

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА , ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРОМ О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
14 февраля 2019 (14.02.2019)

WIPO

(10) Номер международной публикации
WO 2019/031990 A1

(51) Международная патентная классификация :
C07D 401/14 (2006.01) А 61К 31/437 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) А 61К 31/4709 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) А 61К 31/4375 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) А 61Р 35/00 (2006.01)
А 61К 31/4184 (2006.01)

(21) Номер международной заявки : PCT/RU20 18/050089

(22) Дата международной подачи :
30 июля 2018 (30.07.2018)

(25) Язык подачи : Русский

(26) Язык публикации : Русский

(30) Данные о приоритете :
2017128123 07 августа 2017 (07.08.2017) RU
2018108178 06 марта 2018 (06.03.2018) RU

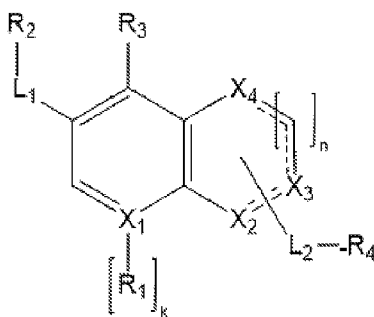
(71) Заявитель : ЗАКРЫТОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕ -
СТВО "БИОКАД " (JOINT STOCK COMPANY
"BIOCAD") [RU/RU]; Литер А, д. 34, ул. Связи ,
п .Стрельна , Петродворцовый район , Санкт -Петербург ,
1985 15, St.Petersburg (RU).

(72) Изобретатели : МИНДИЧ , Алексей Леонидович
(MINDICH, Aleksei Leonidovich); пр. Наставни -
ков д. 10, кв. 138 Санкт -Петербург , 195426,
St.Petersburg (RU). ГОРБУНОВА , Светлана Лео -
нидовна (GORBUNOVA, Svetlana Leonidovna); ул.
Гатчинская , д. 12 кв.10 Санкт -Петербург , 197198,
St.Petersburg (RU). ПОПКОВА , Александра Вла -
димировна (POPKOVA, Aleksandra Vladimirovna);

2я линия д. 11 Олики , Ломоносовский Район , Ле -
нинградская обл., 1885 16, Oliqi, Lomonosov District,
Leningradskaya Obi. (RU). ШЕХОВЦОВ , Артем Ев -
геньевич (SHEKHAUTSOU, Artsiom Evgenievich);
ул. Гришина д.2, кв.10 г. Быхов , 213320, g. Byhov
(BY). АЛАФИНОВ , Андрей Иванович (ALAFINOV,
Andrei Ivanovich); ул. Приютинская д. 8, кв.
13 Ленинградская обл., г. Всеволожск , 188641, g.
Vsevolozhsk (RU). АЛЕСХУНИН , Павел Александро -
вич (ALESHUNIN, Pavel Aleksandrovich); ул. Лах -
тинская , д. 20, кв. 49 г. Санкт -Петербург , 197136,
St.Petersburg (RU). ЕВДОКИМОВ , Антон Алек -
сандрович (EVDOKIMOV, Anton Aleksandrovich);
ул. Конная д. 20, кв. 5 Санкт -Петербург , 191024,
St.Petersburg (RU). ЗАВЬЯЛОВ , Кирилл Вадимо -
вич (ZAVIALOV, Kirill Vadimovich); ул. Генера -
ла Симоняка , д. 4, корп . 1, кв.213 Санкт -Петер -
бург , 198261, St.Petersburg (RU). КАСАТКИНА , М а -
рия Андреевна (KASATKINA, Mariia Andreevna);
ул. Айвазовского , д.50, кв.7 г. Краснодар , 350040, g.
Krasnodar (RU). КОЖЕМЯКИНА , Наталья Влади -
мировна (KOZHEMYAKINA, Natalia Vladimirovna);
ул. Пращская , д.3, кв. 164 Санкт -Петербург , 192238,
St.Petersburg (RU). КУШАКОВА , Анна Сергеевна
(KUSHAKOVA, Anna Sergeevna); ул. Пионерская , д.
11, кв. 14 г. Кириши , Ленинградская обл., 1871 10,
Kirishi (RU). МАКСИМЕНКО , Елена Александров -
на (MAKSIMENKO, Elena Aleksandrovna); ул. Ма -
лая Балканская , д. 50, корп . 2, кв.10 Санкт -Петербург ,
192283, St.Petersburg (RU). МИШИНА , Мария Сер -
геевна (MISHINA, Mariia Sergeevna); пр. Наставни -

(54) Title: NOVEL HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS CDK8/19 INHIBITORS

(54) Название изобретения : НОВЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ КАК ИНГИБИТОРЫ CDK8/19



(I).

