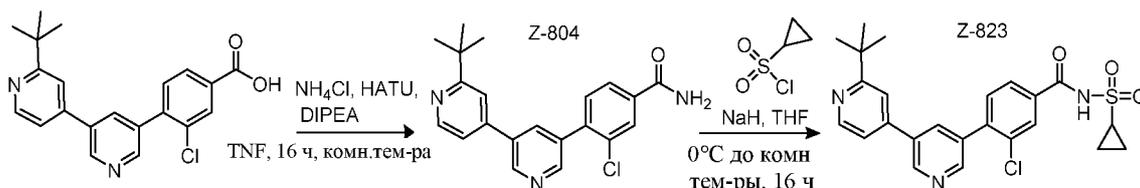
[0556] К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлоранилина (0.200 г, 0.593 ммоль, 1.0 экв.) в пиридине (2 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0.200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Пиридин затем выпаривали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)метансульфонамида. 1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 10.20 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.63- 8.61 (dd, J = 0.8Hz, J = 0.4Hz, 1H), 8.27- 8.26 (t, J = 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J = 0.8Hz, 1H), 7.64- 7.62 (dd, J = 1.6Hz, J = 1.6Hz, 1H), 7.59- 7.54 (dd, J = 8.4Hz, J = 7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.32- 7.30 (dd, J = 2.4Hz, J = 2.4Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 96.65% (416.1[M+H]).

[0557] N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-1,1,1-трифторметансульфонамид получали аналогичным способом с использованием трифлатного ангидрида. 1H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 10.20 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.63- 8.61 (dd, J = 0.8Hz, J = 0.4Hz, 1H), 8.27- 8.26 (t, J =

2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J= 0.8Hz, 1H), 7.64- 7.62 (dd, J= 1.6Hz, J= 1.6Hz, 1H), 7.59- 7.54 (dd, J= 8.4Hz, J= 7.2Hz, 1H), 7.42 (d, J= 2.4Hz, 1H), 7.32- 7.30 (dd, J= 2.4Hz, J= 2.4Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 96.65% (416.1[M+H]).

[0558] N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-изопропилсульфаоилмочевина получали аналогичным способом с использованием изопропилсульфамоилхлорида. ¹H NMR (400 MHz, DMSO: δ (ppm): 10.08 (s, 1H), 9.00 (d, J= 2.4Hz, 1H), 8.70 (d, J= 2.0Hz, 1H), 8.62- 8.61 (dd, J= 0.8Hz, J= 0.8Hz, 1H), 8.25- 8.24 (t, J= 2.0Hz, 1H), 7.80 (d, J= 0.4Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.6Hz, 1H), 7.64- 7.62 (dd, J= 1.6Hz, J= 1.6Hz, 1H), 7.52 (d, J= 8.4Hz, 1H), 7.38 (d, J= 2.4Hz, 1H), 7.23- 7.20 (dd, J= 2.4Hz, J= 2.4Hz, 1H), 3.39- 3.36 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.05 (d, J= 6.4Hz, 6H); LCMS: 98.66% (459.63[M+H]).

Пример 41: Соединения Z-804 и Z-823

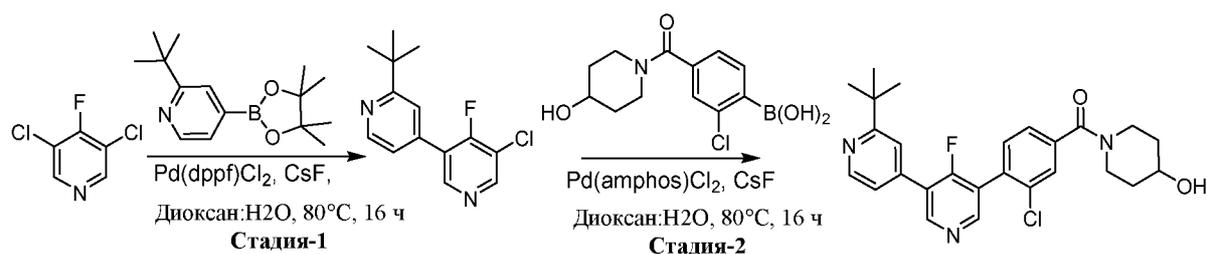


[0559] Стадия 1: 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензамид - К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (0.200 г, 0.546 ммоль) в THF добавляли DIPEA (0.211 г, 1.638 ммоль) и HATU (0.415 г, 1.092 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли NH₄Cl (0.058 г, 1.092 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем реакционную массу выпаривали при пониженном давлении, разбавляли водой и экстрагировали DCM (3x25 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2x15 мл), соляным раствором (2x15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензамида (0.190 г, 95.2%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 9.07 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.40 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.12 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.60, 8.00 Hz, 1H), 3.47-3.73(m, 8H)7.72 (d, J =

8.00 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 2.00, 5.00 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 1.38 (s, 9H); LCMS 99.87% (m/z 366.1 [M+H]).

[0560] *Стадия 2:* К перемешиваемому раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензамида (0.100 г, 0.274 ммоль) в THF (3 мл) добавляли NaNH (0.013 г, 0.548 ммоль) при 0°C и реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Затем добавляли изопропилсульфонилхлорид (0.057 г, 0.411 ммоль) и перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили MeOH (5мл) при охлаждении льдом, а растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и продукт экстрагировали DCM (3x25мл). Органический слой промывали соляным раствором (2x15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлор-N-(циклопропилсульфонил)бензамида (0.022 г 17.0%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO d₆): δ 12.38 (s, 1H), 9.09 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 2.00, 8.00 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 1.60, 5.20 Hz, 1H), 3.13-3.14 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.12-1.13 (m, 4H); LCMS: 99.1% (m/z 470.0 [M+H]).

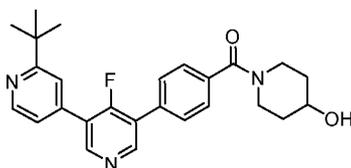
Пример 42: (4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-855)



[0561] (4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон получали, следуя общим процедурам, описанным в Примере 4, для получения продукта в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.93 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 8.66-8.66 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 3H), 7.52-

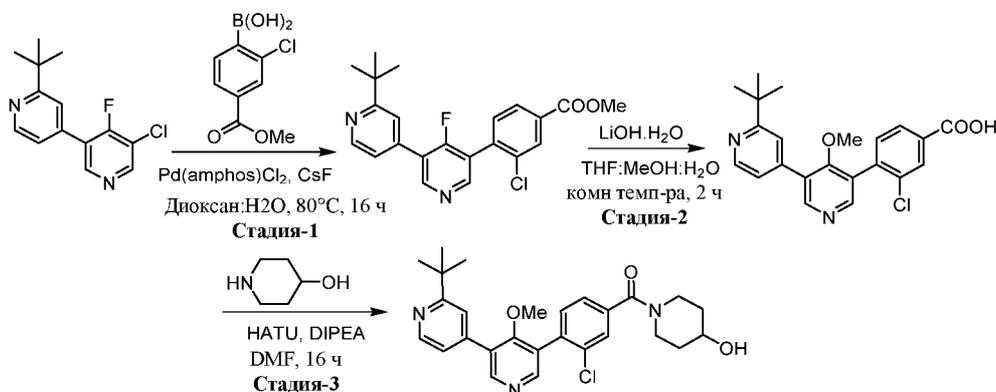
7.50 (m, 2H), 4.82 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 3.99-4.01 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.51 (br s, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 1.75-1.80 (m, 2H), 1.37 (br s, 11H); LCMS: 98% (m/z = 468.54 [M+ H]).

Пример 43: (4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-866)



[0562] (4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон получали, следуя общим процедурам, описанным в Примере 4, для получения продукта в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.81-8.82 (m, 2H), 8.64-8.66 (m, 1H), 7.73-7.75 (m, 3H), 7.51-7.53 (m, 3H), 4.81 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.02-4.05 (m, 1H), 3.73-3.74 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.19-3.22 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 2H), 1.37 (br s, 11H); LCMS: (m/z = 434.1 [M+ H]. Мр 100-104°C

Пример 44: (4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-840)



[0563] Стадия 1: метил 4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоат- 2'-(трет-бутил)-5-хлор-4-фтор-3,4'-бипиридин (190 мг, 0.719 ммоль) растворяли в 1, 4-диоксане (9 мл) и воде (1 мл) и (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновую кислоту (231 мг, 1.079 ммоль) и CsF (327 мг, 2.15 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Реакционную массу продували азотом в течение 15 минут, добавляли Pd(amphos)Cl₂ (50 мг, 0.071 ммоль) и реакционную смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали

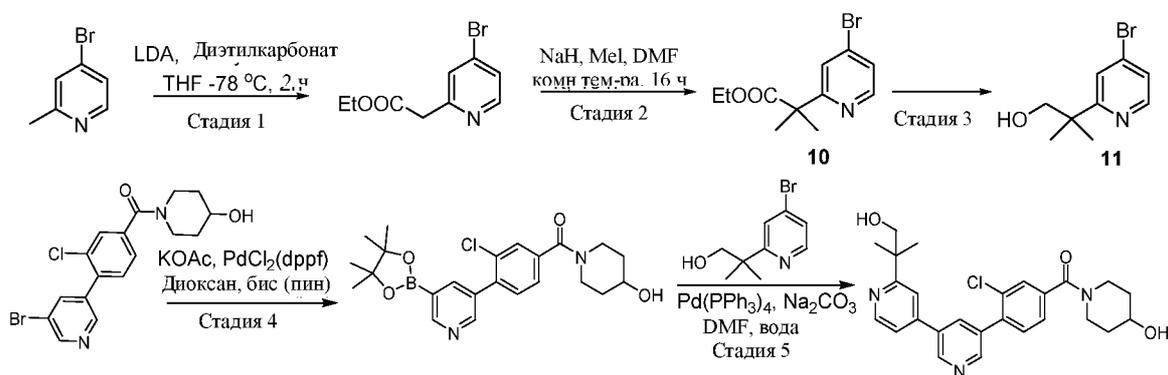
при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции, растворитель выпаривали и остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил 4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоата. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.96 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 8.64-8.64 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.05-8.06 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.36 (s, 9H); LCMS: (m/z = 399 [M+ H]).

[0564] Стадия 2: 4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойная кислота - К раствору метил 4-(2'-(трет-бутил)-4-фтор-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоата (200 мг, 2.57 ммоль) в THF: MeOH: H₂O (6 мл) добавляли LiOH·H₂O (200 мг, 4.87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ), растворитель выпаривали и остаток подкисляли 1N соляной кислотой до pH = 4, затем продукт экстрагировали EtOAc (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.44 (br s, 1H), 8.62-8.63 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.99-8.00 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42-7.44 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS 89.5% (m/z = 395 [M- H]).

[0565] Стадия 3: (4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон - К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (120 мг, 0.3125 ммоль) в THF (6 мл, 20 об.), добавляли DIPEA (160 мл, 1.242 ммоль) и NATU (356 мг, 0.936 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли 4-гидроксипиридин (63 мг, 0.623 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения (под контролем ТСХ), реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой (4x5 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4-(2'-(трет-бутил)-4-метокси-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-

ил)метанона в виде не совсем белого вещества (18 мг). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.62-8.63 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H), 7.47 (dd, $J = 1.60$, 7.60 Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.60$, 5.20 Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 4.00$ Hz, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.32 (br s, 3H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.37 (br s, 11H); LCMS: ($m/z = 480$ [$M+H$]). Мр 105-109°C

Пример 45: (3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-856)



[0566] Стадия 1: этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)ацетат - К перемешиваемому раствору 4-бром-2-метилпиридина (1.2 г, 4.93 ммоль, 1.0 экв.) в THF (15 мл) добавляли диэтилкарбонат (0.698 мл, 5.92 ммоль, 1.2 экв.) и смесь перемешивали при -78°C в атмосфере азота. LDA(2M) (2.96 мл, 5.92 ммоль) добавляли по каплям в течение 15 минут и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Затем реакцию гасили насыщенным раствором хлорида натрия и продукт экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью колоночной хроматографии с получением этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)ацетата (0.500 г, 30%) в виде бледно-желтой жидкости.

[0567] Стадия 2: этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат - К перемешиваемому раствору этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)ацетата (0.5 г, 2.05 ммоль, 1.0 экв.) в DMF (5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли NaH (60%) (0.246 г, 6.10 ммоль, 3 экв.). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем охлаждали до 0°C с последующим добавлением йодистого метила (1.486 г, 10.25

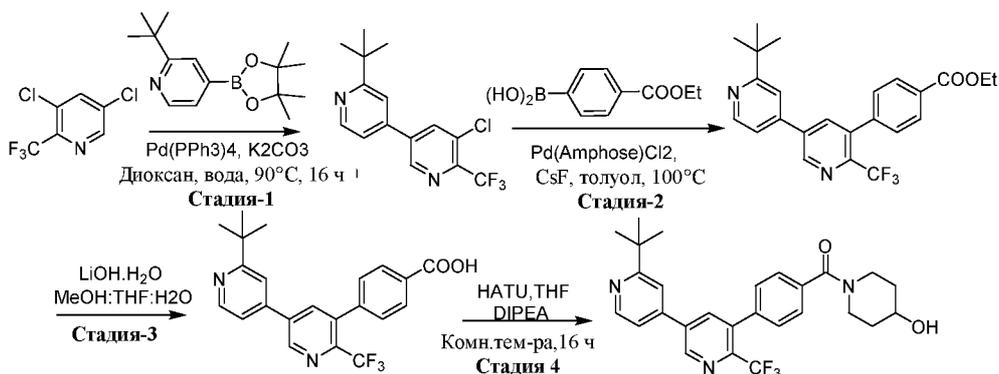
ммоль, 5.0 экв.) в атмосфере азота и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. DMF удаляли при пониженном давлении, добавляли воду (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноата (0.140g, 25%) в виде бледно-желтой жидкости.

[0568] *Стадия 3: 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол* - К перемешиваемому раствору этил 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропаноата (600 мг, 2.2 ммоль, 1 экв.) в THF (10 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли 1M BH₃. THF (3.3 мл, 3.31 ммоль) по каплям. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем гасили метанолом (10мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ола (280 мг) в виде бледно-желтой жидкости.

[0569] *Стадия 4: (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон* – В стеклянной пробирке раствор (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (0.2 г, 0.5 ммоль), Бис(пин) (0.193 г, 1.0 ммоль) и ацетата калия (0.147 г, 1.5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) продували газообразным азотом в течение 15 минут. После добавления PdCl₂ (dppf) (0.036g, 0.05 ммоль), его снова продували газообразным азотом в течение 5 минут и реакционную массу перемешивали при 80° C в течение 16 часов. После завершения реакции (под контролем ТСХ), смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (2 X 50мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью колоночной хроматографии на Florisil® (60-120) с получением (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона в виде коричневого липкого твердого вещества.

[0570] Стадия 5: (3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон - К перемешиваемому раствору (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетра метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.19 г, 0.43 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и H₂O (2 мл) в стеклянную пробирку добавляли 2-(4-бромпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-ол (0.1 г, 0.43 ммоль) и K₂CO₃ (0.178 г, 1.29 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут и добавляли Pd(PPh₃)₄ (0.05 г, 0.043 ммоль) и смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения (под контролем ТСХ), растворитель выпаривали и добавляли воду (50 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (3x45 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной ВЭЖХ в получении (3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (33 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.06 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.33 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 3H), 7.49 (dd, J = 1.60, J = 9.2, 1H), 4.82 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 3H), 3.25-3.15 (br s, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.40-1.30 (br s, 8H); LCMS: 97.97 % (M+H = 466.59).

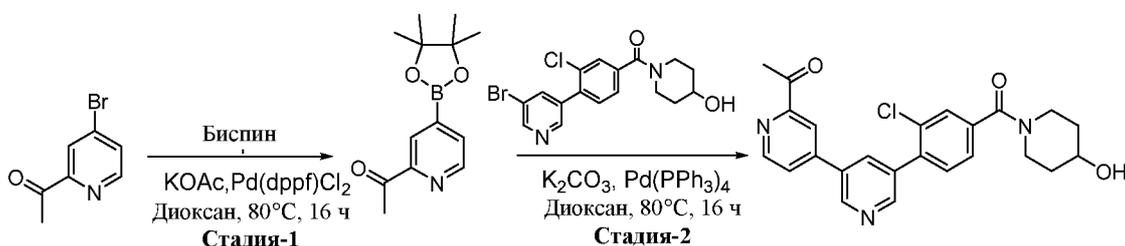
Пример 46: (4-(2'-(трет-бутил)-6-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-865)



[0571] (4-(2'-(трет-бутил)-6-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон, полученный из 3,5-дихлор-2-(трифторметил)пиридина,

получали согласно общим процедурам, описанным в Примере 4, с получением продукта в виде не совсем белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 0.40, 5.20$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, $J = 1.60, 5.00$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 4H), 4.81 (d, $J = 3.60$ Hz, 1H), 4.02 (br s, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.38 (s, 11H); LCMS: 98.43% (m/z 484.65 [M+H]).

Пример 47: 1-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)этан-1-он (Соединение Z-797)



[0572] Стадия 1: 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)этан-1-он - К перемешиваемому раствору 1-(4-бромпиридин-2-ил)этан-1-он (200 мг, 1 ммоль) и Биспин (379 мг, 1.5 ммоль) в диоксане в стеклянной пробирке добавляли KOAc (294 мг, 3.0 ммоль) и реакцию массу продували азотом в течение 15 минут. Затем добавляли PdCl₂(dppf) (77 мг, 0.1 ммоль) и реакцию смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную массу охлаждали и фильтровали через Celite®, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире (2x10 мл) и эфирный слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)этан-1-он (0.300 г) в виде коричневой липкой жидкости.

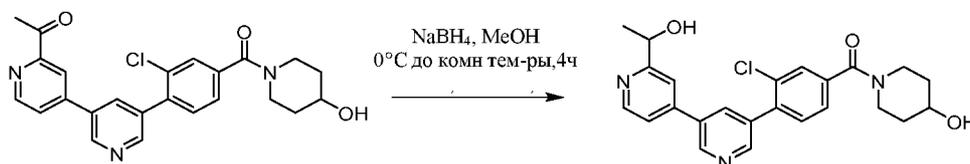
[0573] Стадия 2: 1-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)этан-1-он - К перемешиваемому раствору продукта от Стадии 1 (260 мг, 1.05 ммоль) и (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (415 мг, 1.05 ммоль) в диоксан:воде (5 мл:1 мл) в стеклянной пробирке добавляли K₂CO₃ (435 мг, 3.15 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота.

Реакционную массу продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (121 мг, 0.105 ммоль) и реакционную смесь снова продували азотом в течение 10 минут.

Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения, остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл).

Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 1-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)этан-1-он (80 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO: δ (ppm): 9.13 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.86 (dd, *J* = 0.40, 5.20 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 2.40 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 0.40 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 2.00, 5.00 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.00 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 1.60, 7.60 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 4.01 (br s, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.32 (br s, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.76-1.81 (m, 2H), 1.36-1.38 (m, 2H); LCMS: 98.89 % (436.2[M+H]).

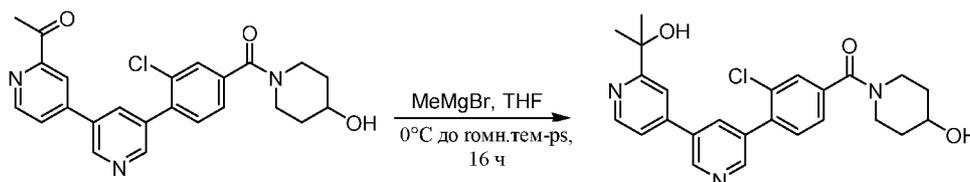
Пример 48: (3-хлор-4-(2'-(1-гидроксиэтил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-798)



[0574] К перемешиваемому раствору 1-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидине-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)этан-1-он (150 мг, 0.436 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли NaBH₄ (26 мг, 0.68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения, реакционную смесь гасили водной HCl и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3-хлор-4-(2'-(1-гидроксиэтил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (75 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO: δ (ppm): 9.05 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.00 Hz, 1H), 8.62-8.60 (m, 1H), 8.31 (t, *J* = 2.00 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.60 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 1.60, 5.20 Hz, 1H), 7.65-

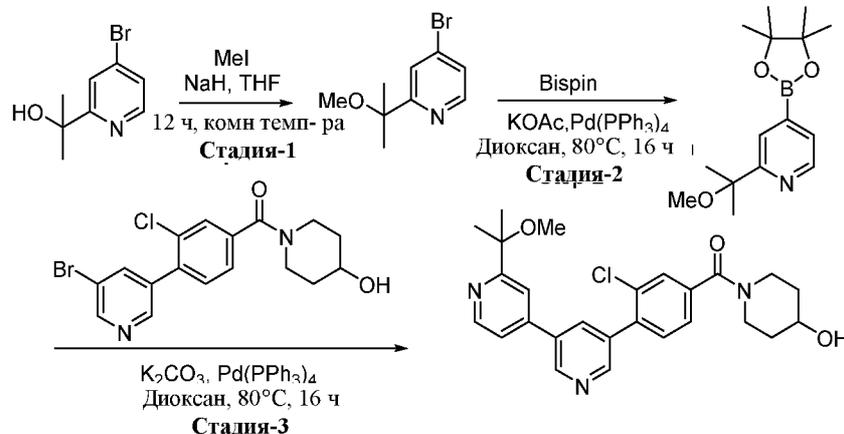
7.63 (m, 1H), 7.49-7.47 (m, 2H), 5.40 (dd, $J = 4.80$, Hz, 1H), 4.82-4.81 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 1H), 3.22-3.21 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 3H), 1.44-1.42 (m, 5H); LCMS: 98.91 % (438.42[M+H]).

Пример 49: (3-хлор-4-(2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-796)



[0575] К перемешиваемому раствору 1-(5-(2-хлор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)-[3,4'-бипиридин]-2'-ил)этан-1-он (190 мг, 0.436 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл), MeMgBr (3М в DEE) (0.580 мл, 1.746 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции, реакцию гасили раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3-хлор-4-(2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO: δ (ppm): 9.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.62- 8.60 (dd, $J = 0.4$ Hz, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.30- 8.28 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.71- 7.65 (m, 3H), 7.50- 7.48 (dd, $J = 1.6$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.00 (bs, 1H), 3.79- 3.74 (m, 1H), 3.54- 3.50 (m, 1H), 3.31 (bs, 2H), 1.80- 1.75 (bs, 2H), 1.49- 1.35 (bs, 8H); LCMS: 97.54 % (452.1[M+H]).