(57) Abstract: The present invention relates to novel compounds of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or stereoisomer thereof, which exhibit the properties of a CDK 8/19 inhibitor. The invention also relates to a pharmaceutical composition containing said compounds and to the use thereof as pharmaceutical drugs for treating diseases or disorders.

(57) Реферат : Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I): или его фармацевтически приемлемая соль , или его стереоизомер , которые обладают свойствами ингибитора CDK8/19, к фармацевтической композиции , содержащей данные соединения , и их применению в качестве фармацевтических препаратов для лечения заболеваний или нарушений .



WO 2019/031990 A1

ков, д. 46, корп. 2, кв. 40 Санкт-Петербург, 195279, St.Petersburg (RU). РЕХАРСКИЙ, Михаил Владимирович (**REKHARSKY, Mikhail Vladimirovich**); ул. Чертановская, д.61, кв. 75 Москва, 117534, Moscow (RU). ЧЕСТНОВА, Анна Юрьевна (**CHESTNOVA, Anna Jur'evna**); Красноармейский проспект д. 19, кв. 18 Ленинградская обл., г. Гатчина, 188307, g. Gatchina (RU). ЯКОВЛЕВ, Павел Андреевич (**IAKOVLEV, Pavel Andreevich**); пр-кт. Юрия Гагарина, д.28, корп. 3, кв. 17 Санкт-Петербург, 196135, St.Petersburg (RU). МОРОЗОВ, Дмитрий Валентинович (**MOROZOV, Dmitry Valentinovich**); пр-кт Ленинский, 35, кв. 54 Москва, 119071, Moscow (RU).

(74) Агент: ДАНИЛОВА, Галина Владимировна (**DANILOVA, Galina Vladimir ovna**); Литер А, д. 34, ул. Связи, п. Стрельна, Петродворцовый район, ЗАО "БИО-КАД" Санкт-Петербург, 1985 15, St.Petersburg (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): АЕ, АG, АL, АM, АO, АТ, АU, АZ, ВA, ВB, ВG, ВH, ВN, ВR, ВW, ВY, ВZ, СA, СH, СL, СN, СO, СR, СU, СZ, DЕ, DJ, DK, DM, DO, DZ, EС, EЕ, EG, ES, FІ, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

- касающаяся установления личности изобретателя (правило 4.17 (i))
- касающаяся права заявителя надавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (ii))
- касающаяся права испрашивать приоритет предшествующей заявки (правило 4.17 (in))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована:

- с отчетом о международном поиске (статья 21.3)
- в черно-белом варианте; международная заявка в поданном виде содержит цвет или оттенки серого и доступна для загрузки из *PATENTSCOPE*.

Новые гетероциклические соединения как ингибиторы **CDK8/19**

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым ингибиторам CDK8/19, способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и к применению таких соединений или таких композиций для лечения заболеваний или нарушений.

Уровень техники

CDK8, наряду с близко связанной с ней по структурным и функциональным характеристикам изоформой CDK19, является онкогенной киназой, регулирующей транскрипцию (Xu, W. & Li, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, *J. Genet. Genomics* 38, 439-452; Galbraith, M. D., et al. (2010) CDK8: a positive regulator of transcription, *Transcription*. 1, 4-12; Firestein, R. & Hahn, W. C. (2009) Revving the Throttle on an oncogene: CDK8 takes the driver seat, *Cancer Res* 69, 7899-7901). В противоположность более известным членам семейства CDK (таким как CDK1, CDK2 и CDK4/6), CDK8 не играет роли в регуляции клеточного цикла, однако нокаут по гену CDK8 в эмбриональных стволовых клетках приводит к остановке развития эмбриона (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, *Cancer Res.* 72, 2129-2139) ввиду своей важной роли в формировании фенотипа плюрипотентных стволовых клеток (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, *Nature* 455, 547-551). Следует отметить, что блокирование CDK8 не подавляет рост нормальных клеток (Adler, A. S., et al. (2012) CDK8 maintains tumor de-differentiation and embryonic stem cell pluripotency, *Cancer Res.* 72, 2129-2139, Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109). Роль CDK8 в канцерогенезе связана с его уникальной функцией в качестве регулятора нескольких транскрипционных факторов (Xu, W. & Li, J. Y. (2011) Dysregulation of CDK8 and Cyclin C in tumorigenesis, *J. Genet. Genomics* 38, 439-452). Высокая экспрессия CDK8 была выявлена при раке толстой кишки

(Firestein, R., et al. (2010) CDK8 expression in 470 colorectal cancers in relation to beta-catenin activation, other molecular alterations and patient survival, *Int. J. Cancer* 126, 2863-2873), меланоме (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109), при этом, при указанных видах рака повышенная экспрессия CDK8 наблюдается в 50% случаев; подобная ситуация наблюдается и при раке молочной железы (Broude E., et al. (2015) Expression of CDK8 and CDK8-interacting genes as potential biomarkers in breast cancer, *Curr. Cancer Drug Targets*, 15(8), 739-749). Повышенную экспрессию CDK8 связывают с неблагоприятным прогнозом при раке толстой кишки (Gyorffy, B., et al. (2010) An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1,809 patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 123, 725-731).

Известные механизмы, ассоциированные с CDK8 при раке, включают положительное регулирование пути катенина Wnt / [бета] (Kapoor, A., et al. (2010) The histone variant macroH2A suppresses melanoma progression through regulation of CDK8, *Nature* 468, 1105-1109; Alarcon, C, et al. (2009) Nuclear CDKs drive Smad transcriptional activation and turnover in BMP and TGF-beta pathways, *Cell* 139, 757-769), транскрипцию, индуцированную фактором роста NF-kB (DiDonato, J. A., et al. (2012) NF-kappaB and the link between inflammation and cancer, *Immunol. Rev.* 246, 379-400) и сигнальный путь TGF-бета (Acharyya, S., et al. (2012) A CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis, *Cell* 150, 165-178). Было также показано, что CDK8 может поддерживать плюрипотентный фенотип эмбриональных стволовых клеток, и что он может ассоциироваться с фенотипом стволовых клеток рака (Firestein, R., et al. (2008) CDK8 is a colorectal cancer oncogene that regulates beta-catenin activity, *Nature* 455, 547-551). Химиотерапевтические препараты, вызывающие повреждения ДНК, индуцируют ФНО-а, активатор фактора транскрипции NFkB (Fabian et al. (2005) A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors, *Nat. Biotechnol.* 23, 329-336), в

эндотелиальных клетках и в других стромальных элементах микроокружения опухоли. Стромальный ФНО- α действует на опухолевые клетки, где он индуцирует NF κ B-опосредованную выработку цитокинов CXCL1 и CXCL2, способствующих выживанию и росту опухолевых клеток. CXCL 1/2 привлекают миелоидные клетки к опухоли путем связывания с рецептором CXCR2 на поверхности миелоидных клеток. Миелоидные клетки затем секретируют небольшие кальций-связывающие белки S 100A 8 и A 9, которые связаны с процессами хронического воспаления и опухолевого роста. S 100A 8/9 действуют на опухолевые клетки, способствуя как их метастазированию, так и выживаемости на фоне химиотерапии (Huang, et al. (2012) MED 12 Controls the response to multiple cancer drugs through regulation of TGF- β receptor signaling, Cell 151, 937-950).

В настоящее время представляется актуальным поиск новых соединений, ингибирующих циклинзависимые протеинкиназы CDK8/19.

Описание изобретения

Ниже приведены определения терминов, которые использованы в описании этого изобретения.

«Алкил» означает алифатическую углеводородную линейную или разветвленную группу с 1 - 12 атомами углерода в цепи, более предпочтительно с 1-6 атомами углерода в цепи. «Разветвленная» означает, что алкильная цепь имеет один или несколько «низших алкильных» заместителей. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, *n*-пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, втор-бутия, трет-бутия, *n*-пентил, 2-пентил, 3-пентил, неопентил, *n*-гексил. Алкил может иметь заместители, которые могут быть одинаковыми или разными.

«Циклоалкил» означает полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3-10 атомов углерода в цикле. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, моноциклические группы, такие как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил,

циклооктил , циклонил или циклодецил , бициклические группы , такие как бициклогептил или бициклооктил . Циклоалкил может иметь заместители , которые могут быть одинаковыми или разными .