Пример 50: (3-хлор-4-(2'-(2-метоксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-799)



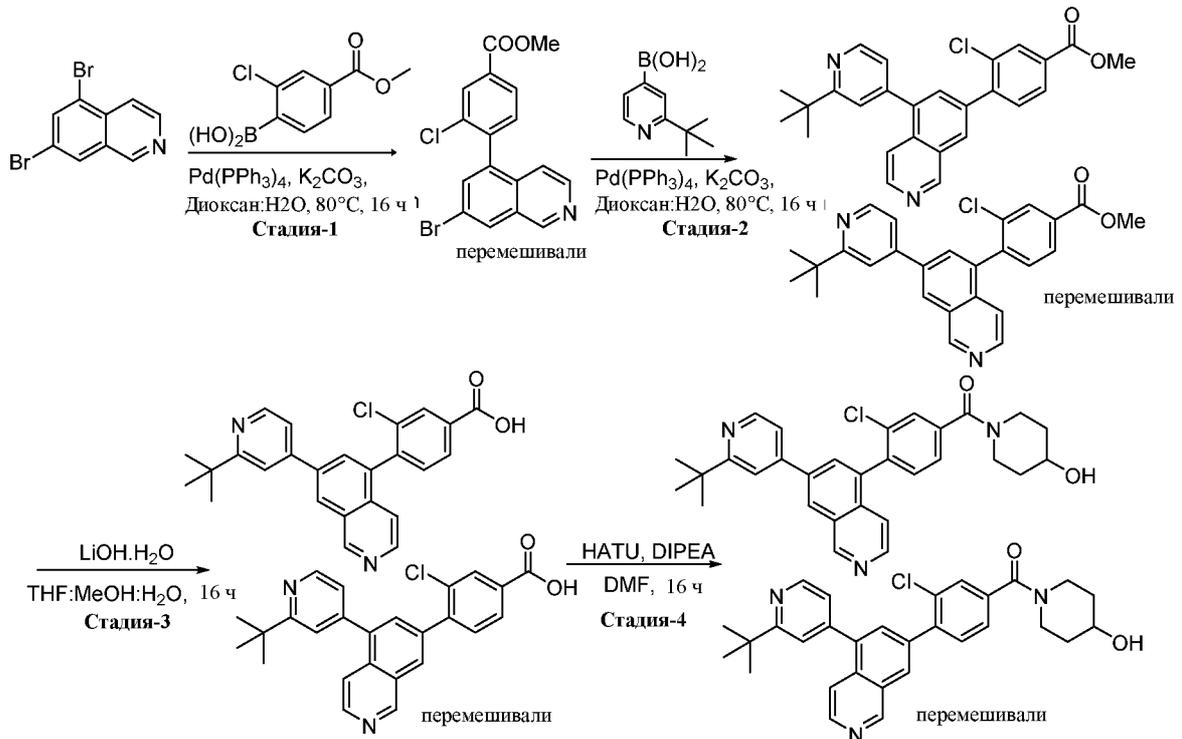
[0576] Стадия 1: 4-бром-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиридин - К перемешиваемому раствору 2-(4-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ол (200 мг, 0.92 ммоль) в THF (5 мл) добавляли NaH 56% (130 мг, 2.77 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем добавляли MeI (667 мг, 4.62 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. После завершения THF удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc и промывали водой (3x15 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью колоночной хроматографии (Silica 60-120 меш) с получением 4-бром-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиридина (180 мг, 84%) в виде бледно-желтой жидкости. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.37 (dd, $J = 0.40, 5.20$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 0.80, 1.80$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 2.00, 5.20$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 1.54 (s, 6H); LCMS: 98.70 % ($M+H=232.0$).

[0577] Стадия 2: 2-(2-метоксипропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин - К перемешиваемому раствору 4-бром-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиридина (180 мг, 0.78 ммоль) и Биспин (397 мг, 1.56 ммоль) в диоксане в стеклянной пробирке добавляли KOAc (230 мг, 2.37 ммоль) и реакцию продували азотом в течение 15 минут. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (57 мг, 0.078 ммоль) и реакцию снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную массу охлаждали, фильтровали через Celite®, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного

продукта. Его разбавляли диэтиловым эфиром (2x10 мл), затем эфирный сой декантировали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-метоксипропан-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина (0.500 г) в виде коричневой липкой жидкости.

[0578] Стадия 3: (3-хлор-4-(2'-(2-метоксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанон - К перемешиваемому раствору (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (200 мг, 0.505 ммоль) и продукта, полученного на Стадии 2 выше (181 мг, 0.65 ммоль) в диоксан:вода (5 мл: 1 мл) в стеклянной пробирке добавляли K₂CO₃ (174 мг, 1.263 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную массу продували азотом в течение 15 минут и затем добавляли тетракис палладия (58 мг, 0.050 ммоль) и реакционную смесь снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения остаток разбавляли водой (10 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (3x15 мл). Объединенные экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3-хлор-4-(2'-(2-метоксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиридин-1-ил)метанона (35 мг, 10 %) в виде белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ (ppm): 400 MHz, DMSO-d₆: δ 9.06 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 0.40, 5.00 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.20 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 1.60, 8.00 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.06- 3.96 (m, 1H), 3.77- 3.74 (m, 1H), 3.61-3.59 (m, 1H), 3.32-3.22 (br, 2H), 3.11 (s, 3H), 1.80-1.75 (br, 2H), 1.52 (s, 6H), 1.40-1.36 (br, 2H); LCMS: 97.99% (466.2[M+H]).

Пример 51: (4-(7-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-828) и (4-(5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин-7-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Соединение Z-829)



[0579] *Стадия 1:* Перемешиваемый раствор 5,7-дибромизохинолина (500 мг, 1.724 ммоль), (2-хлор-4-(метоксикарбонил)фенил)бороновой кислоты (336 мг, 1.568 ммоль), карбоната калия (201 мг, 4.356 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (10 мл) в стеклянной пробирке объемом 15 мл продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетракис палладия (201 мг, 0.174 ммоль), его снова продували газообразным азотом в течение 30 минут и затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до 25°C - 30°C, фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с получением смеси региоизомеров (900 мг) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали в следующей реакции.

[0580] *Стадия 2:* Перемешиваемый раствор продукта, полученного на Стадии 1 (650 мг, 1.725 ммоль), (2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)бороновой кислоты (492 мг, 2.07 ммоль) и карбонат калия (596 мг, 4.314 ммоль) в воде (1 мл) и 1,4-диоксане (4 мл) в стеклянной пробирке объемом 15 мл продували газообразным азотом в течение 30 минут. После добавления тетраакс палладия (199 мг, 0.172 ммоль), его снова продували газообразным азотом в течение 30 минут и затем нагревали до 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 25°C-30°C, фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии на нейтральном оксиде алюминия с получением продукта (680 мг) в виде смеси региоизомеров (680 мг) в виде бледно-желтой камеди.

[0581] *Стадия 3:* Продукт, полученный на Стадии 2, растворяли в метанол: THF: вода (3:2:1) (10 мл), затем добавляли LiOH·H₂O (199 мг, 4.744 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции, смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (20 мл) и промывали этилацетатом (2X20 мл) to для удаления примесей. Водный слой подкисляли лимонной кислотой до pH~5 и экстрагировали этилацетатом (2x25 мл). Объединенные этилацетатные слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде смеси региоизомеров (400 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

[0582] *Стадия 4:* Продукт, полученный на Стадии 3 растворяли DMF (10 мл), затем добавляли DIPEA (496 мг, 3.837 ммоль) и NATU (1094 мг, 2.877 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляли 4-гидроксипиперидин (146 мг, 1.439 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После завершения реакции, смесь разбавляли водой (100 мл) и продукт экстрагировали EtOAc (2X30 мл). Объединенные EtOAc слои промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением продукта (240 мг) в виде смеси региоизомеров в виде не совсем белого твердого вещества. Эта смесь

региоизомеров разделяли посредством SFC. Первый пик элюирования давал (4-(7-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (30 мг) в виде не совсем белого твердого вещества как определяли соответствующими NOE ^1H NMR экспериментами. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.53 – 9.53 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.65 – 8.64 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.53 – 8.52 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.21 – 8.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.74 – 7.72 (dd, $J = 5.2$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.69 – 7.69 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.62 – 7.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54 – 7.52 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.32 – 7.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.83 – 4.82 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.04 (bs, 1H), 3.81 – 3.76 (m, 1H), 3.64 (bs, 1H), 3.25 – 3.24 (m, 2H), 1.81 (bs, 2H), 1.49 – 1.42 (bs, 2H), 1.40 (s, 9H); LCMS: 99.48 % ($m/z = 500.52$ [M+H]).

[0583] Второй пик элюирования давал (4-(5-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)изохинолин-7-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (87 мг) в виде не совсем белого твердого вещества как определяли соответствующими NOE ^1H NMR экспериментами. ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 9.50 (s, 1H), 8.70 – 8.69 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.60 – 8.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.93 – 7.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.74 – 7.71 (m, 2H), 7.65 – 7.65 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.61 – 7.61 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (dd, $J = 7.6$ Hz, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46 – 7.44 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.82 – 4.81 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.79 – 3.74 (m, 1H), 3.54 – 3.50 (bs, 1H), 3.20 (bs, 2H), 1.80

Пример 52: Влияние соединений на экспрессию генов и свойств ADME *in vitro*

[0584] *Экспрессия генов:* Оценивали влияние выбранных соединения, описанных в настоящем изобретении, на генную экспрессию HepG2 клеток. Делали посев HepG2 клеток (P2) в 24 луночный планшет (80,000 клеток/луночка) для экстракции РНК и в 96 луночный планшет (10,000 клеток/луночка) для титра люминесцирующих клеток (CTG). Использовали среду DMEM, содержащую 10% FBS. Каждое соединение оценивали на 500 Мм в течение 48 часов. Два биологических повтора на экспериментальную группу оценивали на РНК. Для генного анализа РНК собирали с помощью набора RNEasy и 20-100 нг использовали для синтеза кДНК со случайными праймерами. Количественную ПЦР осуществляли на кДНК от 1 пг до 100 нг для следующих генов: ACACA, ACLY, FASN, LSS, PNPLA3. Уровни экспрессии генов нормализовали с помощью конститутивного гена,

β -актина, а относительные уровни экспрессии определяли с использованием метода $\Delta\Delta CT$, сравнивая обработанные клетки с ложными или обработанными инертным веществом клетками в качестве исходного уровня. “Общая” экспрессия генов относится к среднему из значений 5 генов, перечисленных выше. Результаты этой оценки представлены в Таблице 3.

[0585] Также оценивали свойства ADME, такие как кинетическая растворимость, период полужизни в микросомах печени мыши для выбранных соединений. Результаты представлены в Таблице 3.

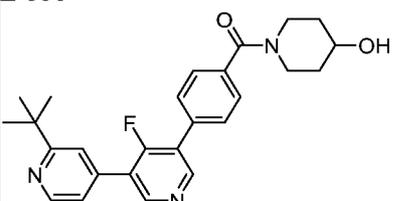
[0586] *Процесс кинетической растворимости:* 10 mM исходного раствора соединения готовили в DMSO, затем 4 мкл исходного раствора добавляли в планшет с глубокими лунками, содержащими 396 мкл pH 7.4 буфера. Планшет с образцами встряхивали при 800 об/мин в течение 24 часов на термомиксере при комнатной температуре. Планшет хорошо запечатывали в течение процесса инкубации. Содержание DMSO в образце составляло 1.0%. Концентрация оцениваемого соединения при окончательной инкубации составляла 100 мкМ. В конце периода инкубации планшет центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут и анализировали в LC-UV по калибровочной кривой (CC). Значения <10 мкг/мл = Низкие; от 10 до 60 мкг/мл = Средние; >60 мкг/мл = Высокие.

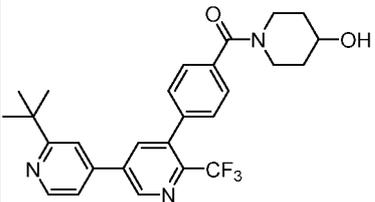
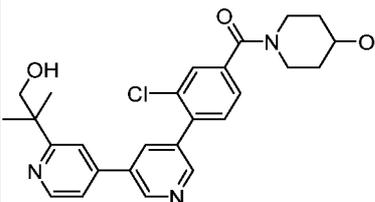
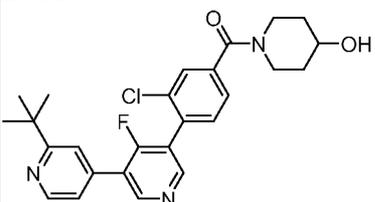
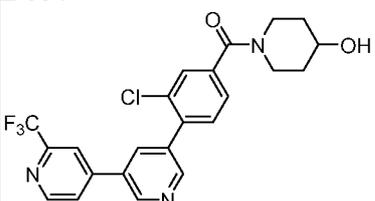
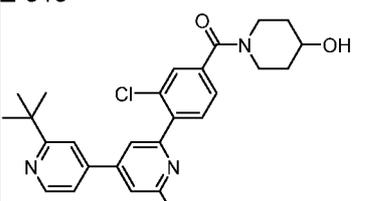
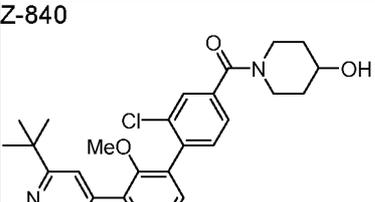
[0587] *Период полужизни микросом человека:* Соединения оценивали на стабильность в микросомах печени человека. 10 mM исходный раствор исследуемого соединения готовили в DMSO и разбавляли вода:ацетонитрил (1:1) до концентрации 1 mM. Рабочую концентрацию 100 мкМ получали путем дальнейшего разведения вода:ацетонитрил (1:1). Чтобы приготовить смесь для предварительной инкубации, 2.5 мкл разведенного соединения объединяли с 75 мкл микросом печени человека при 3.33 мг/мл и 85 мкл 100 mM калий-фосфатным буфера, и эту смесь пре-инкубировали в течение 10 минут при 37°C. Чтобы приготовить 60 минутную смесь без кофактора, 32.5 мкл смесь для предварительной инкубации объединяли с 17.5 мкл 100 mM калий-фосфатным буфера и инкубировали в течение 60 минут при 37°C. Чтобы приготовить 0 минутный образец с кофактором (NADPH), 16.25 мкл смесь для предварительной инкубации объединяли с 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт, и 8.75 мкл кофактора (NADPH).

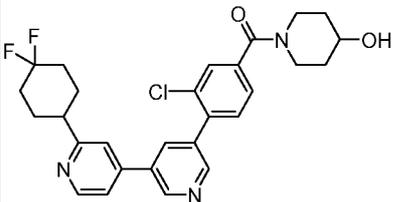
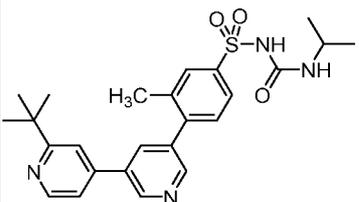
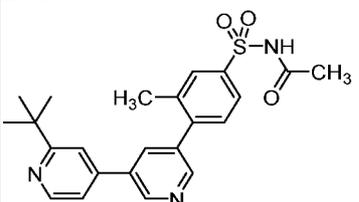
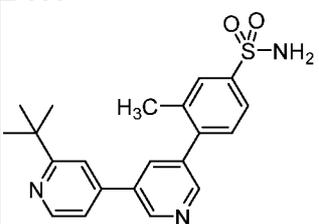
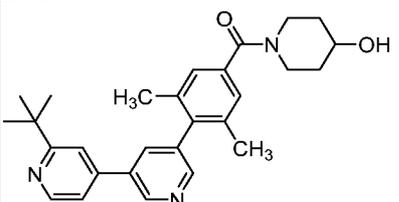
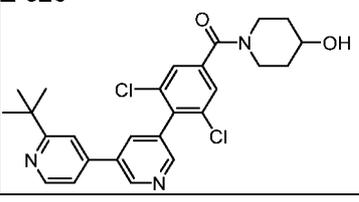
Для приготовления инкубационной смеси, 62 мкл кофактора (2.85 mM) объединяли с оставшейся инкубационной смесью и инкубировали в течение 60 минут при 37°C. Для приготовления исследуемой смеси образцов, 25 мкл инкубационной смеси объединяли с 200 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт и встряхивали его в течение 5 минут при 1200 об/мин, затем центрифугировали в течение 10 минут при 4000 об/мин. Супернатант разбавляли 2 раза водой и вводили методом LC-MS/MS. Смесь образцов оценивали с помощью LC-MS/MS с использованием 10 mM ацетата аммония с 0.1% FA в качестве водной подвижной фазы и метанола в качестве органической подвижной фазы.

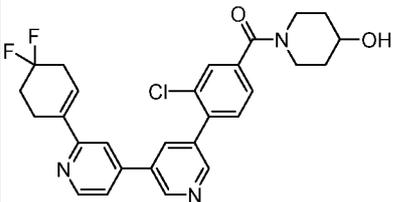
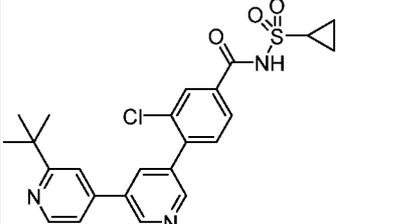
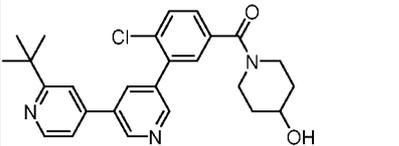
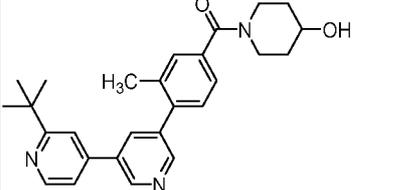
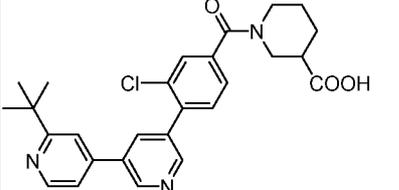
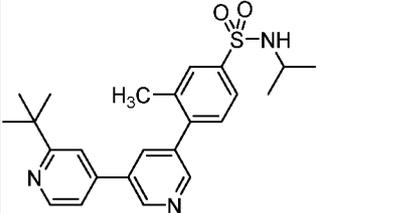
[0588] *Период полужизни микросом мыши:* Соединения оценивали в микросомах печени мышей, следуя процедуре, аналогичной описанной выше для микросом печени человека. Аналогичную процедуру можно использовать для оценки соединений а микросомах печени крыс.

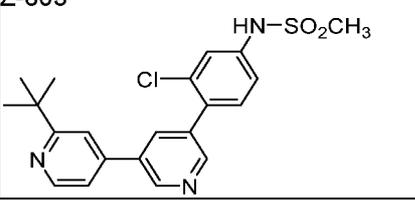
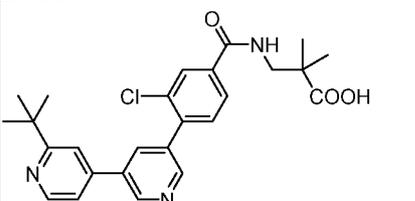
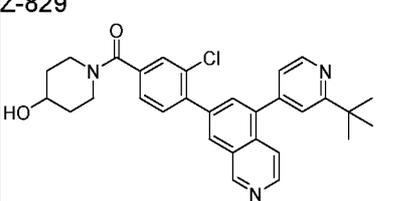
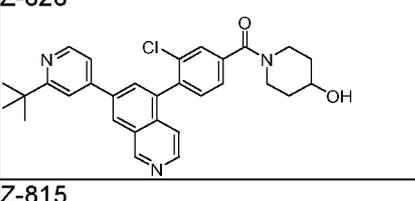
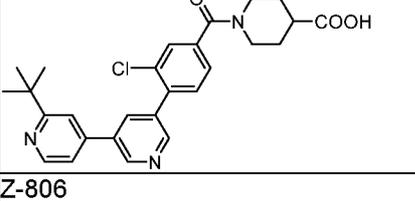
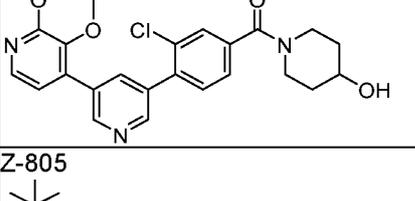
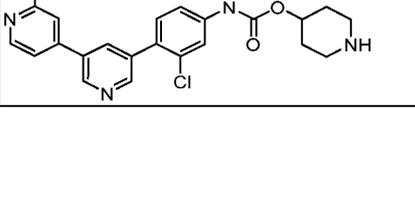
Таблица 3. Данные A-F представляют собой влияние соединений на экспрессию генов HepG2 клеток. A: ACACA; B: ACLY; C: FASN; D: LSS; E: PNPLA3; F: Всего. Для экспрессии генов в тестируемой дозе, 0-0.309 = +++, 0.31-0.7509 = ++, >0.751 = +. Данные G представляют собой период полужизни микросом печени человека (минут). Данные H представляют собой период полужизни микросом печени мыши (минут). Данные I относятся к классу кинетической растворимости.

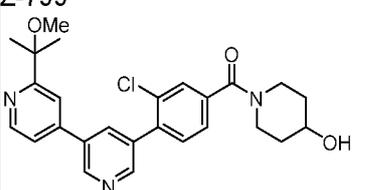
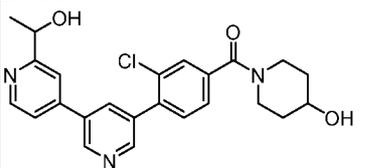
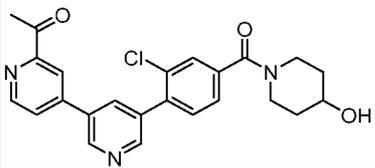
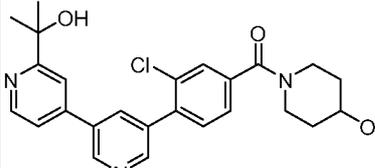
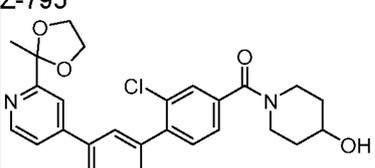
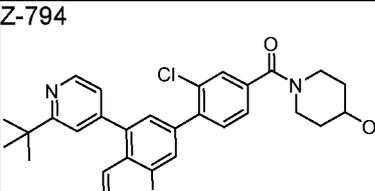
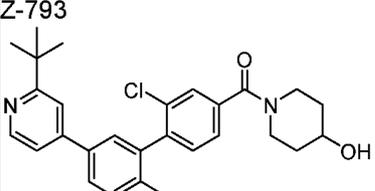
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-866 	++	++	++	++	++	++	126	82.6	Средняя

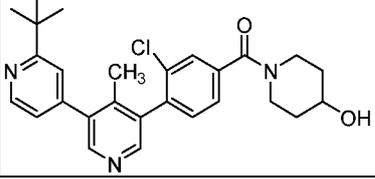
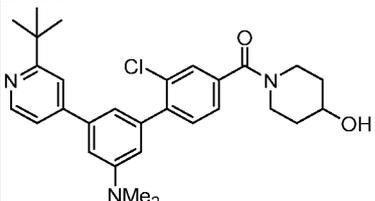
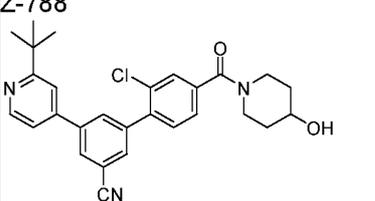
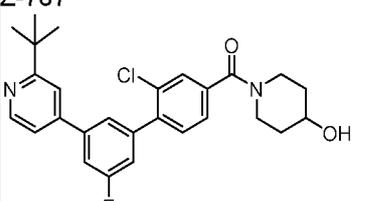
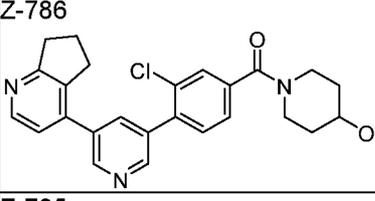
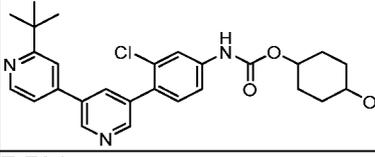
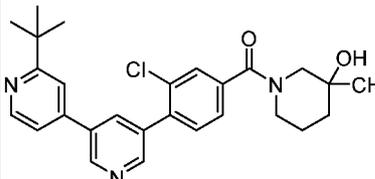
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-865 	+	+	+	+	+	+			
Z-856 	+	+	+	+	+	+			
Z-855 	++	++	++	++	+++	++	9.52	39.2	Средняя
Z-854 	+	+	+	+	+	+			
Z-848 	+	+	+	+	+	+			
Z-840 	+	+	+	++	+	+			

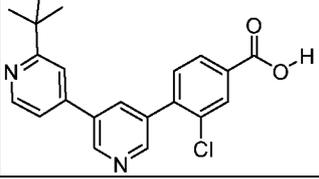
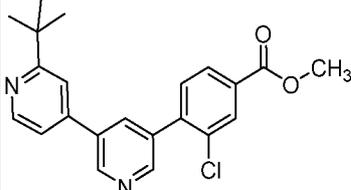
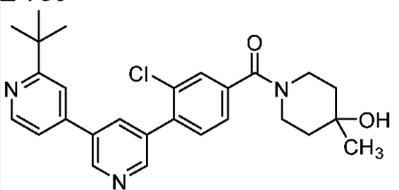
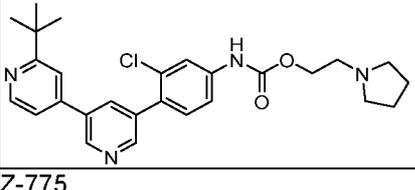
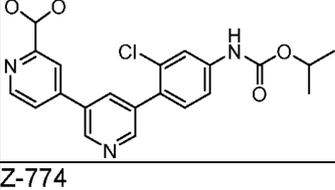
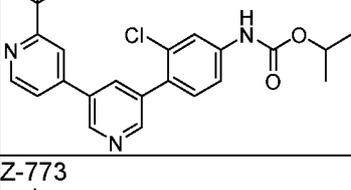
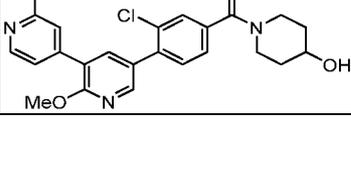
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-834 	+	+	+	+	+	+			
Z-832 	+	+	+	+	+	+			
Z-831 	+	+	+	+	+	+			
Z-830 	+	+	+	+	+	+			
Z-827 	++	++	++	++	++	++			
Z-826 	++	++	++	++	+++	++			

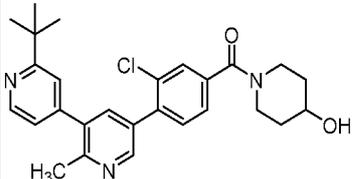
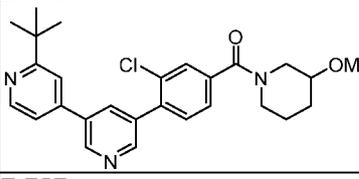
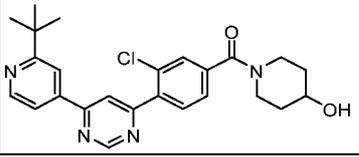
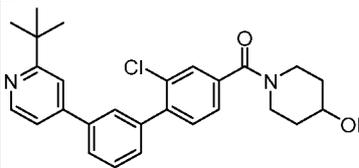
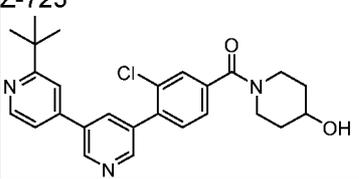
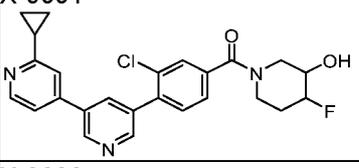
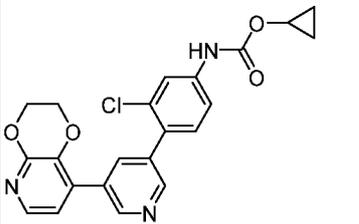
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-824 	+	+	+	+	+	+			
Z-823 	+	+	+	+	+	+			
Z-818 	+	+	+	+	+	+	2.62	1860	Средняя
Z-817 	++	++	++	+	+++	++	13.9	213	Средняя
Z-816 	+	+	+	+	+	+			
Z-814 	++	++	++	+++	+++	++	1.69	177	Средняя

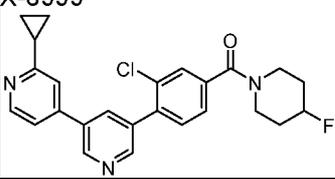
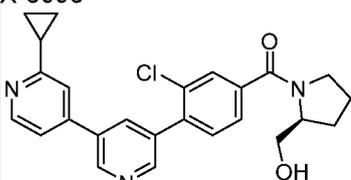
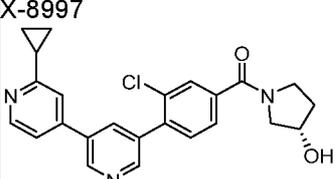
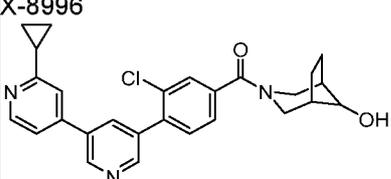
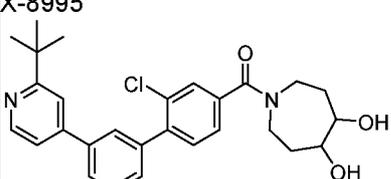
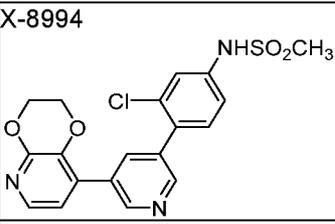
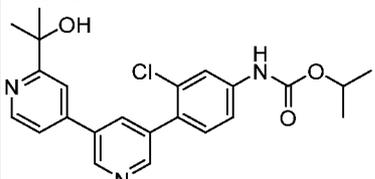
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-803 	++	++	+++	+++	+++	++	19.8	59.6	Низкая
Z-833 	+	+	+	+	+	+	2.98	9.75	Средняя
Z-829 	+	+	+	+	+	+	11.4	33.8	Средняя
Z-828 	+	+	+	+	+	+	119	108	Средняя
Z-815 	+	+	+	+	+	+			
Z-806 	+	++	++	++	++	++			
Z-805 	+	+	+	+	+	+	1.78	1090	Низкая

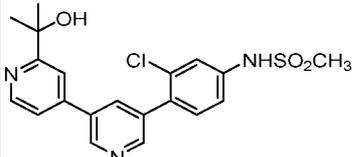
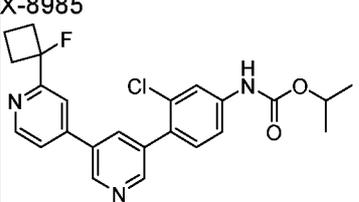
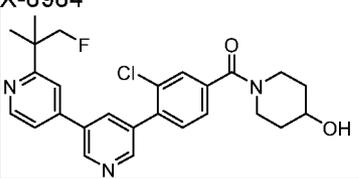
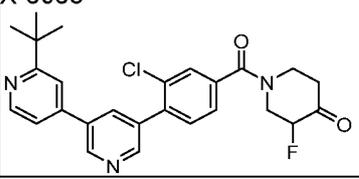
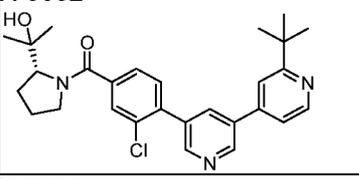
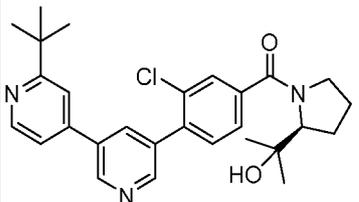
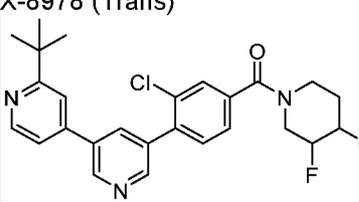
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-799 	++	+	+	+	+	+			
Z-798 	++	+	++	+	+	+			
Z-797 	+	+	+	+	+	+			
Z-796 	++	++	++	++	+	++	541	2920	Средняя
Z-795 	++	+	+	+	+	+	9.74	101	Средняя
Z-794 	++	+	+	+	+	+	19	10.2	Низкая
Z-793 	+	+	+	+	+	+	2.07	19.3	Низкая

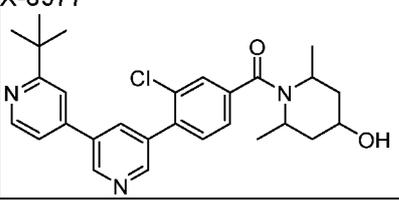
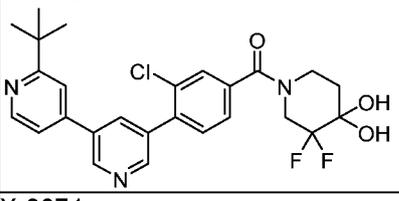
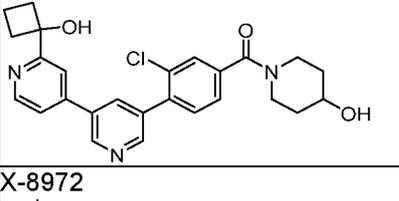
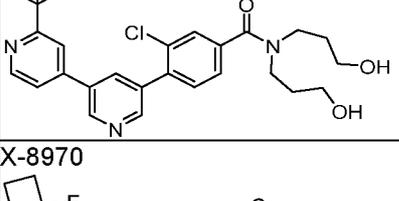
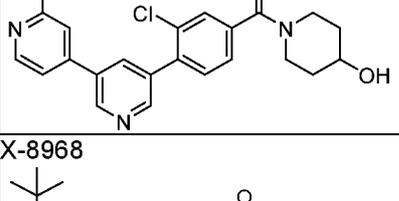
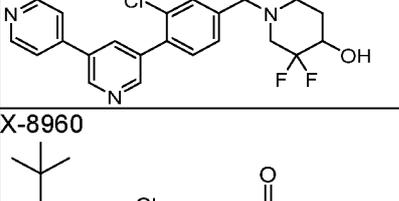
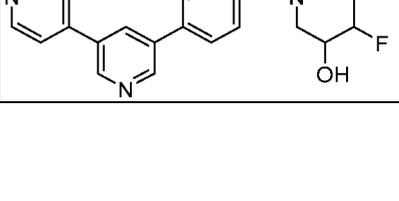
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-790 	++	++	++	++	++	++	3.21	19.5	Средняя
Z-789 	++	+	+	+	+	+	20.7	13.6	Низкая
Z-788 	++	+	+	+	+	+	16.1	119	Низкая
Z-787 	+	+	+	+	++	+	74.6	13.6	Низкая
Z-786 	+	+	+	+	++	+	9.79	27.4	Средняя
Z-785 	+	+	+	+	+	+	31.3	120	Низкая
Z-784 	++	+	+	++	+++	++	5.81	11.4	Средняя

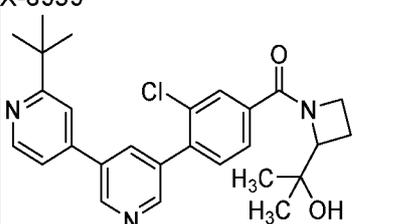
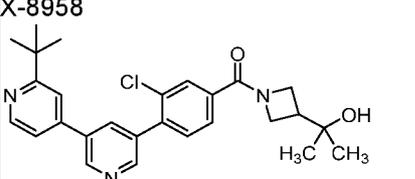
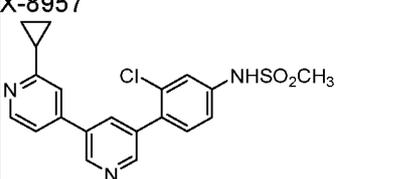
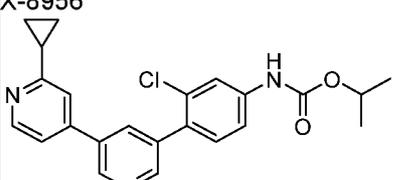
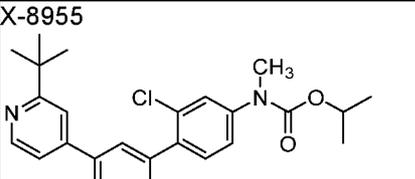
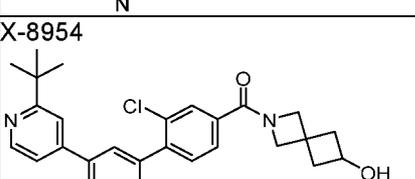
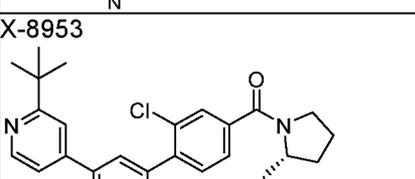
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-782 	+	+	+	+	+	+			
Z-781 	+	+	+	+	+	+			
Z-780 	++	++	++	++	+++	++	13	30.3	Средняя
Z-776 	++	++	++	++	++	++	53.2	14.4	Средняя
Z-775 	++	++	++	++	+++	++	13.5	19.2	Низкая
Z-774 	++	++	++	++	+++	++	69.9	222	Низкая
Z-773 	++	++	+	+	+	++	16.1	38.5	Средняя

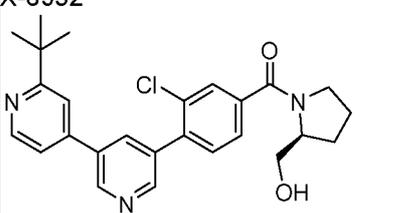
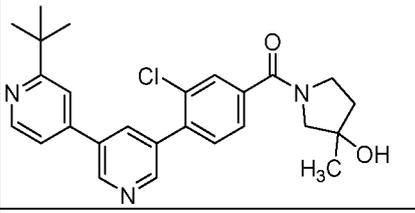
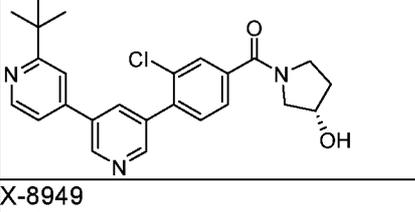
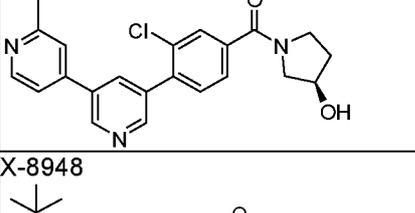
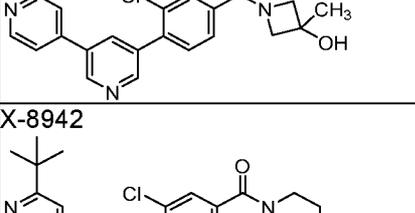
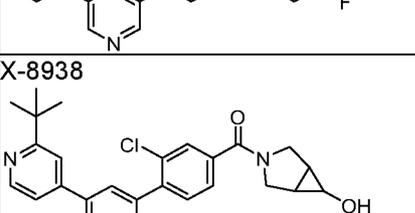
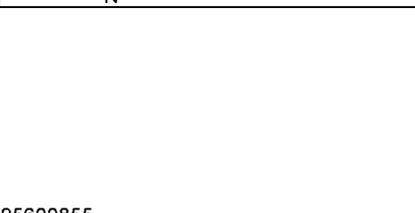
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Z-772 	+	+	+	+	+	+	7.8	41.7	Средняя
Z-770 	++	++	+++	+++	+++	+++	2.02	8.98	Средняя
Z-757 	+	+	+	++	++	+	20.3	68.2	Средняя
Z-744 	++	++	++	+++	+++	++	46.5	89.9	Низкая
Z-725 	++	++	++	+++	+++	++	61.2	80.1	Средняя
X-9001 							20.5	68.3	Низкая
X-9000 							9.94	16.4	Низкая

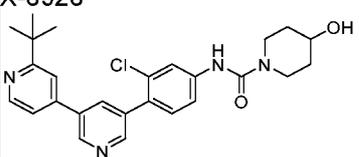
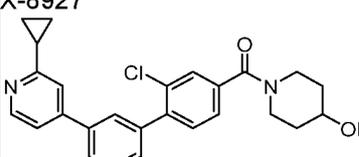
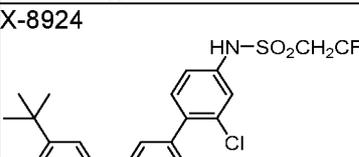
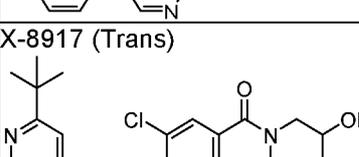
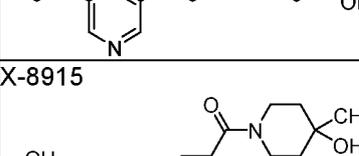
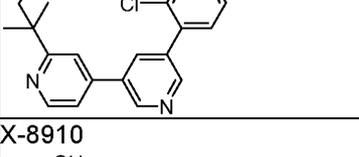
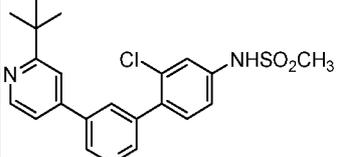
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8999 							7.28	12.4	Средняя
X-8998 							16.2	66.7	Средняя
X-8997 							39.2	87.2	Средняя
X-8996 							21.3	42.4	Средняя
X-8995 							27.7	120	Средняя
X-8994 							37.4	104	Низкая
X-8993 							120	120	Низкая

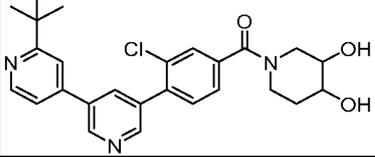
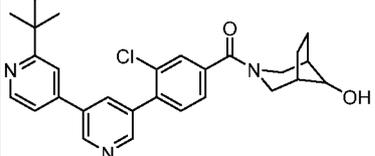
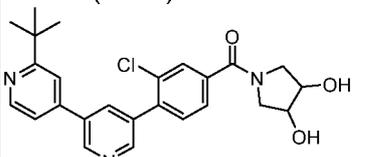
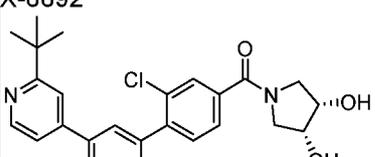
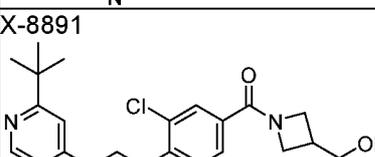
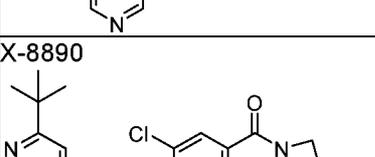
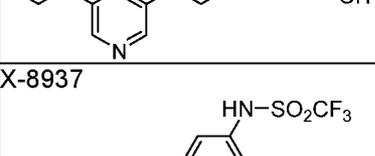
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8988 	+	+	+	+	+	+	116	120	Низкая
X-8985 	++	++	++	++	+++	++	55.9	97.9	Низкая
X-8984 	++	++	++	+++	+++	++	41.3	77.5	Средняя
X-8983 	++	++	++	+	+++	++	11.2	1.94	Средняя
X-8982 	++	++	++	+++	+++	++	14	64.3	Средняя
X-8981 	++	++	++	+++	+++	++	16.8	27.4	Средняя
X-8978 (Trans) 	++	++	++	+++	+++	++	120	98.5	Средняя

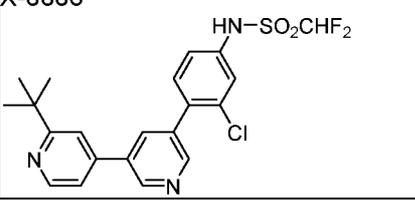
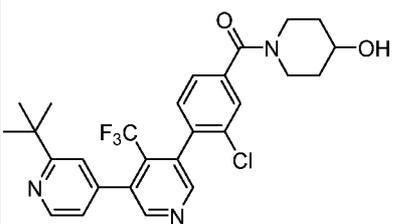
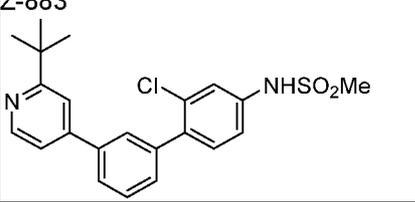
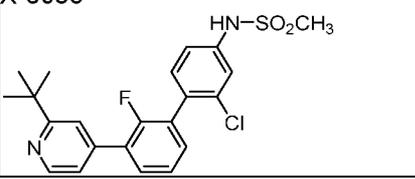
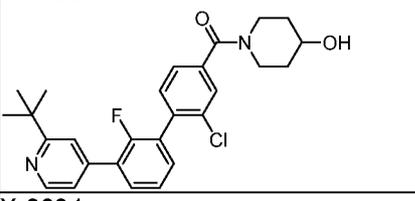
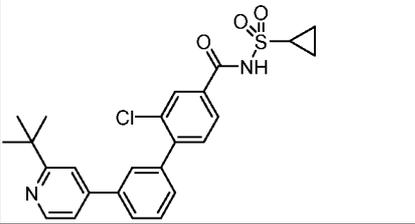
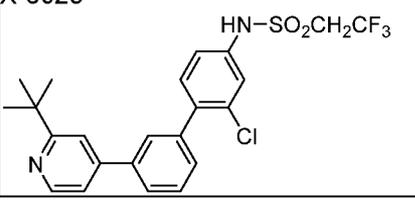
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8977 	++	++	++	+++	+++	++	6.33	47.8	Средняя
X-8976 	++	++	+++	+++	+++	+++	43.7	32.5	Средняя
X-8974 	+	++	++	++	++	++	76.7	120	Средняя
X-8972 	+	+	+	+	+	+	9.51	40.4	Средняя
X-8970 	++	++	++	+++	+++	++	32.3	54.4	Средняя
X-8968 	++	++	++	+++	+++	++	28.1	88.6	Средняя
X-8960 	++	++	++	+++	+++	++	12.2	21.7	Средняя

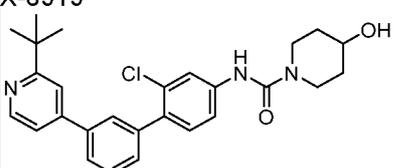
Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8959 	++	++	++	+++	+++	++	59	38.3	Средняя
X-8958 	+	++	+	++	++	++	7.35	12.4	Средняя
X-8957 	++	++	++	+++	+++	++	112	86.7	Низкая
X-8956 	+	++	++	++	++	++	120	81.1	Низкая
X-8955 	++	++	+++	+++	+++	++	63.6	105	Низкая
X-8954 	+	++	+	+	++	+	1.79	120	Средняя
X-8953 	++	++	++	+++	+++	++	10.1	32	Средняя

Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8952 	++	++	++	+++	+++	++	5.52	28.6	Средняя
X-8951 	++	++	++	++	++	++	12.9	28	Средняя
X-8950 	++	++	++	+++	+++	++	14.4	38.7	Средняя
X-8949 	++	++	++	++	++	++	5.01	31.5	Средняя
X-8948 	+	++	++	++	++	++	6.72	39.8	Средняя
X-8942 	++	++	++	+++	+++	++	11	11	Низкая
X-8938 	+	+	++	+++	++	++	3.17	20	Средняя

Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8928 	+	+	+	+	+	+	19.6	> 120	Низкая
X-8927 	++	++	++	+++	+++	++	36.5	54.9	Средняя
X-8924 	+	+	+	+	+	+	6.03	> 120	Низкая
X-8917 (Trans) 	+	+	+	+	+	+	21.8	66.5	Средняя
X-8915 	+	+	+	++	++	+	10	63.6	Средняя
X-8910 	++	++	++	++	+++	++	6.5	> 120	Низкая
X-8908 	++	++	++	+++	+++	++	21.5	87.8	Низкая

Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8906 (Cis) 	+	+	+	+	+	+	21.4	56.5	Средняя
X-8905 	++	++	++	+++	+++	++	15.4	21.3	Низкая
X-8904 (Trans) 	+	+	+	+	+	+	29.4	75.6	Средняя
X-8892 	+	+	+	+	+	+	27.1	36.2	Средняя
X-8891 	+	++	++	++	++	++	1.74	26.5	Средняя
X-8890 	+	++	++	++	++	++	2.01	38.3	Средняя
X-8937 	+	+	+	+	+	+	0.54	81.3	Средняя

Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8886 									
X-8885 									
Z-883 	++	++	++	++	++	++	90.8	110	Низкая
X-8936 	+	++	+	++	+	+	16.4	206	Низкая
X-8935 	+	++	++	++	++	++	16.3	40.3	Низкая
X-8934 	+	+	+	+	+	+	12.1	66.7	Средняя
X-8925 	+	+	+	+	+	+	> 120	> 120	Низкая

Название молекулы	A	B	C	D	E	F	G	H	I
X-8919 	+	+	+	+	+	+	72.1	400	Низкая

Пример 53: Дополнительное тестирование экспрессии генов

[0589] Оценивали влияние соединения Z-725 на экспрессию генов ACACA, ACACB, ACLY, ACSS1, ACSS2, ELOVL6, FASN, HMGCR, LSS, MVK, PNPLA3, SREBP1, SREBP2, SCAP, SCD и MVD, согласно процедуре, описанной в Примера 52. Результаты представлены в Таблице 4 ниже.