«Арил » означает ароматическую моноциклическую или полициклическую систему , включающую от 6 до 14 атомов углерода , преимущественно от 6 до 10 атомов углерода . Примеры арильных групп включают , но не ограничиваются ими , фенил , нафтил , антранил и прочие . Арил может иметь заместители циклической системы , которые могут быть одинаковыми или разными . Арил может быть аннелирован с неароматической циклической системой или гетероциклом .

«Алкилокси » или «Алкокси » означает алкил -О- группу , в которой алкил определен в данном разделе . Примеры алкокси групп включают , но не ограничиваются ими , метокси , этокси , *n*-пропокси , *изо*-пропокси и *n*-бутокси .

«Аминогруппа » означает R'R"N- группу , замещенную или незамещенную необязательно одинаковыми заместителями R' и R".

«Алкилсульфонил » ($(-S(O)_2-C_1-C_{n-1})$ алкил) означает «алкил » , определение которого приведено выше , присоединенный к соответствующему фрагменту молекулы через сульфонильную группу $-SO_2-$. Примеры алкилсульфонилов , включают , но не ограничиваются ими , метилсульфонил , этилсульфонил и т.д .

«Низший алкил » означает линейный или разветвленный алкил с 1-4 атомами углерода .

«Гало » или «Галоген » (Hal) означает фтор , хлор , бром и йод .

«Гетероцикл » , «гетероциклил » или «гетероциклическое кольцо » означает моноциклическую или полициклическую систему , включающую от 3 до 11 атомов углерода , в которой один или несколько атомов углерода заменены на гетероатом , такой как азот , кислород , сера . Гетероцикл может быть конденсирован с арилом или гетероарилом . Гетероцикл может иметь один или несколько заместителей , которые могут быть одинаковыми или разными . Атомы азота и серы , находящиеся в гетероцикле могут быть

окислены до N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Гетероцикл может быть насыщенным, частично ненасыщенным или ненасыщенным. Примеры гетероциклов включают, но не ограничиваются ими, азетидин, пирролидин, пиперидин, 2,8-дiazаспиро [4.5]декан, пиперазин, морфолин и др.

«Гетероарил» означают ароматическую моноциклическую или полициклическую систему, включающую от 5 до 11 атомов углерода, предпочтительно от 5 до 10, в которой один или несколько атомов углерода замещены на гетероатом, такой как азот, сера или кислород. Атом азота, находящийся в гетероариле, может быть окислен до N-оксида. Гетероарил может иметь один или несколько заместителей, которые могут быть одинаковыми или разными. Представителями гетероариллов являются пирролил, фуранил, тиенил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изооксазолил, изотиазолил, тетразолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо [1,2-а]пиридинил, имидазо [2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиазенил, хинолинил, имидазолил, пиразолил, тиенопиридил, хиназолинил, нафтиридинил, тиенопиримидинил, пирролопиридинил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, тиенопирролил, фуропирролил и др.

«Частично ненасыщенный» означает кольцевую систему, которая включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин «частично ненасыщенный» относится к кольцам, имеющим множество сайтов для насыщения, но не включает арильные и гетероарильные системы, как они определены выше.

Термин «оксо», используемый в настоящем документе, относится к радикалу =O.

«Заместитель» означает химический радикал, который присоединяется к молекулярному остову (скэффолду, фрагменту).

«Сольват » означает молекулярный комплекс соединения по настоящему изобретению , включая его фармацевтически приемлемые соли , с одной или более молекулами растворителя . Такие молекулы растворителя представляют собой молекулы , обычно используемые в фармацевтике , которые известны как безвредные для реципиента , например , воду , этанол , этиленгликоль и подобные . Другие растворители можно использовать как промежуточные сольваты в получении более желательных сольватов , такие как метанол , метил - трет - бутиловый эфир , этилацетат , метилацетат , (S)-пропиленгликоль , (R)-пропиленгликоль , 1,4-бутандиол и подобные .

Термин «гидрат » относится к комплексу , в котором молекула растворителя представляет собой воду .

Сольваты и/или гидраты предпочтительно существуют в кристаллической форме .

Термин «связь», «химическая связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двумя группировками (группами , фрагментами), если два атома , соединенные связью , рассматриваются как часть более крупной субструктуры .

Термин "хиральный " относится к молекулам , обладающим свойством быть несовместимыми со своим зеркальным отображением , тогда как термин "ахиральный " относится к молекулам , обладающим свойством быть совместимыми со своим зеркальным отображением .