Таблица 4. Влияние соединения Z-725 на генную экспрессию.

Соединение Z-725 – 500 нМ, 48 часов							
ACACA	ACACB	ACLY	ACSS1	ACSS2	ELOVL6	FASN	HMGCR
0.43992	0.54723	0.35049	0.28384	0.47918	0.44324	0.29567	0.09282
LSS	MVK	PNPLA3	SREBP1	SREBP2	SCAP	SCD	MVD
0.2412	0.05926	0.09989	0.54894	0.78602	1.31158	0.20089	0.1984

Пример 54: Вестерн-блоттинг процессинга SREBP

[0590] Влияние выбранных соединений на процессинг SREBP и активацию оценивали в HepG2 клетках посредством вестерн-блоттинга. Клетки высевали при плотности 8×10^6 в 150мм планшете в DMEM (среда Игла в модификации Дульбекко) с добавлением 10% (V/V) термоинактивированной FBS (фетальная бычья сыворотка), пенициллина G (100 ед/мл) и гентамицина (0.2 мг/мл). После инкубации в течение ночи, их дважды промывали в PBS, а затем добавляли DMEM среду с 0% FBS с 500нМ соединения в планшет. Клетки инкубировали при 37°C. После 48 часов клетки промывали и лизировали для получения цитоплазматических и ядерных экстрактов для вестерн-блоттинга для измерения экспрессии SREBP вместе с топоизомеразой I в качестве контроля загрузки. Вестерн-блоттинг соединений Z-725, Z-826, Z-780 и Z-796 показан на Фигуре 4.

Пример 55: Дифференциация адипоцитов и окрашивание масляным красным-О

[0591] Оценивали влияние соединения Z-725 (Соединение 1) на дифференциацию адипоцитов в преадипоцитах человека и 3T3-L1 клетках.

[0592] *Дифференциация преадипоцитов человека:* Клетки размораживали и делали посев 40,625 клеток/см² в среду преадипоцитов (ZenBio) согласно указаниям производителя. Клеткам давали возможность достичь слияния в течение 48 часов, и среду переводили на Среду для дифференцировки адипоцитов (ZenBio) в течение 7 дней. Затем среду заменяли на среду для поддержания адипоцитов (ZenBio) в течение дополнительных 7 дней. Добавляли соединение Z-725 к клеткам на 1-7 день во время дифференциации (набор I) или на 7-14 день во время созревания (набор II). Клетки окрашивали масляным красным-О, как описано ниже.

[0593] *Дифференциация NIH 3T3-L1 клеток:* Клетки размораживали в среде для преадипоцитов (ZenBio) и выращивали до 80-85% слияния. Делали посев клеток 50,000 клеток/лунка в 96-луночный планшет в среде для преадипоцитов (ZenBio) и позволяли достичь слияния в течение 48-72 часов. Их выращивали дополнительные 48 часов после достижения слияния, затем среду меняли на среду для дифференциации (Zen Bio) и инкубировали в течение 72 часов. Среду заменяли на среду для дифференциации адипоцитов (ZenBio) с использованием 150 микролитров/лунка в 96- луночном планшете в течение 72 часов, затем среду удаляли и заменяли на 150 микролитров среды для созревания адипоцитов в течение дополнительных 8-14 дней, подпитывая клетки каждые 2-3 дня. Добавляли соединение Z-725 к клеткам на 3-6 во время дифференциации (набор I) или на 7-14 день во время созревания (набор II). Затем клетки окрашивали масляным красным-О, как описано ниже.

[0594] *Окрашивание масляным красным-О:* После созревания клетки промывали, затем фиксировали в 10% формалине в течение 30-60 минут. Формалин удаляли, клетки промывали дважды водой и затем клетки инкубировали в 60% изопропанол в течение 5 минут. Изопропанол удаляли и добавляли раствор масляный красный-О в течение 20 минут при осторожном вращении планшета. Краситель удаляли, клетки промывали дважды водой и добавляли гематоксилин в течение 1 минуты. Клетки промывали дважды

водой и сушили на воздухе, затем получали изображения. На Фигуре 2 показаны изображения 3T3-L1 клеток, а на Фигуре 3 показаны изображения клеток преадипоцитов человека.

Пример 56: Log D Соединений

[0595] Оценивали Log D выбранных соединений путем распределения октанол/водный буфер. 500 мкл органической фазы (1-окстанол) добавляли в каждую лунку планшета с 2-мг глубокими лунками, затем 500 мкл буфера и мкл исследуемого соединения в DMSO (0.15 мМ). Планшет встряхивали в течение 10 секунд и инкубировали при комнатной температуре в течение часа на шейкере для планшетов при 200 об/мин. После инкубации, образцы оставляли для уравнивания в течение 20 минут и затем центрифугировали при 4000 об/мин в течении 30 минут до полного разделения фаз. Распределение исследуемого соединения в буферной и октанольной фазах анализировали с помощью ВЭЖХ-УФ. $\text{Log D} = \text{Log} (\text{площадь октанол}/\text{площадь буфера})$. Результаты представлены в Таблице 5 ниже.

Таблица 5. Значения Log D pH 7.4 для выбранных соединений.

соединение	LogD
Z-725	3.56
Z-744	4.12
Z-774	4.12
Z-780	3.76
Z-796	2.08
Z-803	3.84
Z-806	1.98
Z-817	3.36

Пример 57: Оценка фармакокинетических свойств соединений *in vivo*

[0596] Фармакокинетические свойства соединений *in vivo* при внутривенном и пероральном введении оценивали на самцах крыс Sprague Dawley или мышах C57BL/6J.

[0597] Животных содержали в клетках с чистой подстилкой. Был предоставлен сертифицированный рацион для грызунов. Вода была доступна без ограничений. Контроль окружающей среды в помещении для животных был установлен для поддержания температуры от 22°C до 25°C, влажности 40-70% RH и цикла 12-часов света

/12-часов темноты. Нормальные здоровые животные, под присмотром ветеринарного врача были отобраны и акклиматизированы в течение минимум трех дней до начала исследования.

[0598] *Хирургическое вмешательство для катетеризации яремной вены у крыс:* Крыс анестезировали однократной дозой кетамина 50 мг/кг внутривенно + ксилазина 6 мг/кг внутривенно. Яремную вену обнажали, каудально накладывали свободную лигатуру и лигировали краниальный конец вены. Между лигатурами делали небольшой надрез, в который вводили катетер (полиэтиленовая трубка 50 с внутренним диаметром 0.58 мм и внешним диаметром 0.96 мм). Катетер закрепляли на месте путем завязывания свободной лигатуры вокруг катетеризованного сосуда. В лопаточной области делали небольшой надрез, который служил местом выхода катетера. Катетер вводили подкожно и выводили наружу через лопатки. На лопатку накладывали фиксирующий шов. Проверили проходимость и катетер заполняли фиксирующим раствором (гепаринизированный физиологический раствор). Затем разрез зашили стерильным шовным материалом. На место шва наносили антисептический раствор и животное помещали обратно в домашнюю клетку.

[0599] Для оценки фармакокинетических свойств внутривенной доставки, самцам крыс Sprague Dawley вводили соединения 2.00 мг/кг веса животного через хвостовую вену. Концентрацию соединения в плазме животных оценивали через 0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа, взяв образцы крови из канюлированной яремной вены. У мышей C5Bl/6J образцы крови собирали через капилляр, направляемый в ретроорбитальное сплетение.

[0600] Для оценки фармакокинетических свойств пероральной доставки крысам (самцы крыс Sprague Dawley) или мышам (C5Bl/6J) вводили перорально соединения 10 мг/кг веса животного через рот. Концентрацию соединения в плазме у животных оценивали через 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 и 24 часов путем взятия образцов крови из канюлированной яремной вены (крысы) или и через капилляр в ретроорбитальном сплетении (мыши).

[0601] Результаты оценки на крысах показаны в Таблице 6 ниже, а результаты на мышах показаны в Таблице 7.

Таблица 6. Оценка фармакокинетических свойств *in vivo* у крыс при внутривенной доставке (IV) и пероральной доставке (PO).

Соед.	Внутривенная доставка (IV)					Пероральная доставка (PO)				
	Доза	T1/2 (h)	AUC0-last	CL	Vd (л/кг)	Доза	Tmax (ч)	T1/2 (ч)	AUC0-last	%F
Z-866	2	0.91	1072	31.7	2.54	10	0.5	0.69	151	2.8
Z-826	2	3.19	3100	10.7	2.97	10	1	3.05	5387	35
Z-817	2	3.11	6346	5.24	1.41	10	0.33	2.56	3992	13
Z-812	2	1.87	605	53.5	8.65	10	0.33	1.35	18	0.65
Z-806	2	2.03	2626	12.8	2.26	10	0.33	2.5	272	2.1
Z-803	2	4.86	6162	5.2	2.18	10	3.33	4.37	2585	8.3
Z-796	2	3.08	3805	8.78	2.37	10	0.667	3.22	7142	38
Z-780	2	1.14	2032	16.7	1.64	10	0.75	0.92	2989	29
Z-774	2	5.92	2101	15.7	7.97	10	0.333	3.74	604	5.8
Z-744	2	1.91	2538	13.1	2.16	10	2	2.35	1058	8.6
Z-725	2	1.53	1107	30.1	4.02	10	1.67	5.1	1307	24

Доза (как IV, так и PO): мг/кг. CL (IV): мл/Мин/кг. AUC_{0-last} (как IV, так и PO): нг*ч/л. Vd = объем распределения. CL = выведение. %F = биодоступность при пероральной доставке.

Таблица 7. Оценка фармакокинетических свойств *in vivo* у мышей при внутривенной доставке (IV) и пероральной доставке (PO).

Соед.	Внутривенная доставка (IV)					Пероральная доставка (PO)				
	Доза	T1/2 (h)	AUC0-last	CL	Vd (л/кг)	Доза	Tmax (ч)	T1/2 (ч)	AUC0-last	%F
Z-826	2	3.24	3928	8.45	2.37	10	0.25	6.2	15000	82
Z-812	2	1.12	1149	28.6	2.78	10	0.25	4.21	2995	52
Z-806	2	4.89	1541	21	8.91	3	0.25	3.51	1369	58
Z-780	2	2.02	913	36.3	6.33	10	0.25	1.24	1508	33
Z-774	2	5.31	1777	18.5	8.51	10	0.5	6.79	1381	16
Z-725	2	3.39	1900	17.5	5.13	10	1	4.72	5398	58

Доза (как IV, так и PO): мг/кг. CL (IV): мл/Мин/кг. AUC_{0-last} (как IV, так и PO): нг*ч/л. Vd = объем распределения. CL = выведение. %F = биодоступность при пероральной доставке.

Пример 58: Оценка соединений на экспрессию генов печени у мышей

[0602] Фармакодинамические свойства выбранных соединений оценивали на мышях.

Животных содержали в клетках с чистой подстилкой, содержали и наблюдали за хорошим здоровьем в соответствии с протоколами испытательного центра и по усмотрению

ветеринарного врача лабораторных животных. Был предоставлен сертифицированный рацион для грызунов. Еда и вода были доступны без ограничения. Контроль за окружающей средой в помещении для животных был установлен для поддержания температуры от 22°C до 25°C, влажности 40-70% RH и цикла 12-часов света/12-часов темноты. Нормальные здоровые животные, под присмотром ветеринарного врача были отобраны и акклиматизированы в течение минимум трех дней до начала исследования. Животные были идентифицированы по отметкам на теле.

[0603] Аликвоты оцениваемых соединений взвешивали и растирали с 0.5% метилцеллюлозы (с добавлением 5% N-метилпирролидона, если требуется для удаления комков, как для Z-806) до подходящей концентрации дозы. На флаконах была указана информация о номере исследования, исследуемом объекте, концентрации и дате приготовления. Записывали описание внешнего вида препарата (например, цвет, мутность и т.д.), записывали состав носителя. Аликвоту раствора каждой дозы отбирали до начала дозирования и после того, как дозирование было закончено, и хранили при приблизительно -20°C или ниже для последующего анализа. Животным вводили дозу перорально через иглу для перорального желудочного зонда, и регистрировали время дозирования.

[0604] После введения дозы мышей анестезировали с использованием газовой анестезии. Образцы крови собирали через капилляр ретроорбитального сплетения через 6 часов или через 24 часа. Приблизительно 100 мкл крови собирали от каждой мыши в предварительно промаркированные пробирки. Собранную кровь хранили на льду перед центрифугированием. Образцы крови затем центрифугировали в течение 1 часа после сбора для отделения плазмы. Центрифугирование проводили при 2500 x g в течение 15 минут при 4°C. Плазму отделяли и переносили в предварительно промаркированные микроцентрифужные пробирки и сразу замораживали при -80±10°C до биоанализа. Результаты этого анализа представлены в Таблице 8 ниже.

[0605] *Сбор печени через 6 часов или 24 часов:* Сразу после забора крови для оценки фармакокинетики (через 6 или через 24 часов), собрали ткань печени без перфузии. Животных эвтаназируют с использованием углекислого газа в камере с CO₂. Цельную

кровь сливали путем разрезания обеих боковых яремных вен и брюшной аорты. Печень отделяли. Все образцы печени делили на две части. Первую часть (приблизительно 200 мг) быстро замораживали с использованием жидкого азота. Эти образцы немедленно переносили на хранение при -80°C. Оставшуюся часть взвешивали и использовали для биоанализа. Результаты этого анализа представлены в Таблице 8 ниже.

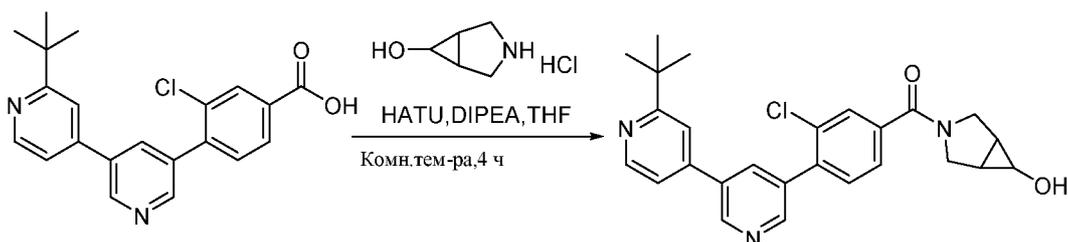
[0606] *Обработка РНК и анализ экспрессии генов:* РНК ткани печени собрали с помощью набора RNEasy kit и 20-100 нг использовали для синтеза кДНК со случайными праймерами в соответствии с протоколом производителя. Количественную ПЦР проводили на кДНК от 1 пг до 100 нг для следующих генов: ACACA, ACLY, FASN, LSS, PNPLA3. Уровни экспрессии генов определяли с использованием метода ΔΔCT, сравнивая обработанные образцы с образцами обработанных носителей в качестве исходного уровня, и вычисляли кратное изменение. Среднее значение для всех 5 генов, указанных выше, было усреднено и обозначено как общее кратное изменение. Результаты этого анализа представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Влияние соединений по настоящему изобретению на общее кратное изменение экспрессии гена печени через 6 и 24 часов после перорального введения. Экспрессия гена при проверенной отмеченной дозировке. Носитель = 0.5% метилцеллюлоза. Рейтинги: 0-0.509 = +++, 0.51-0.7509 = ++, >0.751 = +. N/A = не применимо

Соединение	Доза	Время (0ч)	Всего генов FC время (6ч)	Всего генов FC время (24ч)	Плазма нг/мл (6ч)	Плазма нг/мл (24ч)	Печень нг/мг (6ч)	Печень нг/мг (24ч)
Носитель	N/A	1.00	++	+	N/A	N/A	N/A	N/A
Носитель	N/A	1.00	+	+	N/A	N/A	N/A	N/A
Z-725	10mpk	1.00	+++	+	<100	<100	100-1000	100-1000
Z-725	30mpk	1.00	+++	+	100-1000	<100	100-1000	<100
Z-774	30mpk	1.00	++	+++	100-1000	100-1000	>1000	>1000
Z-796	30mpk	1.00	+	+	100-1000	<100	>1000	<100
Z-744	30mpk	1.00	++	+	100-1000	100-1000	>1000	>1000
Z-817	30mpk	1.00	+	+	<100	<100	100-1000	<100
Z-826	30mpk	1.00	+	++	>1000	100-1000	>1000	>1000

Соединение	Доза	Время (0ч)	Всего генов ФС время (6ч)	Всего генов ФС время (24ч)	Плазма нг/мл (6ч)	Плазма нг/мл (24ч)	Печень нг/мг (6ч)	Печень нг/мг (24ч)
Z-780	30мрк	1.00	+	++	100-1000	<100	>1000	<100
Z-806	30мрк	1.00	++	+++	>1000	>1000	>1000	>1000

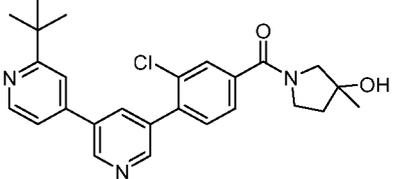
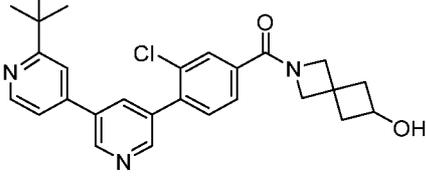
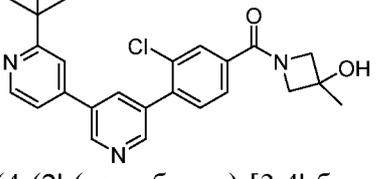
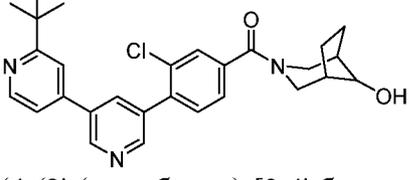
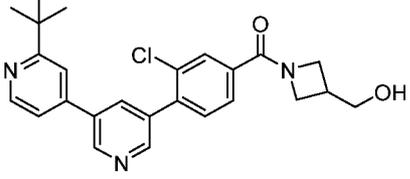
Пример 57: (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанон (X-8938)

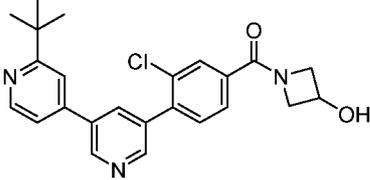
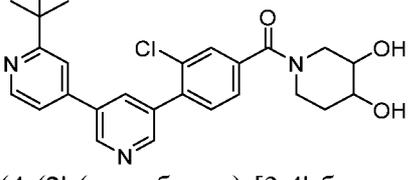
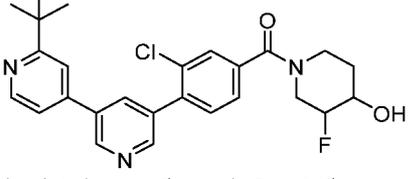


[0607] К раствору 4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензойной кислоты (100 мг, 0.27 ммоль) в THF (10 мл) добавляли DIPEA (0.25 мл, 1.36 ммоль) и HATU (155 мг, 0.41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем добавляли 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ол (56 мг, 0.41 ммоль) и перемешивали в течение 4 часов. После завершения, реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой (4 x 5 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)метанона в виде не совсем белого твердого вещества (30мг). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.07 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 8.34 (t, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H), 7.66-7.65 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 5.44 (d, $J = 1.60$ Hz, 1H), 3.84 (d, $J = 12.00$ Hz, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.01 (d, $J = 1.20$ Hz, 1H), 1.64 (d, $J = 3.60$ Hz, 2H), 1.38 (s, 9H); LCMS: 99.38% ($m/z = 448.1$ [$M+H$]).

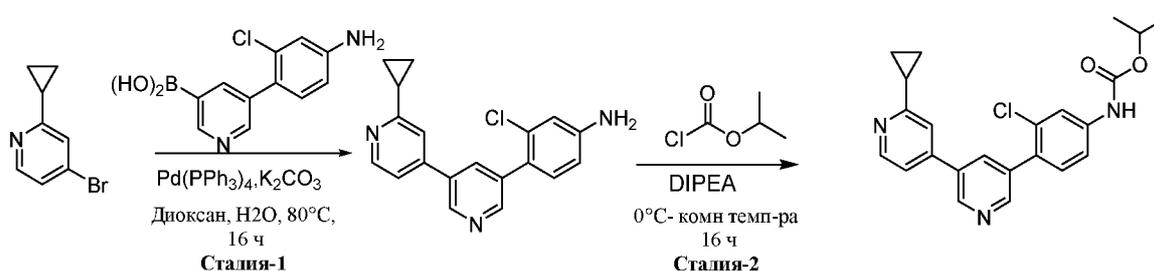
[0608] Следующие соединения были получены аналогичным способом:

Соединение	Характеристика
------------	----------------

 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-ил)метанон (X-8951)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.20, Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 4.87 (d, J = 32.00 Hz, 1H), 3.70-3.45 (m, 3H), 3.26 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.31 (d, J = 35.20 Hz, 3H)</p> <p>LCMS: 98.79% (m/z =450.0 [M+ H]).</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(6-гидрокси-2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)метанон (X-8954)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.72-7.65 (m, 3H), 5.05 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 20.40 Hz, 2H), 3.97-3.96 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)</p> <p>LCMS: 99.51% (m/z =462.40 [M+ H])</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидрокси-3-метилазетидин-1-ил)метанон (X-8848)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 2H), 7.73-7.65 (m, 3H), 5.72 (s, 1H), 4.23 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 3.94 (q, J = 10.00 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)</p> <p>LCMS: 99.57% (m/z =436.38 [M+ H])</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)((1R,5S)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метанон (X-8905)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.06 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.62 (dd, J = 0.40 Hz, 5.2 Hz, 1H), 8.36-8.33 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68-7.62 (m, 3H), 7.47 (dd, J = 1.60 Hz, 7.60 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.05-1.95 (br s, 1H), 1.85-1.80 (br s, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.38-1.36 (m, 1H)</p> <p>LCMS: 99.82% (m/z =476.47 [M+ H]).</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)метанон (X-8891)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.07 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 0.80 Hz, 5.20 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.6 Hz, 5.20 Hz, 1H), 4.81 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 8.40 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.56 (t, J = 5.60 Hz, 2H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)</p>

 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксиазетидин-1-ил)метанон (X-8890)</p>	<p>LCMS: 97.66% (m/z =436.35 [M+ H])</p> <p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.07 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 0.80 Hz, 5.20 Hz, 1H), 8.35 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 1.60 Hz, 5.20 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60-4.45 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 1.38 (s, 9H)</p> <p>LCMS: 99.54% (m/z =422.56 [M+ H])</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(-3,4-дигидроксипиперидин-1-ил)метанон (цис; X-8906)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.07 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.36 (t, J = 2.40 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.70-7.63 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 1H), 4.85-4.65 (m, 2H), 3.95-3.45 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 2H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)</p> <p>LCMS: 99.41% (m/z =466.58 [M+ H])</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (транс; X-8978)</p>	<p>LCMS: (m/z =468.0 [M+ H])</p>

Пример 58: Изопропил (3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамат (X-8956)



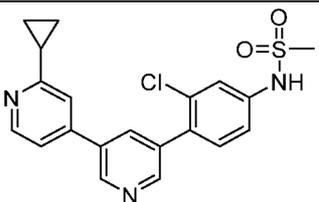
[0609] Стадия 1: 3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)анилин.