Термин "стереоизомеры " относится к соединениям , которые имеют идентичный химический состав и одинаковое строение , но отличаются пространственным расположением атомов или групп . Стереоизомеры могут включать в себя геометрические изомеры , энантиомеры , диастереомеры .

"Диастереомер " относится к стереоизомеру с двумя или более центрами хиральности , и такие молекулы не являются зеркальными отображениями друг друга . Диастереомеры имеют разные физические свойства , например , температуры плавления , температуры кипения ,

спектральные свойства и реакционность . Смеси диастереомеров можно разделить с помощью аналитических методик высокого разрешения , таких как электрофорез и хроматография .

Термин "энантиомеры " относится к двум стереоизомерам соединения , которые представляют собой зеркальные отображения друг друга , которые невозможно совместить в пространстве .

Термины "рацемическая смесь " и "рацемат " относятся к эквимольной смеси двух энантиомеров , не обладающей оптической активностью . Энантиомеры можно выделить по отдельности из рацемической смеси методом хирального разделения , например , таким как сверхкритическая жидкостная хроматография (SFC).

Соединения по изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и ввиду этого существовать в разных стереоизомерных формах . Предполагается , что все стереоизомерные формы соединений по изобретению , включая , но не ограничиваясь этим , диастереомеры , энантиомеры и атропоизомеры , а также их смеси , такие как рацемические смеси , составляют часть настоящего изобретения . Многие органические соединения существуют в оптически активных формах , т.е. они обладают способностью вращать плоскость плоскополяризованного света . При описании оптически активного соединения для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального (ых) центра (ов) используют префиксы R и S. Конкретный стереоизомер также может быть определен как энантиомер , и смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью .

Термин «антропоизомеры » относится к соединениям , обладающим пространственной изомерией , вызванной отсутствием вращения вокруг простой связи , например , в дифенилах , динафтилах и прочих .

Термин "защитная группа " относится к группам , которые применяются для блокирования реакционной способности функциональных групп , таких как аминогруппы , карбоксильной группы

или гидроксигруппы . Примерами , без ограничения , защитных групп являются трет -бутоксикарбонил (Boc), бензилоксикарбонил (Cbz), 2-(триметилсилил)этокси) метилацеталь (SEM), триалкилсилил , алкил (диарил)силил или алкил .

Термин «эксципиент » используется в данном документе для описания любого ингредиента , отличающегося от соединения (-ий) по данному изобретению .

«Фармацевтическая композиция » обозначает композицию , включающую в себя соединение согласно изобретению и, по крайней мере , один эксципиент . Эксципиент может быть выбран из группы , состоящей из фармацевтически приемлемых и фармакологически совместимых наполнителей , растворителей , разбавителей , носителей , вспомогательных , распределяющих и воспринимающих средств , средств доставки , таких как консерванты , стабилизаторы , наполнители , измельчители , увлажнители , эмульгаторы , суспендирующие агенты , загустители , подсластители , отдушки , ароматизаторы , антибактериальные агенты , фунгициды , лубриканты , регуляторы пролонгированной доставки , выбор и соотношение которых зависит от природы и способа назначения и дозировки . Примерами суспендирующих агентов являются этоксилированный изостеариловый спирт , полиоксиэтилен , сорбитол и сорбитовый эфир , микрокристаллическая целлюлоза , метагидроксид алюминия , бентонит , агар -агар и трагакант , а также смеси этих веществ . Защита от действия микроорганизмов может быть обеспечена с помощью разнообразных антибактериальных и противогрибковых агентов , например , таких как парабены , хлорбутанол , сорбиновая кислота и подобные им соединения . Композиция может включать также изотонические агенты , например , сахара , хлористый натрий и им подобные . Пролонгированное действие композиции может быть обеспечено с помощью агентов , замедляющих абсорбцию активного начала , например , моностеарат алюминия и желатин . Примерами подходящих носителей , растворителей , разбавителей и средств доставки являются вода , этанол ,