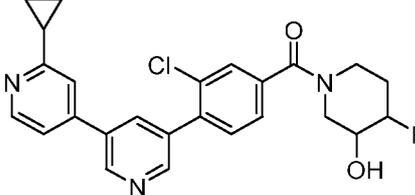
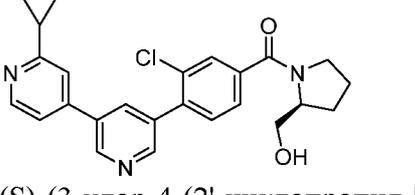
Перемешиваемый раствор 4-бром-2-циклопропилпиридина (350 мг, 1.76 ммоль), (5-(4-амино-2-хлорфенил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (526 мг, 2.12 ммоль) и карбоната калия (730 мг, 5.30 ммоль) в 1,4-диоксане (5.6 мл) и воде (1.4 мл) продували газообразным азотом в течение 15 минут. После добавления палладия Pd(PPh₃)₄ (200 мг, 0.17 ммоль),

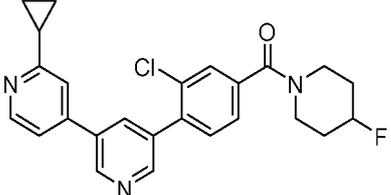
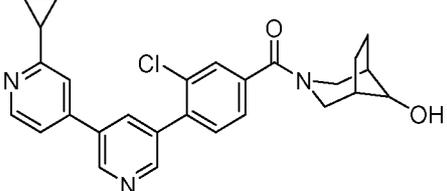
реакционную массу снова продували азотом в течение 10 минут нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции, растворитель выпаривали при пониженном давлении и неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия), элюируя 30% EtOAc в петролейном эфире, объединенные фракции концентрировали при пониженном давлении до получения 3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)анилина (0.500 г, 88%) в виде камеди.

[0610] Стадия 2: *изопропил (3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамат*. К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)анилин (200 мг, 0.62 ммоль) в пиридине добавляли изопропилкарбонхлоридат (85 мг, 0.70 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. После завершения, реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3x10 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (нейтральный оксид алюминия), элюируя 5% MeOH в DCM с получением изопропил (3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамата в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.33-7.30 (dd, J = 2.40 Hz, 8.40 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 0.99-0.97 (m, 4H); LCMS: 98.75 % (400.26[M+H]⁺).

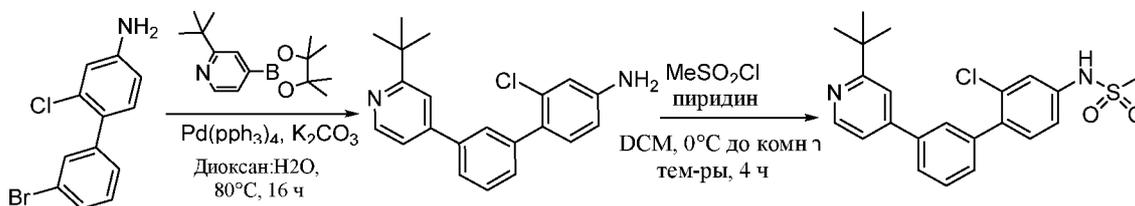
[0611] Следующие соединения были получены аналогичным способом.

Соединение	Характеристика
 <p>N-(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)метансульфонамид (X-8957)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 10.20 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.26 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.43 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.33-7.30 (dd, J = 2.40 Hz, 8.40 Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 0.99-0.97 (m, 4H) LCMS: 98.75 % (400.26[M+H] ⁺).

 <p>(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8927)</p>	<p>LCMS: (434.1[M+H]⁺)</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-9001)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.08 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.60-7.59 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 5.60-5.50 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 1H), 4.20-3.75 (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 2H), 1.80-1.65 (br s, 1H), 1.03-0.95 (m, 4H)</p> <p>LCMS: 99.64 % (452.38 [M+H]⁺)</p>
 <p>(S)-(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (X-8997)</p>	<p>LCMS: (420.34 [M+H]⁺)</p>
 <p>(S)-(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (X-8998)</p>	<p>LCMS: (434.0 [M+H]⁺)</p>

 <p>(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанон (X-8999)</p>	<p>LCMS: (436.0 [M+H]⁺)</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-циклопропил-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)((1R,5S)-8-гидрокси-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метанон (X-8996)</p>	<p>LCMS: (460.54 [M+H]⁺)</p>

Пример 59: N-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид (Z-883)

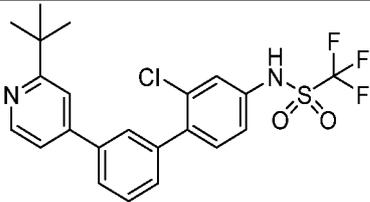


[0612] Стадия 1: 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-амин. В стеклянную пробирку помещали 3'-бром -2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-амин (0.36 г, 1.27 ммоль) в 1,4-диоксане и воде (10 мл). К нему добавляли 2-(трет-бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин (0.332 г, 1.27 ммоль) и K₂CO₃ (0.526 г, 3.81 ммоль). Реакционную смесь продували азотом в течение 15 минут и затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (147 мг, 0.13 ммоль) и снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения реакции, реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и осадок промывали этилацетатом. Фильтрат и промывочные растворы объединяли и концентрировали. Остаток растворяли в воде (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x

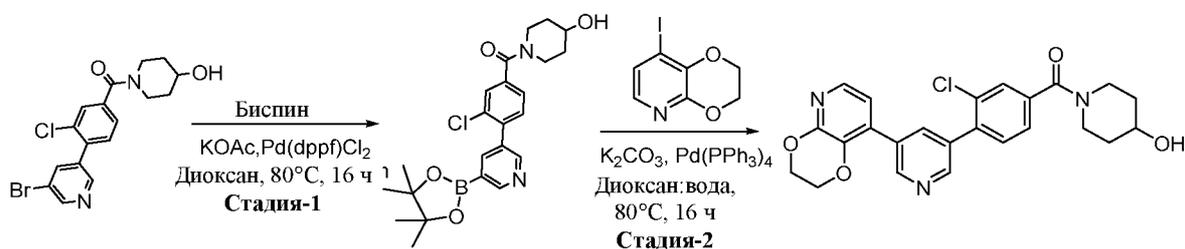
30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью колоночной хроматографии с получением 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-амин в виде желтого твердого вещества.

[0613] Стадия 2: *N*-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид. К 3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-амину (124 мг, 0.369 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли пиридин (0.06 мл, 0.738 ммоль) и метансульфонилхлорид (0.043 мл, 0.55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции, реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и промывали водой (2 x 10 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного материала, который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамида в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.12 (s, 1H), 8.58-8.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.54-7.49 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 7.29-7.26 (dd, $J = 8.4$ Hz и 2.0 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LCMS: 99.02% ($m/z = 415.0$) [$M + H^+$].

[0614] Следующие соединения были синтезированы аналогичным способом:

Соединение	Характеристика
 <p><i>N</i>-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (Z-884)</p>	<p>$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.62-8.61 (d, $J = 5.60$ Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 3H), 7.73-7.65 (br s, 1H), 7.63-7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.42-7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.19-7.16 (dd, $J = 8.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H)</p> <p>LCMS: 99.47% ($m/z = 469.33$) [$M + H^+$]</p>

Пример 60: (3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Z-806)

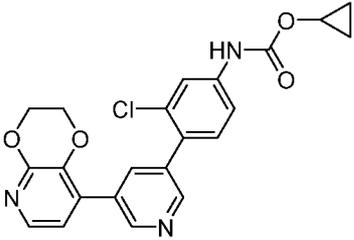
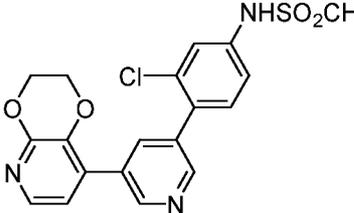
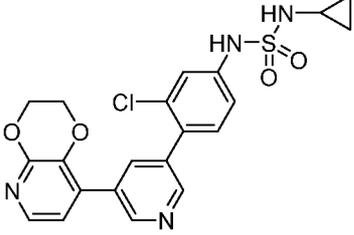


[0615] Стадия 1: (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон. К перемешиваемому раствору (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.100 г, 0.259 ммоль, 1.0 экв.) и Биспина (0.128 г, 0.508 ммоль, и 2.0 экв.) в диоксане (2 мл) в стеклянной пробирке добавляли KOAc (0.062 г, 0.635 ммоль, 2.5 экв.) и реакционную массу продували азотом в течение 15 минут и затем добавляли PdCl₂ (dppf) (0.020 г, 0.025 ммоль, 0.1 экв.) и снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную смесь герметично закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов, а затем фильтровали через Celite® и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который промывали диэтиловым эфиром и *n*-пентаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (3-хлор-4-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.150 г) в виде коричневой камеди.

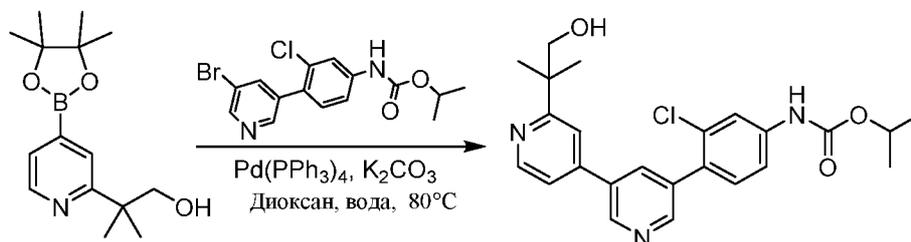
[0616] Стадия 2: (3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон. К перемешиваемому раствору продукта, полученного на Стадии 1 (0.100 г, 0.277 ммоль, 1.0 экв.), и 8-йод-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридина (0.090 г, 0.332 ммоль, 1.2 экв.) в стеклянной пробирке в диоксан:вода (3 мл: 1 мл) добавляли K₂CO₃ (0.095 г, 0.095 ммоль, 2.5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную массу продували азотом в течение 15 минут, затем добавляли тетраakis палладия (0.032 г, 0.027 ммоль, 0.1 экв.) и снова продували азотом в течение 10 минут. Реакционную пробирку закрывали и перемешивали при 80°C в течение 16 часов. После завершения, остаток растворяли в воде (8 мл) и экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением (3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанона (0.040 г, 32%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO: δ (ppm): δ 8.88 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.71 (d, $J = 2.00$ Hz, 1H), 8.15 (t, $J = 2.00$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 4.80$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, $J = 1.60, 8.00$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 5.20$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = -4.00$ Hz, 1H), 4.46-4.45 (m, 2H), 4.31-4.30 (m, 2H), 3.99 (bs, 1H), 3.75-3.74 (m, 1H), 3.53-3.52 (m, 1H), 3.22-3.22 (m, 2H), 1.78 (bs, 2H), 1.39 (bs, 2H); LCMS: 99.24% (452.41[M+H]).

Пример 61: Получение соединений из 3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-*b*]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)анилина

Соединения	Характеристика
 <p>Циклопропил (3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)карбамат (X-9000)</p>	LCMS: (423.29[M+H]) Mp 219-223°C
 <p>N-(3-хлор-4-(5-(2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2,3-<i>b</i>]пиридин-8-ил)пиридин-3-ил)фенил)метансульфонамид (X-8994)</p>	LCMS: (418.24 M+H]) Mp 216-220°C
 <p>(X-9003)</p>	LCMS: (459.25[M+H]) Mp 192-196°C

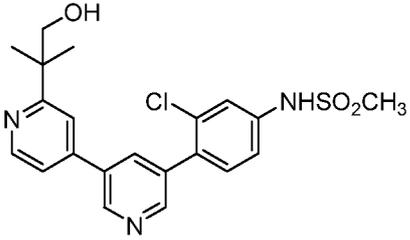
Пример 62: Изопропил (3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамат (X-8908)



[0617] Перемешиваемый раствор изопропил (4-(5-бромпиридин-3-ил)-3-хлорфенил)карбамата (110 мг, 0.2989 ммоль), 2-метил-2-(4-(4,4,5,5-тетра метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)пропан-1-ол (65.0 мг, 0.3288 ммоль) и карбоната калия (124.30 мг, 0.8967 ммоль) в смеси воды (0.3 мл) и 1,4-диоксана (1.2 мл) в стеклянной пробирке объемом 15 мл продували газообразным азотом в течение 15 минут. После добавления тетракис палладия (34.52 мг, 0.0289 ммоль) смесь снова продували газообразным азотом в течение 15 минут, пробирку закрывали и нагревали до 80°C в течение 16 часов. После завершения, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой Celite® и промывали этилацетатом (20 мл). Объединенные фильтраты и промывочные растворы концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (220 мг), который очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением изопропил (3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамата (33 мг, 26.5%) в виде не совсем белого твердого вещества. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.94 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 8.23 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.28 (d, J = 6.40 Hz, 6H); LCMS: 99.20 % (m/z = 440.00[M+H]).

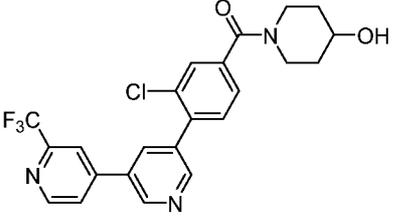
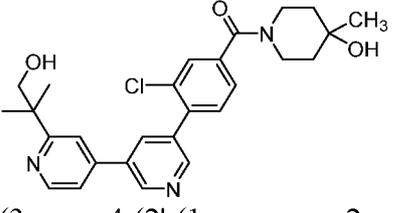
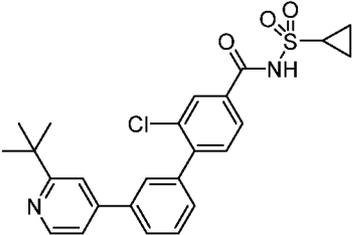
[0618] Следующие соединения были получены аналогичным способом:

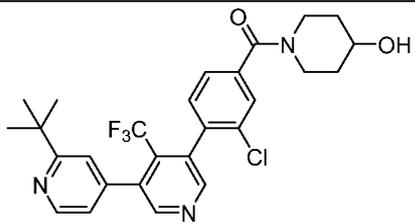
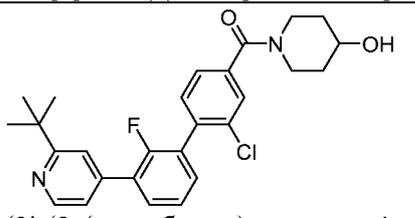
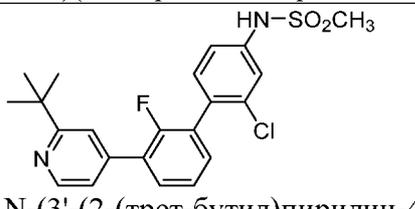
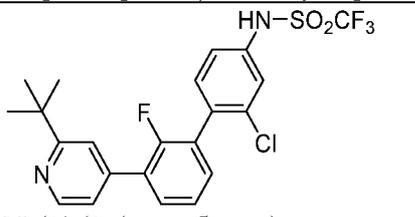
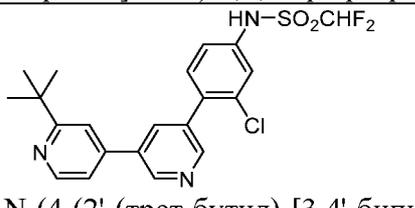
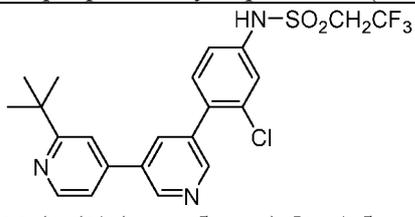
Соединение	Характеристика
------------	----------------

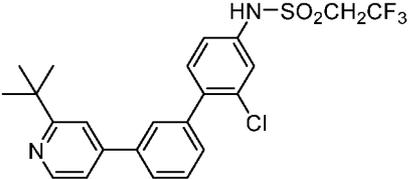
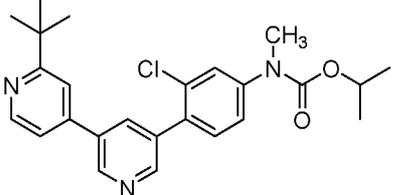
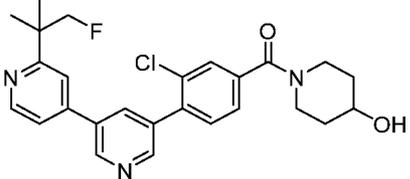
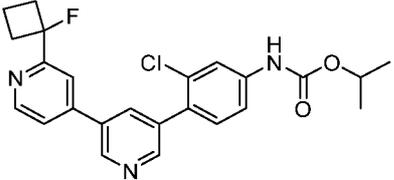
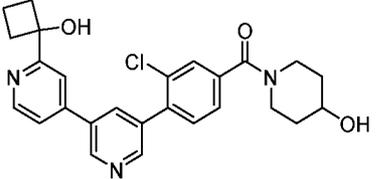
 <p>N-(3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)метансульфонамид (X-8910)</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.21 (s, 1H), 9.00 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5.20 Hz, 1H), 8.24 (t, J = 2.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 4.67 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 1.31 (s, 6H)</p> <p>LCMS: 99.07 % (m/z = 432.32[M+H]).</p>
--	--

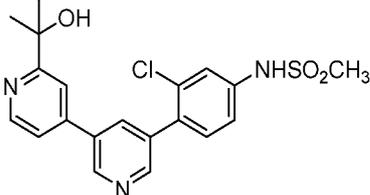
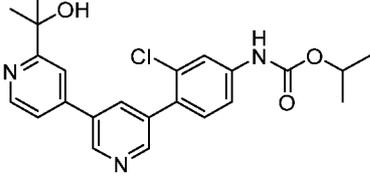
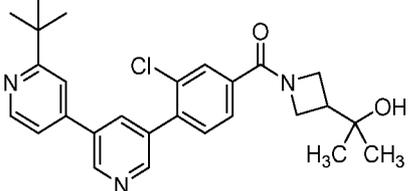
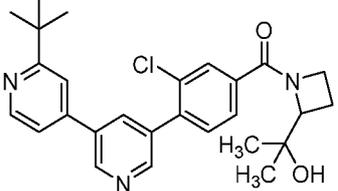
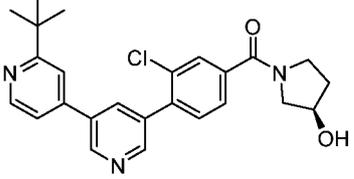
Пример 63: Получение дополнительных соединений

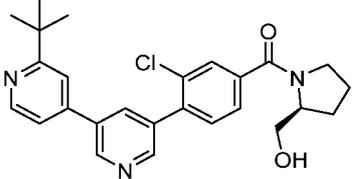
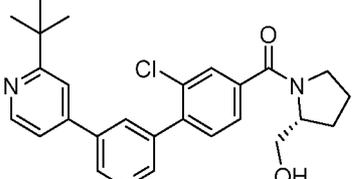
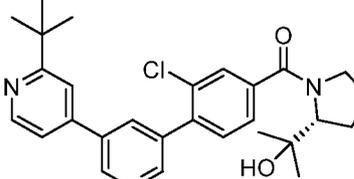
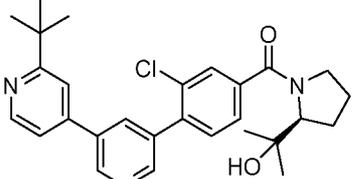
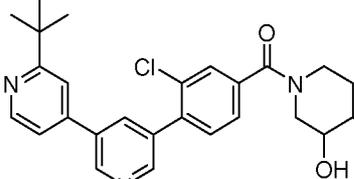
[0619] Следующие нижеописанные соединения были получены в соответствии с процедурами, описанными в настоящем изобретении.

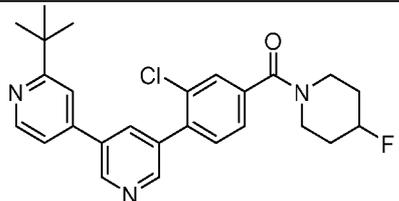
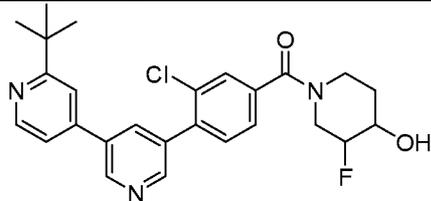
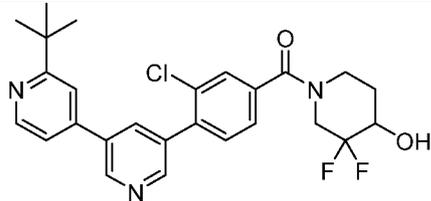
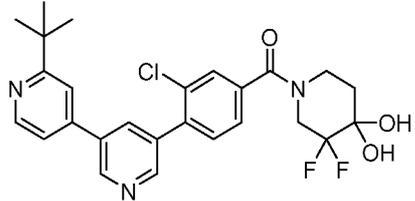
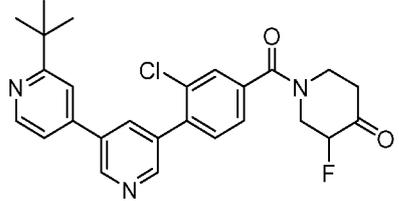
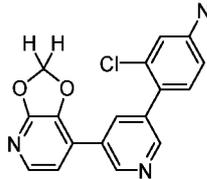
Соединение	Характеристика
 <p>(3-хлор-4-(2'-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (Z-854)</p>	<p>LCMS: (462.39[M+H]) Mp 97-101°C.</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метанон (X-8915)</p>	<p>LCMS: (480.1[M+H]) Mp 104-108°C</p>
 <p>3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-N-(циклопропилсульфонил)-[1,1'-бифенил]-4-карбоксамид (X-8934)</p>	<p>LCMS: (469.0[M+H]) Mp 115-119°C</p>

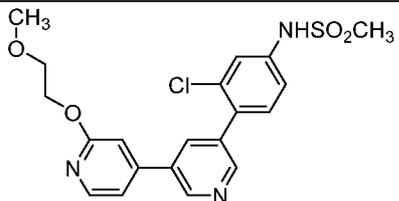
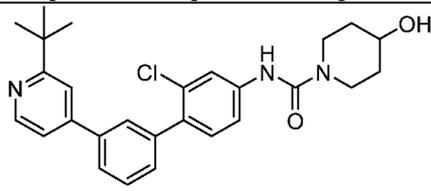
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-4-(трифторметил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8885)</p>	<p>LCMS: (518.67[M+H]) Mp 188-192°C</p>
 <p>(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8935)</p>	<p>LCMS: (467.36[M+H]) Mp 104-108°C</p>
 <p>N-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид (X-8936)</p>	<p>LCMS: (433.0[M+H]) Mp 94-98°C</p>
 <p>N-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-2'-фтор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-1,1,1-трифторметансульфонамид (X-8937)</p>	<p>LCMS: (487.0[M+H]) Mp 108-112°C</p>
 <p>N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-1,1-дифторметансульфонамид (X-8886)</p>	<p>LCMS: (452.51[M+H]) Mp 250-254°C</p>
 <p>N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-2,2,2-трифторэтане-1-сульфонамид (X-8924)</p>	<p>LCMS: (484.0[M+H]) Mp 102-106°C</p>

 <p>N-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2,2,2-трифторэтане-1-сульфонамид (X-8925)</p>	<p>LCMS: (483.0[M+H]) Mp 89-93°C</p>
 <p>изопропил (4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(метил)карбамат (X-8955)</p>	<p>LCMS: (438.1[M+H])</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-(1-фтор-2-метилпропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8984)</p>	<p>LCMS: (468.10[M+H]) Mp 116-120°C</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-(1-фторциклобутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8970)</p>	<p>LCMS: (466.39[M+H]) Mp 111-115°C</p>
 <p>изопропил (3-хлор-4-(2'-(1-фторциклобутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамат (X-8985)</p>	<p>LCMS: (440.0[M+H]) Mp 159-163°C</p>
 <p>(3-хлор-4-(2'-(1-гидроксициклобутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)(4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8974)</p>	<p>LCMS: (464.33[M+H]) Mp 129-133°C</p>

 <p>N-(3-хлор-4-(2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)метансульфонамид (X-8988)</p>	<p>LCMS: (418.0[M+H]) Mp 224-228°C</p>
 <p>изопропил (3-хлор-4-(2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)карбамат (X-8993)</p>	<p>LCMS: (426.35[M+H]) Mp 87-91°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метанон (X-8958)</p>	<p>LCMS: (464.1[M+H]) Mp 91-94°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(2-(2-гидроксипропан-2-ил)азетидин-1-ил)метанон (X-8959)</p>	<p>LCMS: (464.42[M+H]). Mp 80-84°C</p>
 <p>(S)-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (X-8950)</p>	<p>LCMS: (436.0[M+H]) Mp 101-105°C</p>
 <p>(R)-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон (X-8949)</p>	<p>LCMS: (436.0[M+H]) Mp 111-115°C</p>

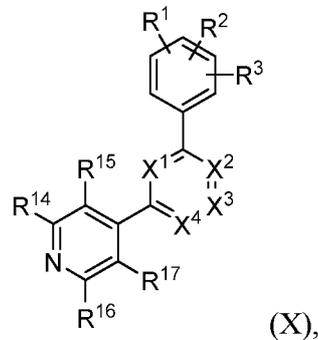
 <p>(S)-4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(2-гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (X-8952)</p>	<p>LCMS: (450.1[M+H]) Mp 85-89°C</p>
 <p>(R)-4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(2-гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метанон (X-8953)</p>	<p>LCMS: 450.0[M+H]) Mp 91-95°C</p>
 <p>(R)-4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метанон (X-8982)</p>	<p>LCMS: (478.1[M+H]) Mp 94-98°C</p>
 <p>(S)-4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пирролидин-1-ил)метанон (X-8981)</p>	<p>LCMS: (478.1[M+H]) Mp 91-95°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)((3R,4R; 3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (транс рацемат; X-8960)</p>	<p>LCMS: (468.0[M+H]) Mp 117-121°C</p>

 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанон (X-8942)</p>	<p>LCMS: (452.0[M+H]) Mp 120-124°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8978)</p>	<p>LCMS: (468.0[M+H]) Mp 113-117°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3,3-дифтор-4-гидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8968)</p>	<p>LCMS: (486.43[M+H]) Mp 105-109°C</p>
 <p>(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)(3,3-дифтор-4,4-дигидроксипиперидин-1-ил)метанон (X-8976)</p>	<p>LCMS: (502.39[M+H]) Mp 104-108°C</p>
 <p>1-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорбензоил)-3-фторпиперидин-4-он (X-8983)</p>	<p>LCMS: (484.1[M+H]) Mp 100-104°C</p>
 <p>N-(4-(5-([1,3]диоксоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пиридин-3-ил)-3-хлорфенил)метансульфонамид</p>	<p>LCMS: (402.0[M+H]) Mp 125-129°C</p>

 <p>N-(3-хлор-4-(2'-(2-метоксиэтоксид)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)фенил)метансульфонамид</p>	<p>LCMS: 432.0[M+H] Mp 142-146°C</p>
 <p>N-(4-(2'-(трет-бутил)-[3,4'-бипиридин]-5-ил)-3-хлорфенил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (X-8928)</p>	<p>LCMS: (465.0[M+H]) Mp 114-118°C</p>
 <p>N-(3'-(2-(трет-бутил)пиридин-4-ил)-2-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксамид (X-8919)</p>	<p>LCMS: (464.1[M+H]) Mp 130-134°C</p>

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (X):



или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где:

R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$, $-C(O)NR^{10}S(O)_2R^9$ или $-C(O)NR^{10}NR^8R^9$;

где каждый из R^8 , R^9 и R^{10} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила и гетероарил-алкила,

R^{26} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил или гетероарил-алкил,

каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, (C_{6-10}) арил, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкил, гетероарил и гетероарил-алкил из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_{1-10}) алкила, (C_{1-10}) галогеналкил, циано, оксо, $-OR^{19}$, $-C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}C(O)R^{19}$, $-NR^{19}C(O)NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}R^{19}$, $-S(O)_2NR^{19}R^{19}$, $-NR^{19}S(O)_2R^{19}$, $-S(O)_nR^{20}$, $-C(O)OR^{19}$, $-C(O)R^{20}$ и $-(OR^{38})_nOR^{19}$,

каждый R^{19} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{19} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{20} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{38} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый n_5 независимо представляет собой целое число от 1 до 5, и n_4 представляет собой 0, 1 или 2;

или R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{2-10}) алкенила, (C_{2-10}) алкинила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, (C_{6-10}) арила, (C_{6-10}) арил (C_{1-10}) алкила, гетероарила, гетероарил-алкила, $-OR^{23}$, $-C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}C(O)R^{23}$, $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, $-NR^{23}C(O)NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}R^{23}$, $-S(O)_2NR^{23}R^{23}$, $-NR^{23}S(O)_2R^{24}$, $-S(O)_{n_6}R^{24}$, $-C(O)OR^{23}$, $-C(O)R^{24}$ и $-(OR^{39})_{n_6}OR^{23}$,

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкил-алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкил-алкил, арил, арил-алкил, гетероарил, и гетероарил-алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, алкила,

галогеналкила,, $-OR^{31}$, $-C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}C(O)R^{31}$, $-NR^{31}C(O)OR^{31}$, $-NR^{31}C(O)NR^{31}R^{31}$, $-NR^{31}S(O)_2R^{31}$ и $-S(O)_{n9}R^{31}$, где каждый R^{31} независимо представляет собой водород, алкил или галогеналкил, а каждый $n9$ независимо представляет собой 0, 1 или 2,

каждый R^{23} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{23} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{24} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{39} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен,

каждый $n16$ независимо представляет собой целое число от 1 до 5, и $n6$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^2 и R^3 являются независимо выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{25}$, $-C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}C(O)R^{25}$, $-NR^{25}C(O)NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}R^{25}$, $-S(O)_2NR^{25}R^{25}$, $-NR^{25}S(O)_2R^{25}$, $-S(O)_{n7}R^{30}$, $-NR^{25}C(O)OR^{25}R^{25}$, $-C(O)OR^{25}$ и $-C(O)R^{30}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{25} независимо представляет собой водород (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{25} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{30} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами, и

n_7 представляет собой 0, 1 или 2;

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой независимо CR^4 или N, где X^2 , X^3 и X^4 могут быть не все N;

когда по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N, каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n_8}R^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из

вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

когда каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 , каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_nR^{28}$, $-C(O)OR^{27}$ и $-C(O)R^{28}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил и гетероциклоалкил-алкил независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами, и

n_8 представляет собой 0, 1 или 2; или

два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила,

гетероциклоалкила, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}C(O)R^{27}$, $-NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-NR^{27}S(O)_2R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

или гетероцикллил является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, гетероциклоалкила, соединенного с кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкила, $-OR^{27}$, $-C(O)NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_2NR^{27}R^{27}$, $-S(O)_{n8}R^{28}$ и $-C(O)R^{28}$,

каждый R^{27} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил; или два R^{27} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый из вышеуказанных фрагментов алкила, циклоалкила или гетероциклоалкила независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами,

каждый R^{28} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, где каждый из вышеуказанных независимо являются незамещенными или замещенными одним или более галогенами, и $n8$ представляет собой 0, 1 или 2;

R^{15} и R^{17} независимо представляют собой водород, галоген, алкил или $-OR^{29}$, где каждый R^{29} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, и каждый алкил или циклоалкил в R^{15} или R^{17} , если присутствует, независимо является незамещенным или замещенным одним или более галогенами;

R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкенил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

R^{16} представляет собой водород, фтор, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, гетероциклоалкил-алкил, $-OR^5$, $-C(O)NR^5R^5$, $-R^5C(O)NR^5R^5$, $-S(O)_2NR^5R^5$, $-S(O)_{n1}R^6$ или $-C(O)R^6$;

где (C_{1-10}) алкил, (C_{1-10}) алкенил, (C_{3-10}) циклоалкил, (C_{3-10}) циклоалкенил, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил или гетероциклоалкил-алкил из R^{14} или R^{16} независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из (C_{1-10}) алкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, галогена, циано, оксо, $-OR^7$, $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^7$, $-NR^7C(O)R^7$, $-NR^7C(O)NR^7R^7$, $-NR^7R^7$, $-S(O)_2NR^7R^7$, $-NR^7S(O)_2R^7$, $-S(O)_{n2}R^{13}$ и $-C(O)R^{13}$;

где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циклоалкила, галогенциклоалкила, гетероциклоалкила, галогенгетероциклоалкила и $-(OR^{33})_{n10}OR^{32}$, где каждый $n10$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5, каждый R^{32} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил, и каждый R^{33} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^5 независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^5 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, алкила, галогеналкила, $-C(O)OR^{34}$, $-C(O)NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}C(O)R^{34}$, $-NR^{34}C(O)NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}R^{34}$, $-S(O)_2NR^{34}R^{34}$, $-NR^{34}S(O)_2R^{34}$, $-S(O)_{n11}R^{34}$, $-C(O)R^{34}$ и $-(OR^{35})_{n12}OR^{34}$, где каждый R^{34} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый $n11$ независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый $n12$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{35} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

каждый R^6 независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более галогенами;

каждый n_1 независимо представляет собой 0, 1 или 2;

каждый R^7 независимо представляет собой водород, незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или более галогенами;

каждый n_2 независимо представляет собой 0, 1 или 2,

и каждый R^{13} независимо представляет собой незамещенный (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) алкил, замещенный одним или более галогенами;

или R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил или гетероциклил,

где карбоциклил или гетероциклил является незамещенным или замещенным одной или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, оксо, (C_{1-10}) алкила, (C_{3-10}) циклоалкила, (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкила, $-OR^{18}$, $-C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}C(O)R^{18}$, $-NR^{18}C(O)NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}R^{18}$, $-S(O)_2NR^{18}R^{18}$, $-NR^{18}S(O)_2R^{18}$, $-S(O)_{n_3}R^{21}$, $-C(O)OR^{18}$ и $-C(O)R^{21}$,

где каждый (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил и (C_{3-10}) циклоалкил (C_{1-10}) алкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкиал, галогеналкила, циано, оксо, $-C(O)OR^{36}$, $-C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}C(O)R^{36}$, $-NR^{36}C(O)NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}R^{36}$, $-S(O)_2NR^{36}R^{36}$, $-NR^{36}S(O)_2R^{36}$, $-S(O)_{n_{13}}R^{36}$, $-C(O)R^{36}$ и $-(OR^{37})_{n_{14}}OR^{36}$, где каждый R^{36} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{1-10}) галогеналкил; каждый n_{13} независимо представляет собой 0, 1 или 2; каждый n_{14} независимо представляет собой целое число от 0 до 5; и каждый R^{37} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкилен или (C_{1-10}) галогеналкилен;

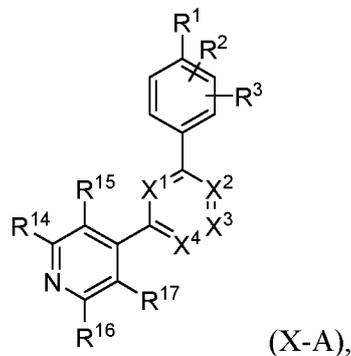
где каждый R^{18} независимо представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил; или два R^{18} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил или гетероциклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более галогенами;

каждый R^{21} независимо представляет собой (C_{1-10}) алкил или (C_{3-10}) циклоалкил, где каждый алкил или циклоалкил независимо является незамещенным или замещенным одним или более галогенами; и

каждый $n3$ независимо представляет собой 0, 1 или 2.

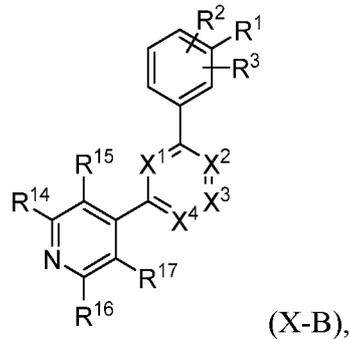
2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-OR^{26}$, $-SR^9$, $-S(O)R^9$, $-S(O)_2R^9$, $-NR^8R^9$ или $-NR^{10}C(O)OR^9$.

3. Соединение по п.п. 1 или 2, где соединение представляет собой соединение Формулы (X-A):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для Формулы (X).

4. Соединение по п.п. 1 или 2, где соединение представляет собой соединение Формулы (X-B):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для Формулы (X).

5. Соединение по любому из п.п. 1 - 4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{17} представляет собой водород.

6. Соединение по любому из п.п. 1 или 3 - 5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)OR^9$, $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)NR^8R^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-C(O)R^{26}$, $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$ или $-C(O)NR^8S(O)_2R^9$.

7. Соединение по любому из п.п. 1 или 3 - 6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, $-S(O)_2NR^8R^9$, $-NR^{10}C(O)OR^9$, $-NR^{10}S(O)_2R^9$ или $-NR^{10}S(O)_2NR^8R^9$.

8. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$.

9. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}C(O)OR^9$.

10. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-NR^{10}S(O)_2R^9$.

11. Соединение по любому из п.п. 1 - 10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{10} представляет собой водород.
12. Соединение по любому из п.п. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^8 представляет собой водород.
13. Соединение по любому из п.п. 1 - 12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^9 представляет собой водород, (C_{1-10}) алкил, (C_{3-10}) циклоалкил или гетероциклоалкил-алкил.
14. Соединение по п. 13, где R^9 представляет собой незамещенный метил, этил, пропил или циклопропил.
15. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный гетероциклоалкил.
16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где гетероциклоалкил представляет собой от 4- до 8-членный гетероциклоалкил.
17. Соединение по любому из п.п. 1 - 7 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 представляет собой $-C(O)NR^8R^9$, а R^8 и R^9 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют незамещенный или замещенный пиперидинил.
18. Соединение по п.п. 16 или 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где указанные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из галогена, оксо, (C_{1-10}) алкила, $-OR^{23}$, $-C(O)OR^{23}$ и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$, где каждый (C_{1-10}) алкил является незамещенным или замещенный $-OR^{31}$.
19. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где пиперидинил является замещенным от одного до трех

заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из $-OR^{23}$, (C_{1-10}) алкила, $-C(O)OR^{23}$ и $-NR^{23}C(O)OR^{23}$.

20. Соединение по п. 19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{23} независимо представляет собой водород или (C_{1-10}) алкил.

21. Соединение по любому из п.п. 1 - 20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^2 представляет собой галоген или алкил.

22. Соединение по любому из п.п. 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой N.

23. Соединение по любому из п.п. 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X^1 , X^2 и X^4 представляют собой CR^4 , а X^3 представляет собой N.

24. Соединение по любому из п.п. 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляют собой N.

25. Соединение по любому из п.п. 1 - 21 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой CR^4 .

26. Соединение по любому из п.п. 1 - 25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где каждый R^4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, циано, (C_{1-10}) алкила и $-OR^{27}$.

27. Соединение по любому из п.п. 1 - 25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где X^1 представляет собой CR^4 , где R^4 представляет собой водород, галоген или метил.

28. Соединение по любому из п.п. 1 - 27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} представляет собой (C_{1-10}) алкил или гетероциклоалкил, соединенный кольцевым атомом углерода, где алкил или

- гетероциклоалкил является незамещенным или замещенным 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, галогена, -C(O)OR⁷, оксо и -OR⁵.
29. Соединение по п. 28 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ представляет собой (C₁₋₁₀)алкил незамещенный или замещенный 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₁₋₁₀)алкила, галогена, -C(O)OR⁷, оксо и -OR⁵.
30. Соединение по любому из п.п. 1 - 27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ представляет собой незамещенный (C₃₋₁₀)циклоалкил или (C₃₋₁₀)галогенциклоалкил.
31. Соединение по любому из п.п. 1 - 30 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ представляют собой водород.
32. Соединение по любому из п.п. 1 - 27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R¹⁴ и R¹⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл.
33. Соединение по любому из п.п. 1 - 22 или 28 - 32, где по меньшей мере один из X², X³ и X⁴ представляет собой N, и соседний кольцевой атом углерода связан с R⁴, где R⁴ независимо представляет собой водород, фтор, циано, (C₁₋₁₀)алкил или -OR²⁷.
34. Соединение по любому из п.п. 1 - 33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R³ представляет собой водород.
35. Соединение по любому из п.п. 1 - 33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R³ представляет собой галоген или алкил.
36. Соединение по любому из п.п. 1 - 35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R² представляет собой галоген или алкил.
37. Соединение по любому из п.п. 1 - 35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R² представляет собой хлор.

38. Соединение по любому из п.п. 1 - 37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или более из R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , R^{16} , R^{19} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} , R^{28} и R^{30} представляет собой гетероциклоалкил; или где R^8 и R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{18} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены; или где два R^{19} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{25} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; или где два R^{27} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил; каждый гетероциклоалкил независимо представляет собой от 3- до 10-членный гетероциклоалкил.

39. Соединение по любому из п.п. 1 - 38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или более из R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{14} , R^{16} и R^{26} представляет собой гетероциклоалкил-алкил, каждый гетероциклоалкил-алкил независимо представляет собой (3-10 членный)гетероциклоалкил(C_{1-10})алкил.

40. Соединение по любому из п.п. 1 - 39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или более из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} представляет собой гетероарил, каждый гетероарил независимо представляет собой от 5- до 10-членный гетероарил.

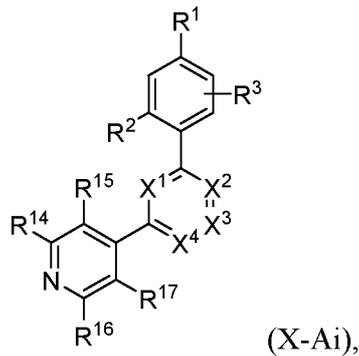
41. Соединение по любому из п.п. 1 - 40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где один или более из R^8 , R^9 , R^{10} и R^{26} представляет собой гетероарил-алкил, каждый гетероарил-алкил независимо представляет собой (5-10 членный)гетероарил(C_{1-10})алкил.

42. Соединение по любому из п.п. 1 - 41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым присоединены, образуют карбоциклил; или где R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют карбоциклил; каждый карбоциклил независимо представляет собой (C_3 - C_8)карбоциклил.

43. Соединение по любому из п.п. 1 - 42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где два R^4 на соседних кольцевых атомах углерода вместе с атомами углерода, к которым присоединены, образуют гетероциклил; или где R^{14} и R^{15} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; каждый гетероциклил независимо представляет собой от 4- до 8-членный гетероциклил.

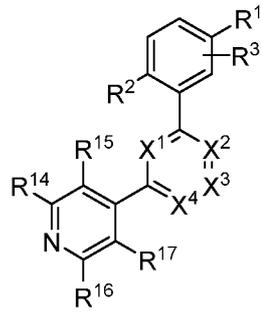
44. Соединение по любому из п.п. 1 - 43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^{14} или R^{16} представляет собой гетероциклоалкенил, каждый гетероциклоалкенил независимо представляет собой от 3- до 8-членный гетероциклоалкенил.

45. Соединение по любому из п.п. 1 - 3 или 5 - 44, где соединение представляет собой соединение Формулы (X-Ai):



или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для Формулы (X).

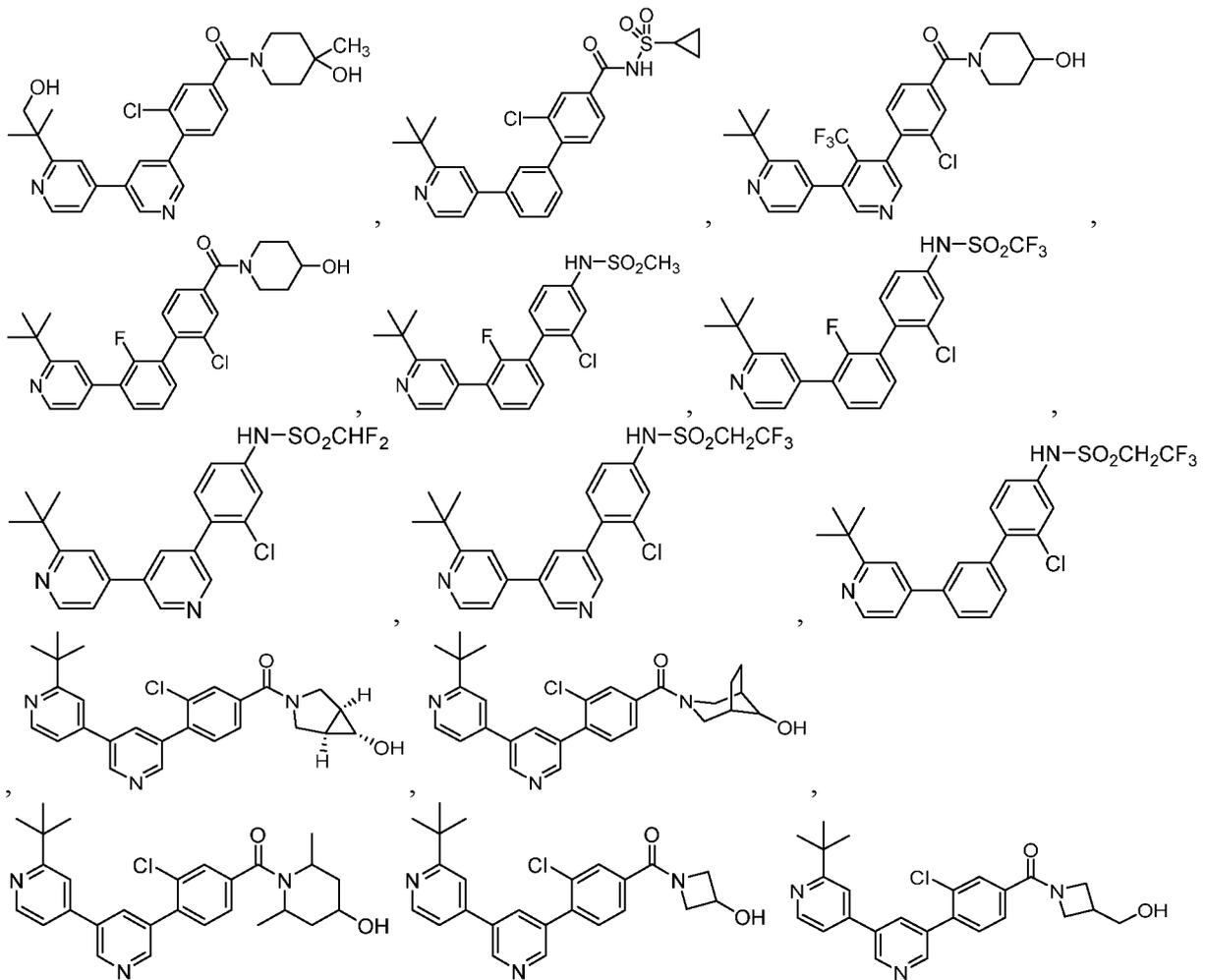
46. Соединение по любому из п.п. 1, 2 или 4 - 44, где соединение представляет собой соединение Формулы (X-Bi):

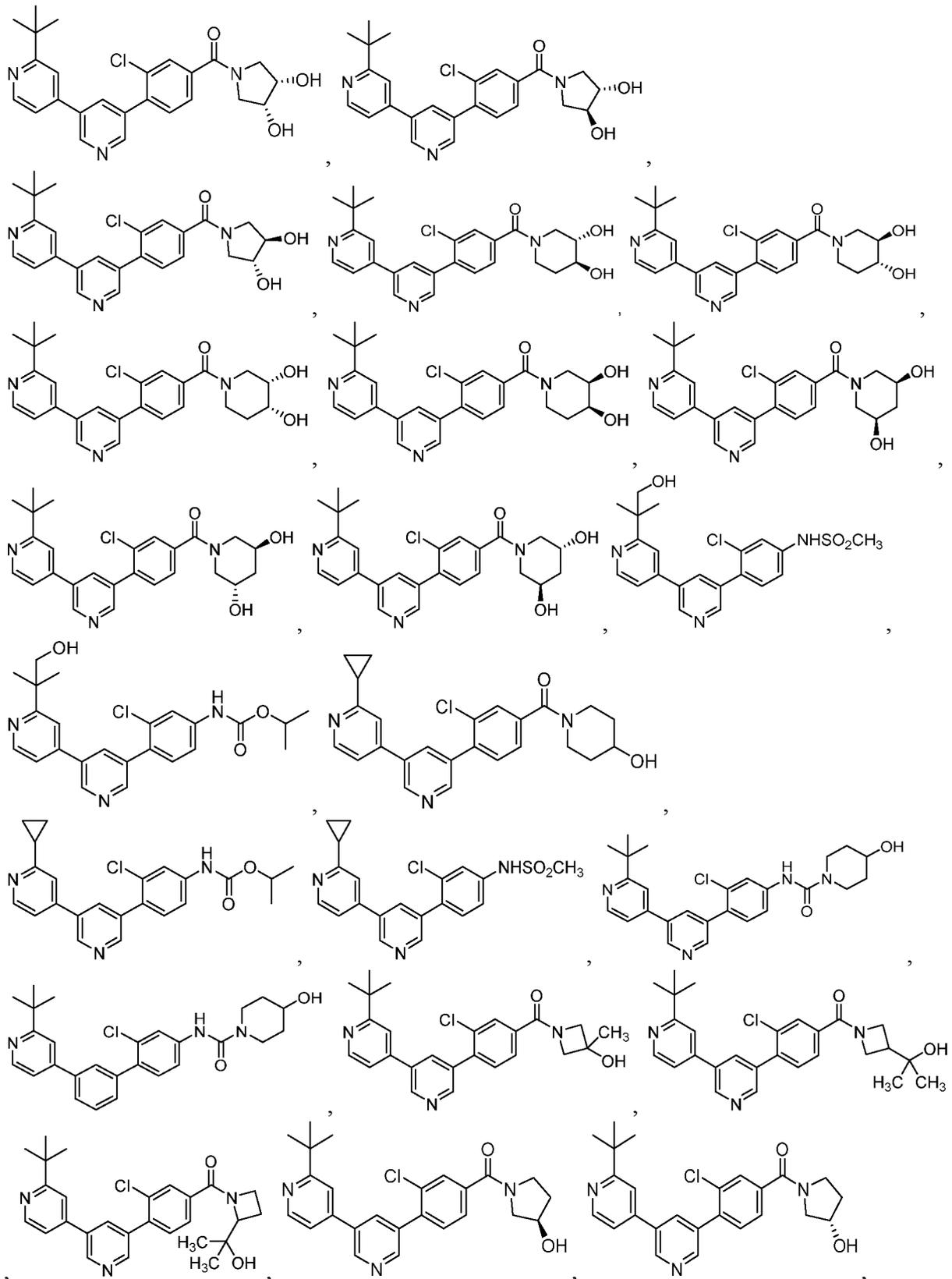


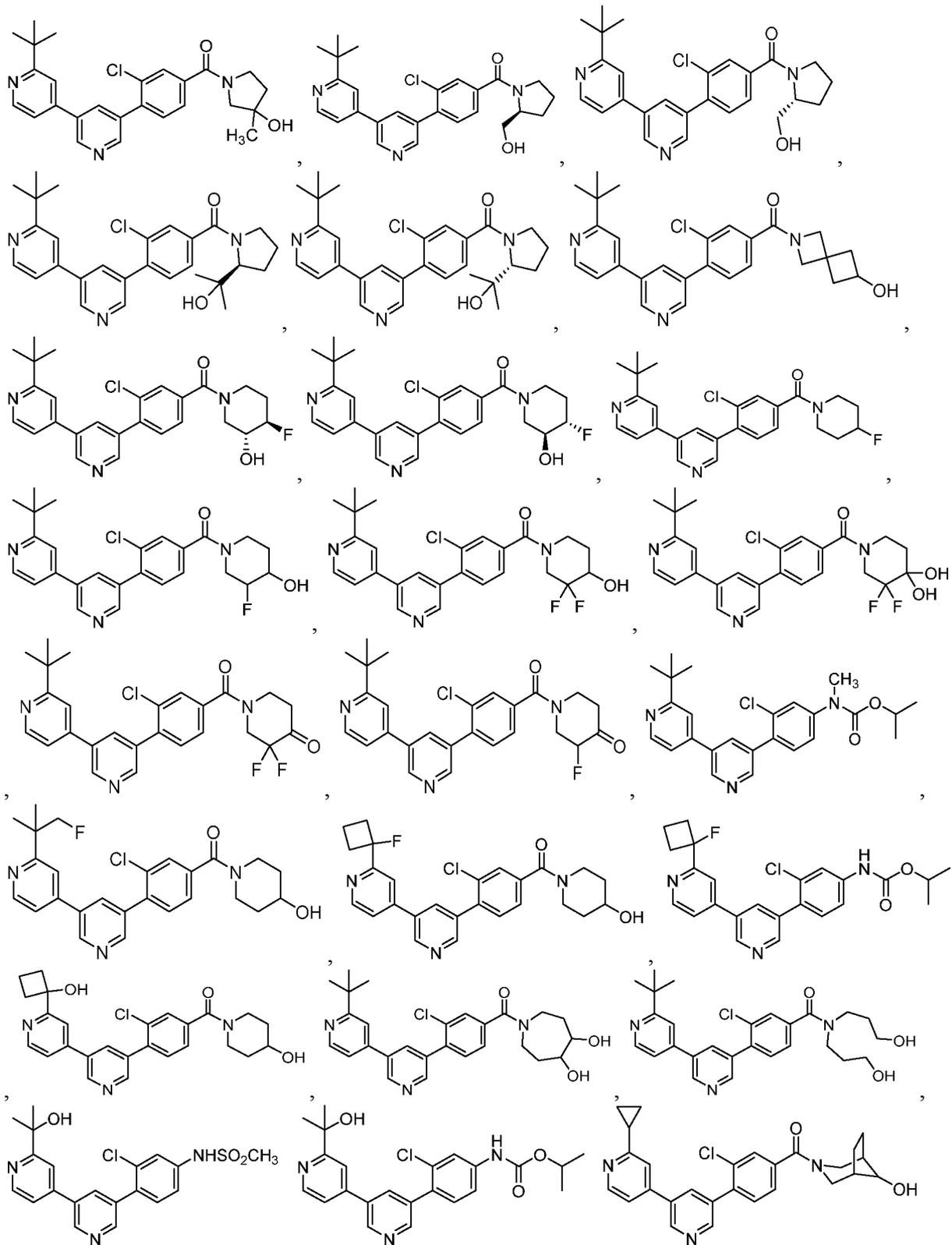
(X-Bi),

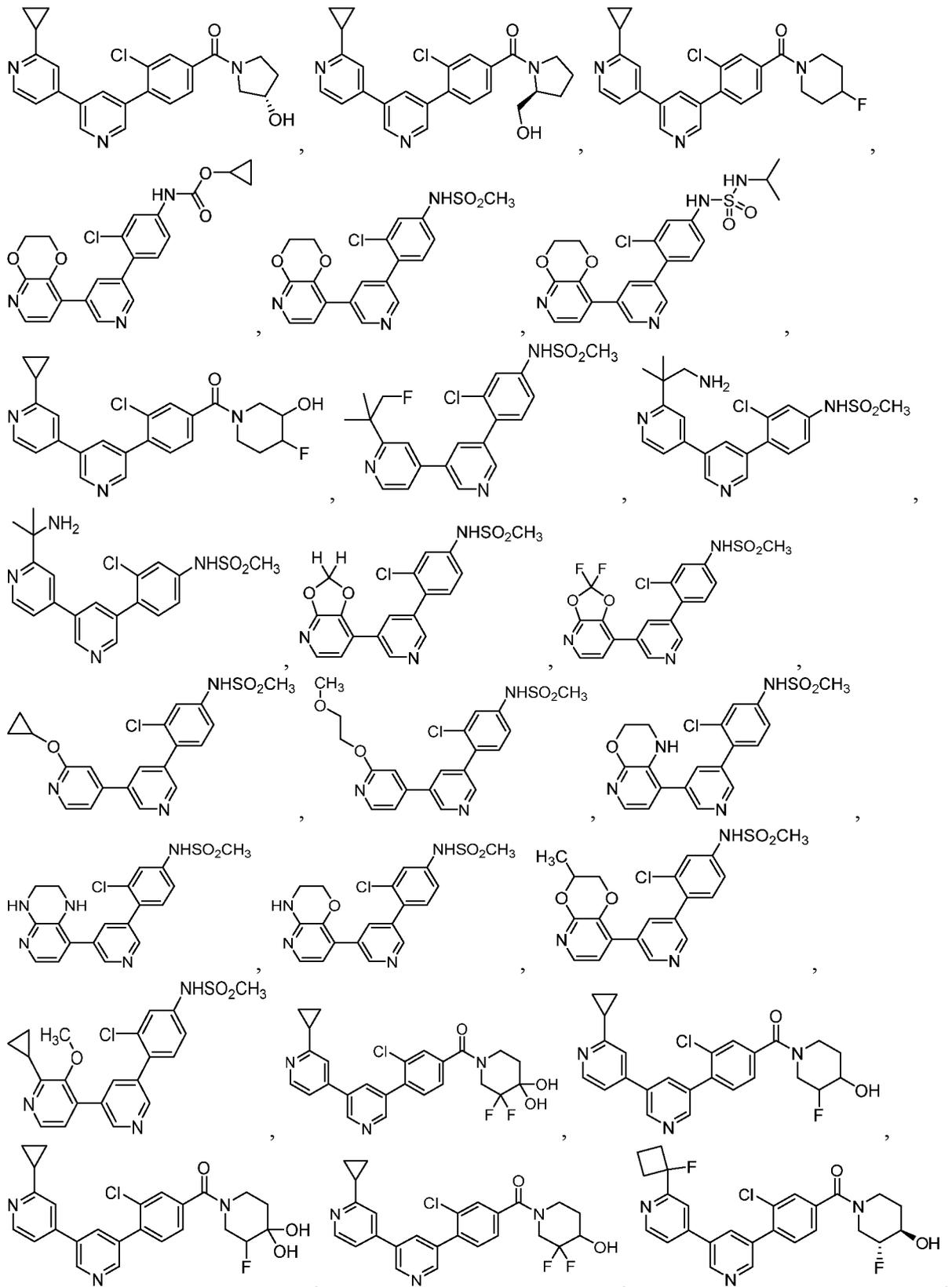
или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, где R^1 , R^2 , R^3 , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , X^1 , X^2 , X^3 и X^4 являются такими, как определено для Формулы (X).

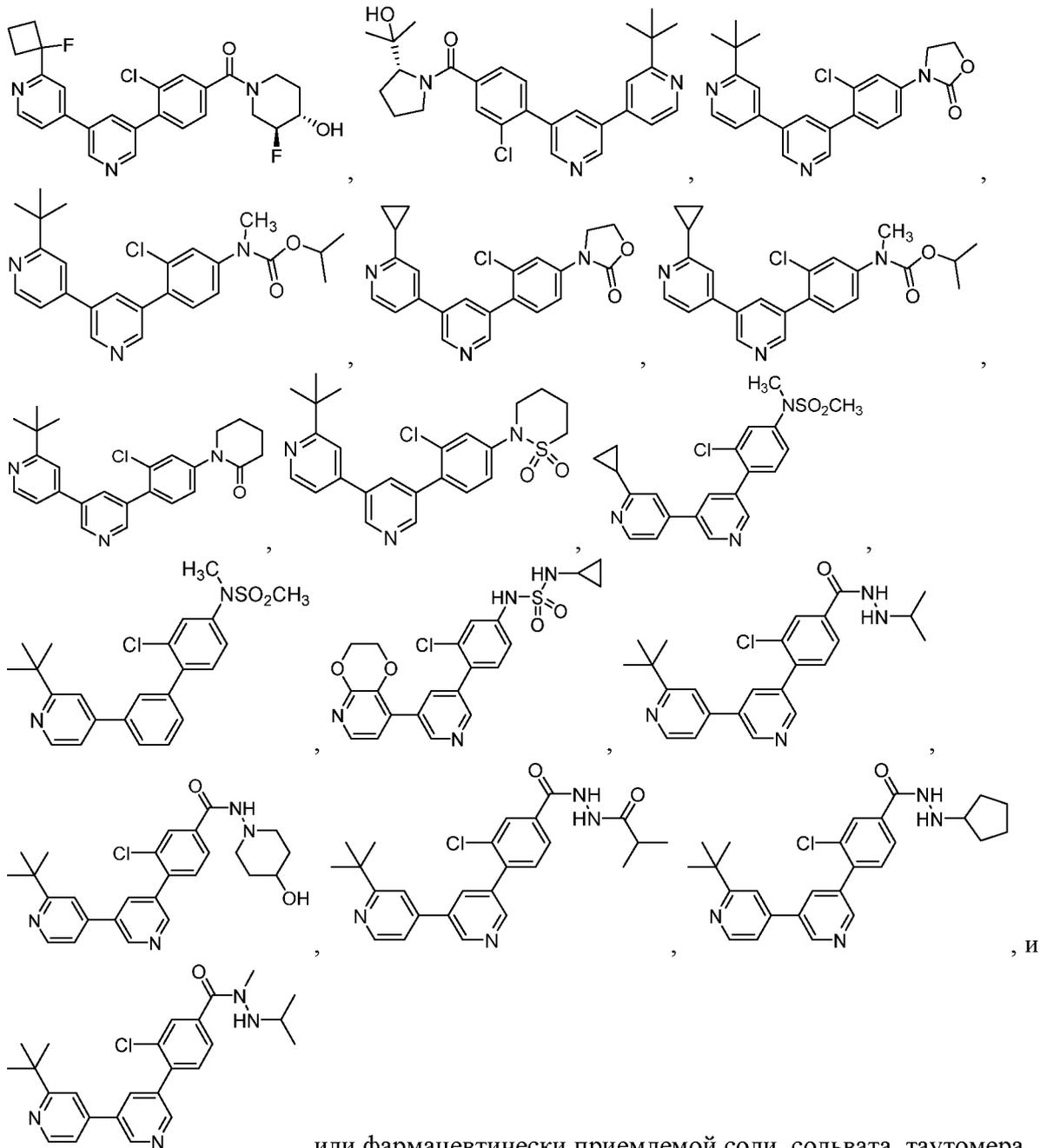
47. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





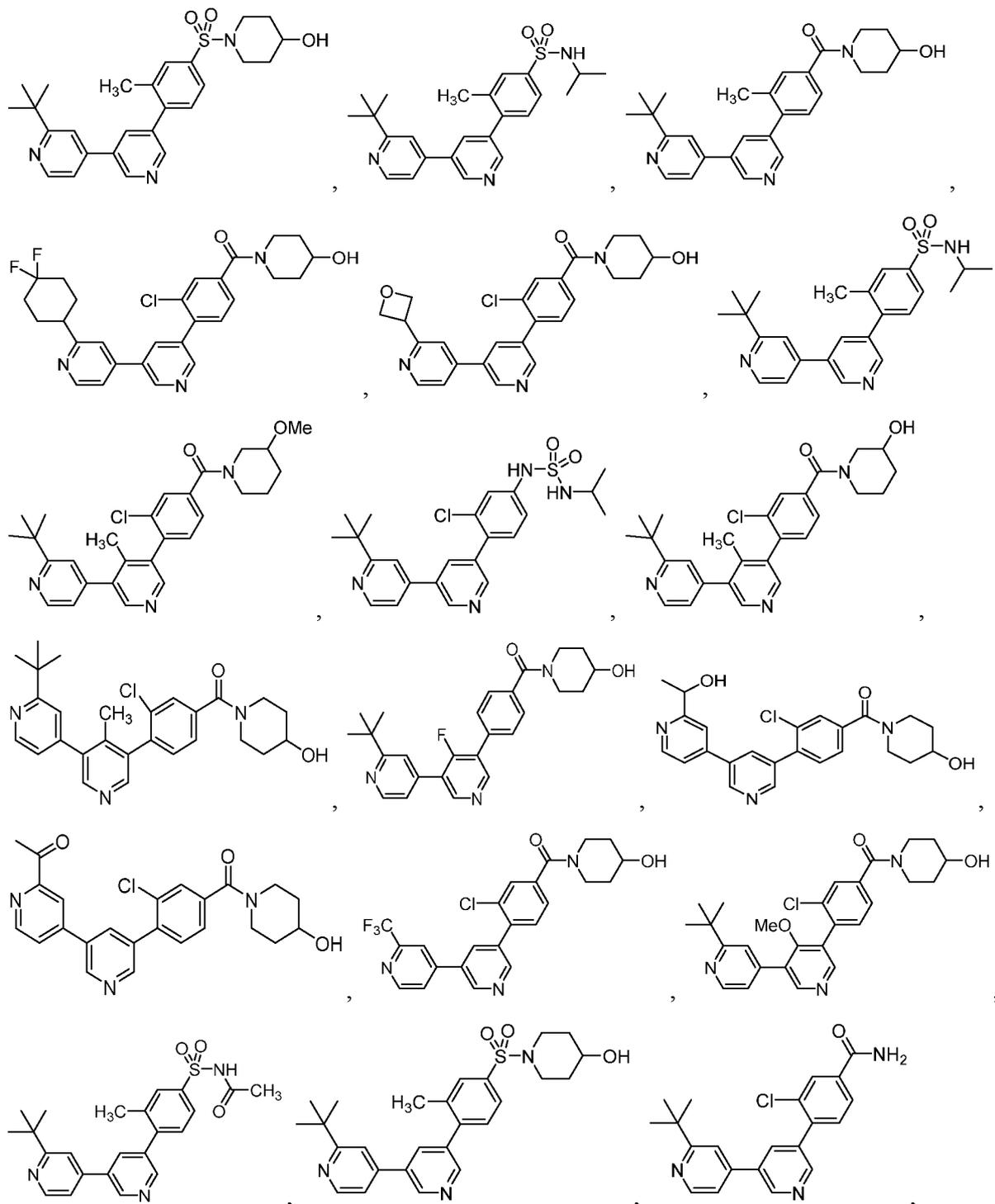


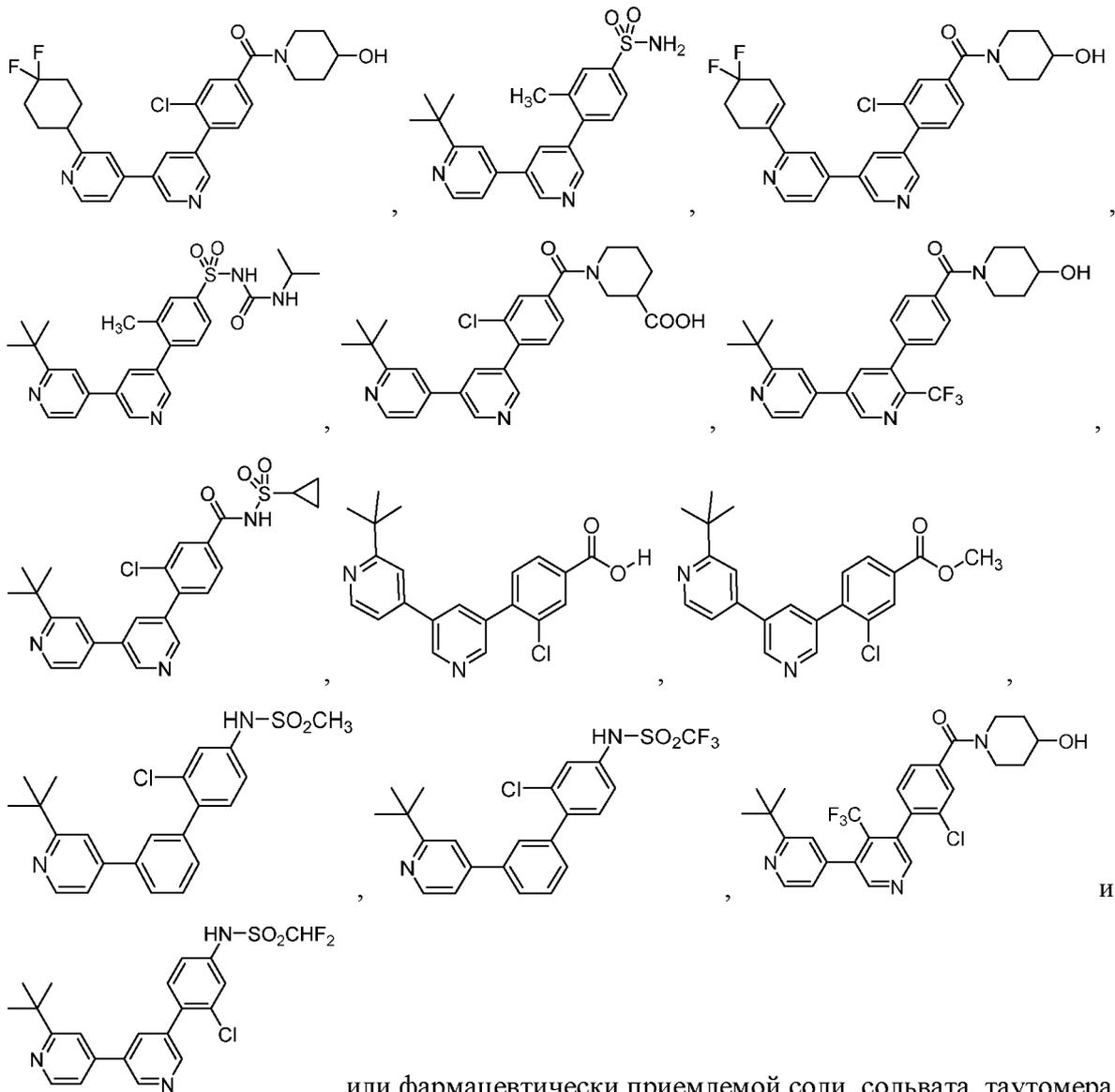




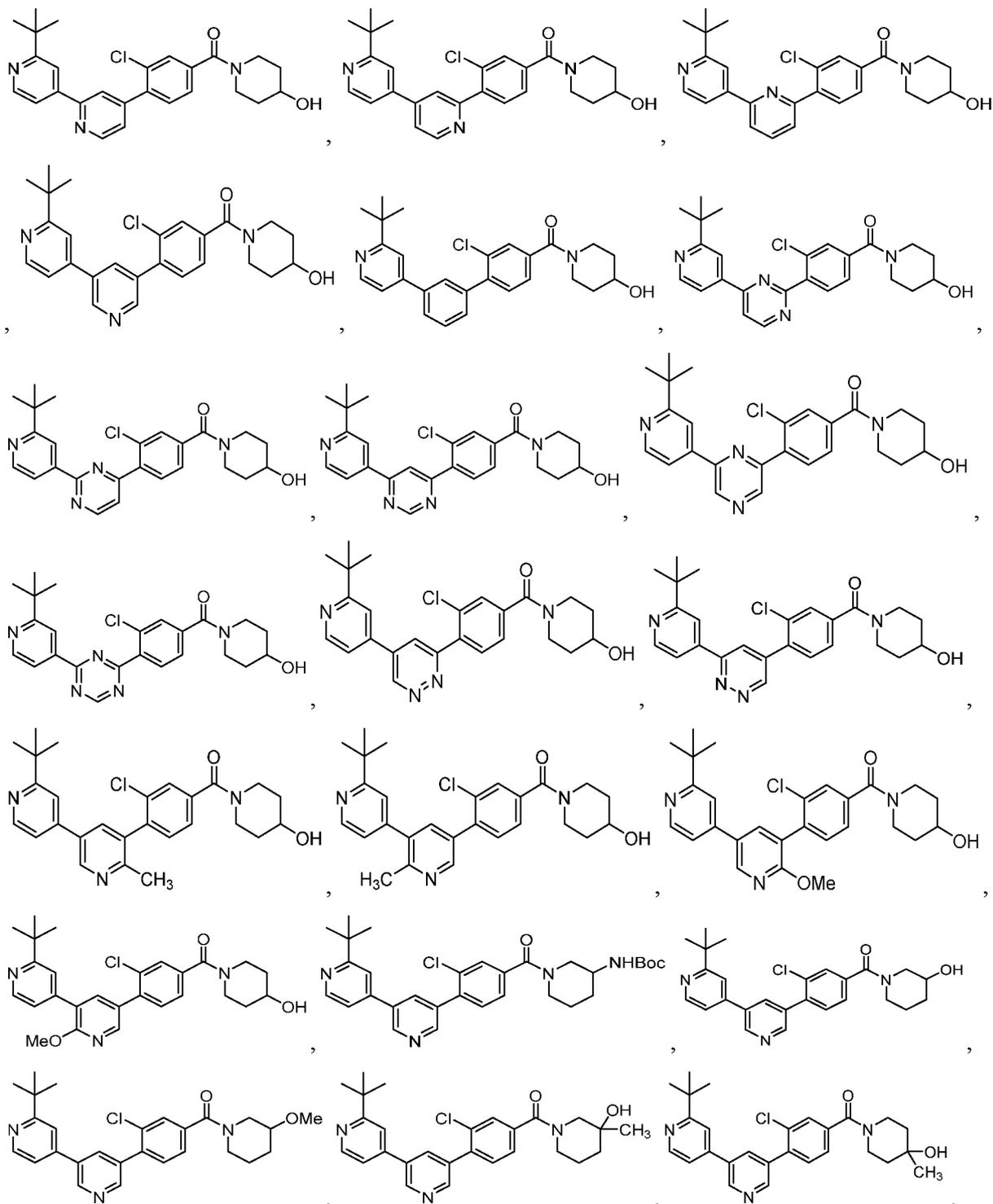
, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера любого из вышеуказанных.

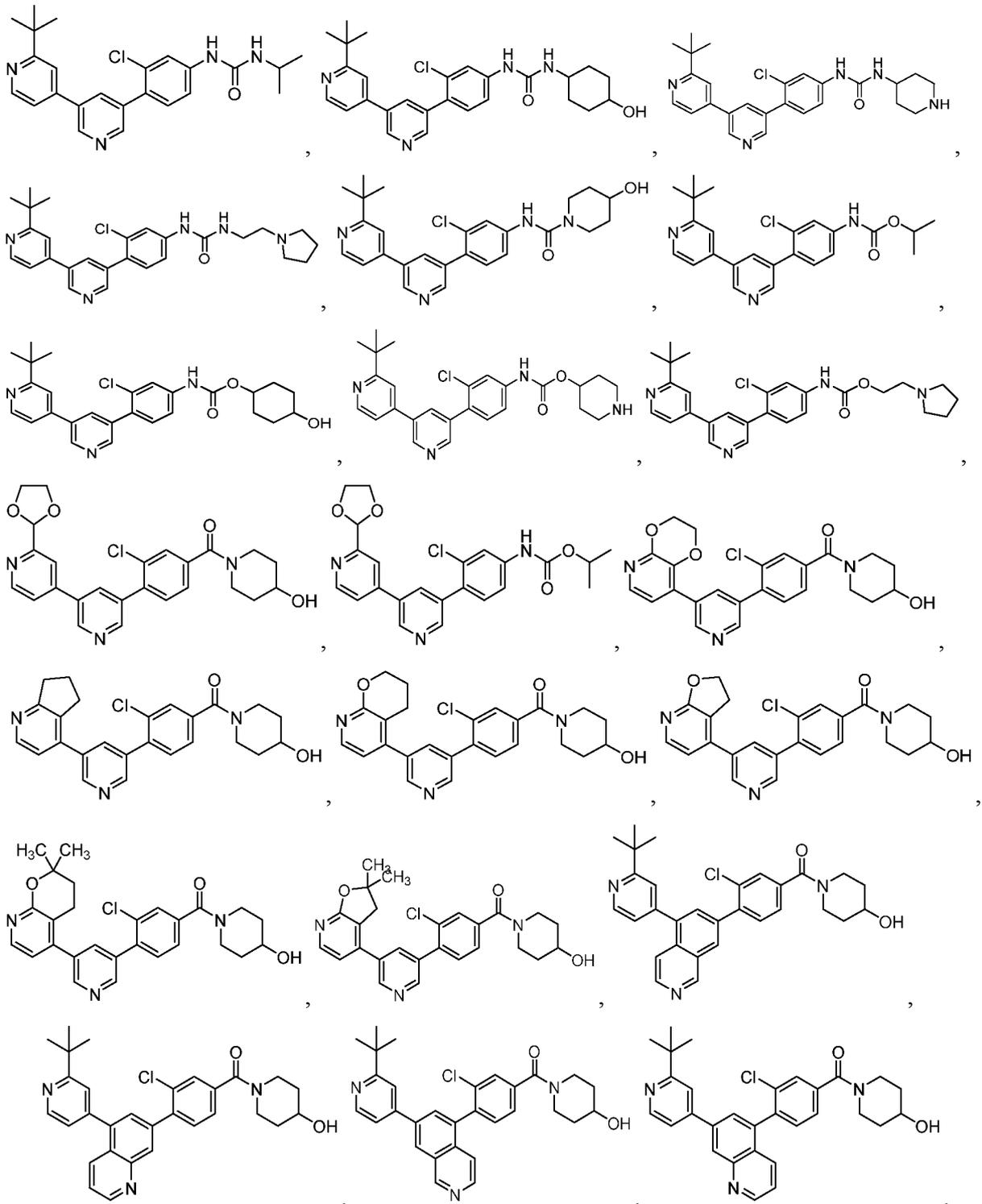
48. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

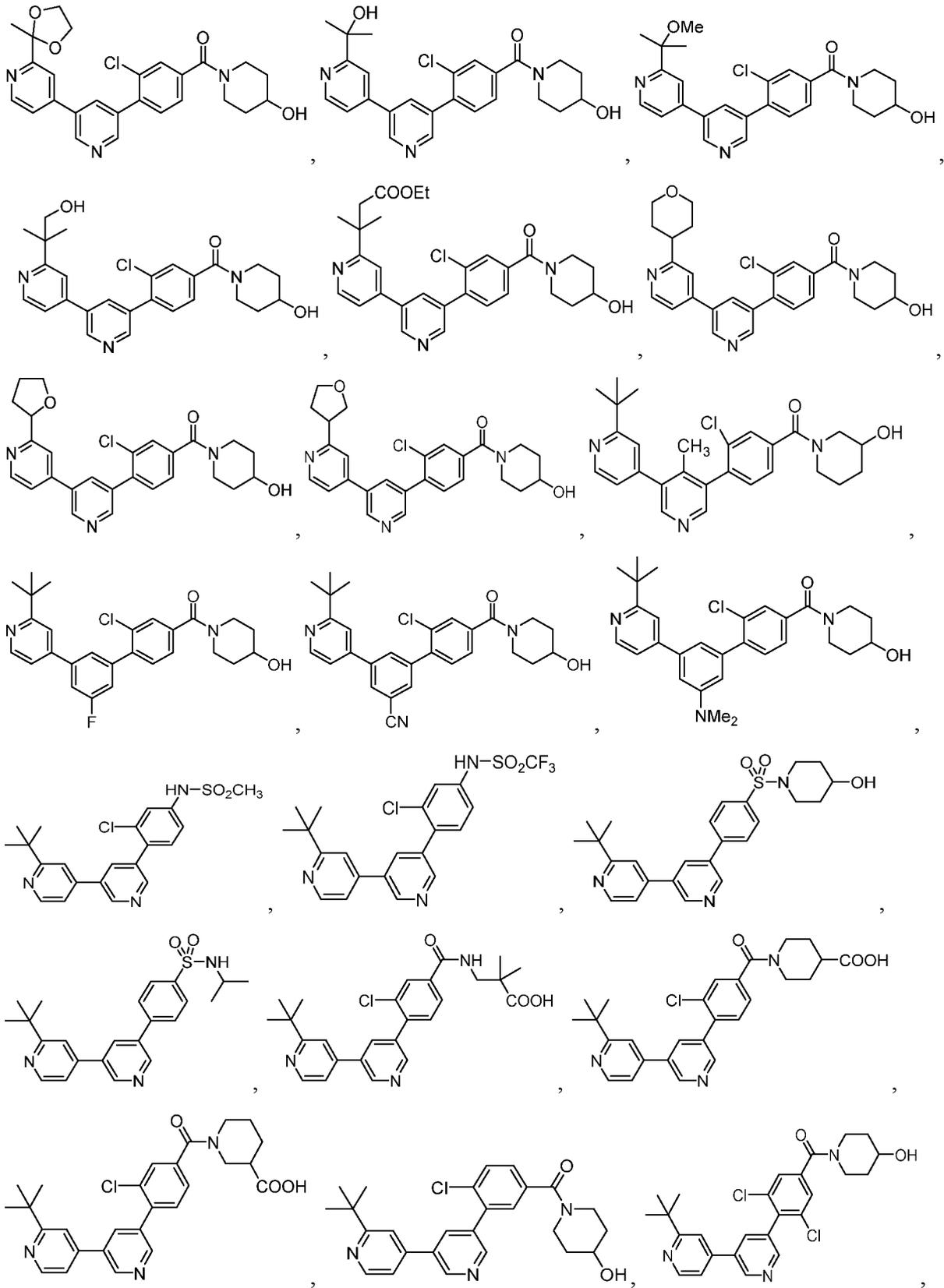


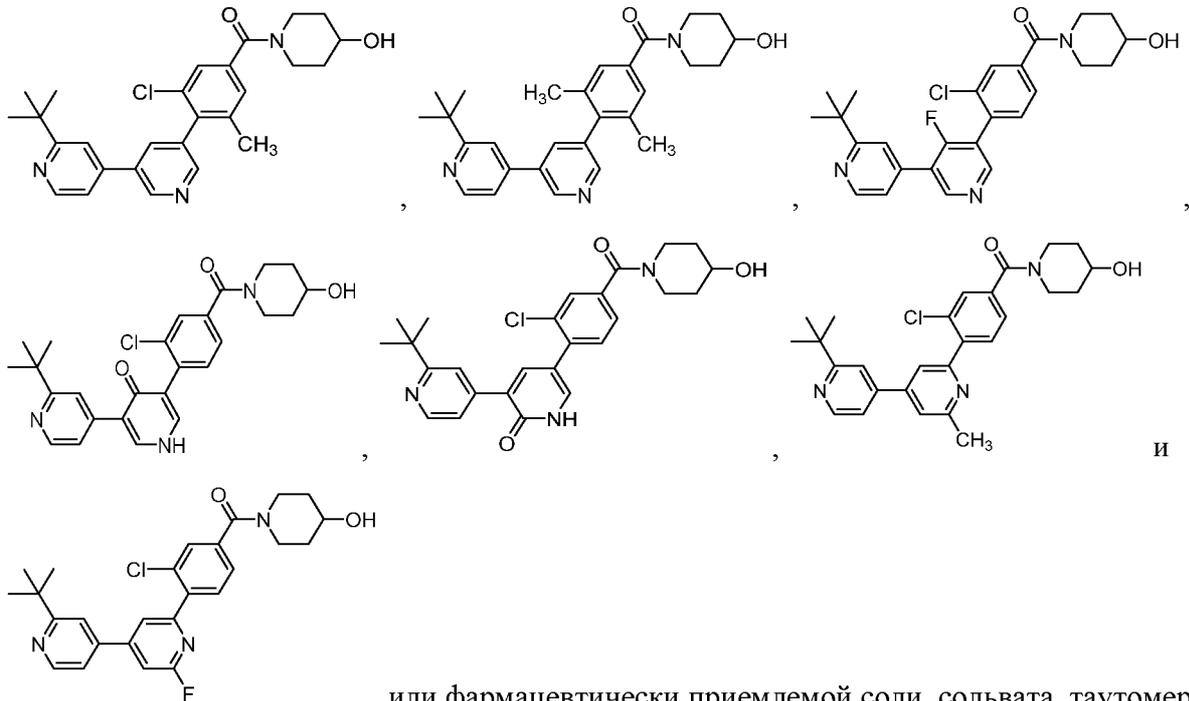


49. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:



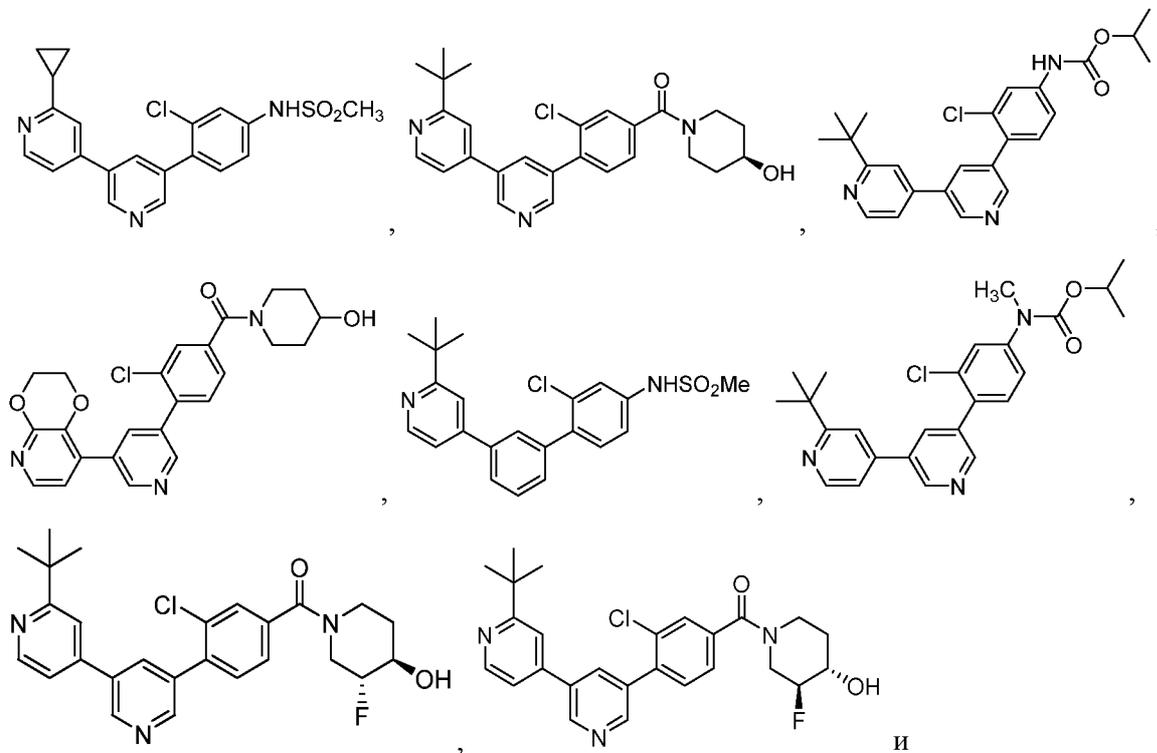


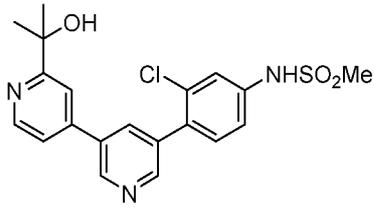




или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера любого из вышеуказанных.

50. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:





или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера любого из вышеуказанных.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, таутомер, изотоп или изомер, и фармацевтически приемлемый наполнитель.

52. Способ ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий контактирование SREBP или контактирование белка, активирующего расщепление SREBP (SCAP), с соединением по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по п. 51.

53. Способ ингибирования протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий контактирование белка, активирующего расщепление SREBP (SCAP), с соединением по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией по п. 51.

54. Способ по п.п. 52 или 53, где SREBP представляет собой SREBP-1.

55. Способ по п.54, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.

56. Способ по п. 54, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.

57. Способ по п.п. 52 или 53, где SREBP представляет собой SREBP-2.

58. Способ по любому из п.п. 52 - 57, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

59. Способ по любому из п.п. 52 - 58, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.

60. Способ по любому из п.п. 52-59, где экспрессия одного или более генов, выбранных из группы, состоящей из ACSS2, ALDOC, CYP51A1, DHCR7, ELOVL6, FASN, FDFT1, FDPS, HMGCS1, HSD17B7, IDI1, INSIG1, LDLR, LSS, ME1, PCSK9, PMVK, RDH11, SC5DL, SQLE, STARD4, TM7SF2, PNPLA3, SREBF1, SREBF2, HMGCR, MVD, MVK, ACLY, MSMO1, ACACA и ACACB понижена после контактирования SREBP или SCAP с соединением или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, таутомером, изотопом или изомером или фармацевтической композицией.

61. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51.

62. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51.

63. Способ по п.п. 61 или 62, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, резистентность к инсулину, адипозопатию и дислипидемию.

64. Способ по п. 63, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенные уровни холестерина.

65. Способ по п. 63, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинацию.

66. Способ по п.п. 61 или 62, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.

67. Способ по п. 66, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.

68. Способ по п. 67, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.

69. Способ по п.п. 61 или 62, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.

70. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

71. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибировании белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

72. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в ингибировании протеолитической активности белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP) у субъекта, нуждающегося в этом.

73. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).

74. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51, для ингибирования белка, связывающего стеролрегулирующие элементы (SREBP).

75. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51, для ингибирования белка, активирующего расщепление SREBP (SCAP).
76. Применение по любому из п.п. 71 - 75, где SREBP представляет собой SREBP-1.
77. Применение по п. 76, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1a.
78. Применение по п. 76, где SREBP-1 представляет собой SREBP-1c.
79. Применение по любому из п.п. 71 - 75, где SREBP представляет собой SREBP-2.
80. Применение по любому из п.п. 71 - 75, где SREBP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.
81. Применение по любому из п.п. 71 - 75, где SCAP ингибируется у субъекта, нуждающегося в этом.
82. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.
83. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51, для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, где расстройство опосредовано белком, связывающим стеролрегулирующие элементы (SREBP).
84. Применение по п.п. 82 или 83, где расстройство представляет собой метаболический синдром, диабет 2 типа, ожирение, заболевание печени, резистентность к инсулину, адипозопатию и дислипидемию.
85. Применение по п. 84, где дислипидемия представляет собой гипертриглицеридемию или повышенные уровни холестерина.

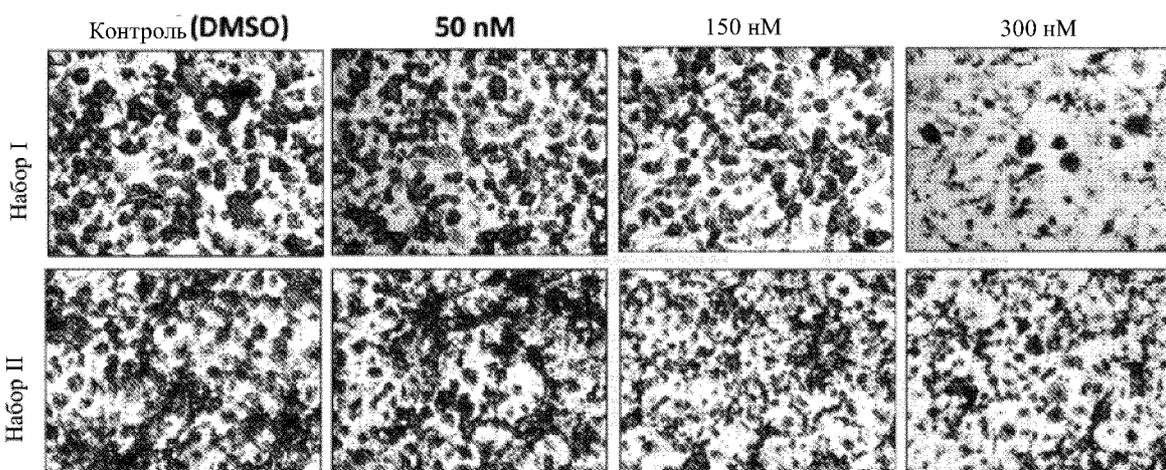
86. Применение по п. 84, где заболевание печени представляет собой неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени или воспаление печени или их комбинацию.
87. Применение по п.п. 82 или 83, где расстройство представляет собой гиперпролиферативное расстройство.
88. Применение по п.87, где гиперпролиферативное расстройство представляет собой рак.
89. Применение по п.88, где рак представляет собой рак молочной железы, рак печени, рак яичников, рак поджелудочной железы или рак предстательной железы.
90. Применение по п.п. 82 или 83, где расстройство представляет собой эндотоксический шок, системное воспаление или атеросклероз.
91. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51.
92. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51, для лечения неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.
93. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, нуждающегося в этом.
94. Способ лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п. 51.

95. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера или фармацевтической композиции по п.51, для лечения гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

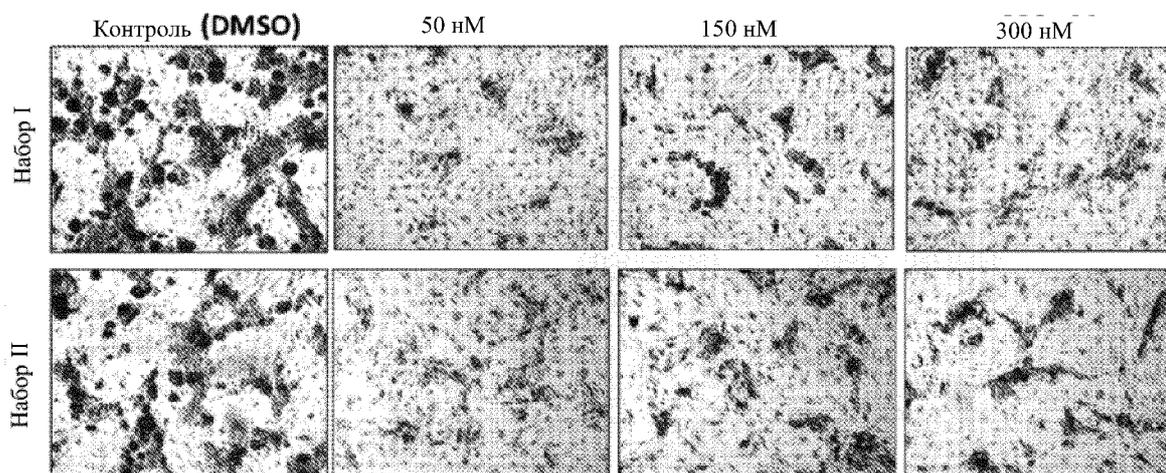
96. Применение соединения по любому из п.п. 1 - 50 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, таутомера, изотопа или изомера, в изготовлении лекарственного средства для использования в лечении гиперпролиферативного расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.



Фигура 1

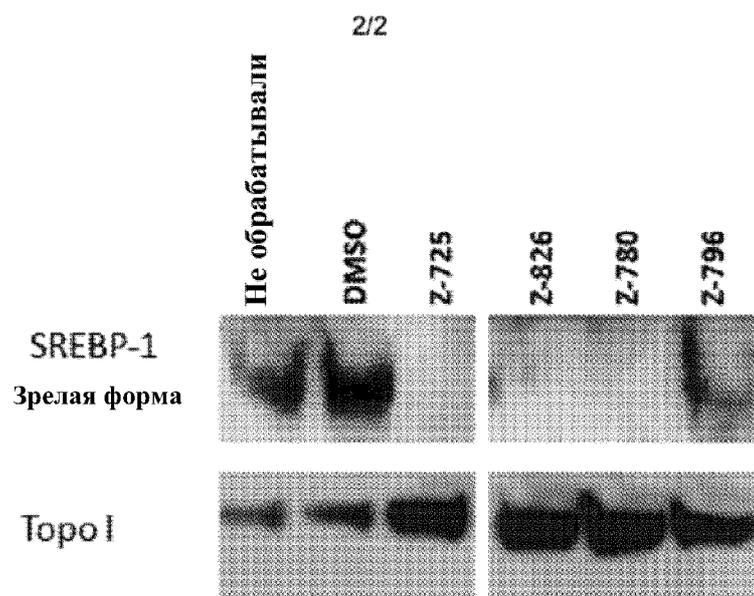


Фигура 2



Фигура 3

**Ядерные экстракты HerG2 через
48 часов после обработки 500 нМ**



Фигура 4