полиспирты , а также их смеси , растительные масла (такие как оливковое масло) и инъекционные органические сложные эфиры (такие как этилолеат).
Примерами наполнителей являются лактоза , молочный сахар , цитрат натрия , карбонат кальция , фосфат кальция и им подобные . Примерами измельчителей и распределяющих средств являются крахмал , альгиновая кислота и ее соли , силикаты и им подобные . Примерами лубрикантов являются стеарат магния , лаурилсульфат натрия , тальк , а также полиэтиленгликоль с высоким молекулярным весом . Фармацевтическая композиция для перорального , сублингвального , транс дермального , внутримышечного , внутривенного , подкожного , местного или ректального введения активного начала , одного или в комбинации с другим активным началом , может быть введена животным и людям в стандартной форме введения в виде смеси с традиционными фармацевтическими носителями . Пригодные стандартные формы введения включают пероральные формы , такие как таблетки , желатиновые капсулы , пилюли , порошки , гранулы , жевательные резинки и пероральные растворы или суспензии , сублингвальные и трансбуккальные формы введения , аэрозоли , имплантаты , местные , трансдермальные , подкожные , внутримышечные , внутривенные , интраназальные или внутриглазные формы введения и ректальные формы введения .

«Фармацевтически приемлемая соль» означает относительно нетоксичные соли соединения , заявленного в настоящем изобретении . Соли соединений , предусмотренных настоящим документом , могут быть получены из неорганических или органических кислот и оснований . Примерами полученных таким образом солей являются гидрохлориды , гидробромиды , сульфаты , бисульфаты , фосфаты , нитраты , ацетаты , оксалаты , валериаты , олеаты , пальмитаты , стеараты , лаураты , бораты , бензоаты , лактаты , тозилаты , цитраты , малеаты , фумараты , сукцинаты , тартраты , мезилаты , малонаты , салицилаты , пропионаты , этансульфонаты , бензолсульфонаты , сульфаматы и им подобные ; соли натрия , калия , аммония , кальция , магния , железа , цинка , меди , марганца и алюминия ,

соли первичных , вторичных и третичных аминов , замещенных аминов , в том числе природных замещенных аминов , циклических аминов , таких как изопропиламин , триметиламин , диэтиламин , триэтиламин , трипропиламин , этаноламин , 2-диэтиламиноэтанол , триметамин , дициклогексиламин , лизин , аргинин , гистидин , кофеин , прокаин , гидрабамин , холин , этилендиамин , глюкозамин , метилглюкамин , теобромин , пурины , пиперазин , пиперидин , N-этилпиперидин (Подробное описание свойств таких солей дано в Berge S.M., et al., "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1 - 19). В качестве аминокислот могут быть использованы аминокислоты - лизин , орнитин и аргинин .

«Лекарственное средство (препарат)» - вещество (или смесь веществ в виде фармацевтической композиции) в виде таблеток , капсул , инъекций , мазей и др. готовых форм , предназначенное для восстановления , исправления или изменения физиологических функций у человека и животных , а также для лечения и профилактики болезней , диагностики , анестезии , контрацепции , косметологии и прочего .

«Лечить » , «лечение » и «терапия » относятся к методу смягчения или устранения биологического расстройства и/или по меньшей мере одного из сопутствующих ему симптомов . Термин «облегчить » болезнь , заболевание или состояние , означает уменьшение тяжести и/или частоты возникновения симптомов заболевания , расстройства или состояния . Кроме того , содержащиеся в данном документе ссылки на «лечение » включают ссылки на лечебную , паллиативную и профилактическую терапию .

В одном аспекте субъект лечения или пациент является млекопитающим , предпочтительно человеческим субъектом . Вышеупомянутый субъект может быть мужского или женского пола любого возраста .

Термин "нарушение " означает любое состояние , которое можно улучшить в результате лечения по настоящему изобретению . В определение данного термина входят хронические и острые нарушения

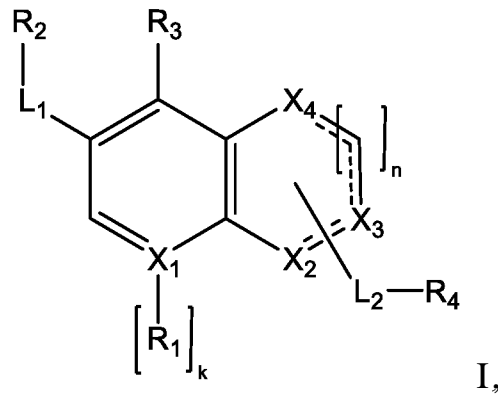
или заболевания , включающие в себя патологические состояния , которые вызывают предрасположенность млекопитающего к возникновению данного нарушения . Неограничивающие примеры подлежащих лечению заболеваний включают в себя онкологические заболевания , в частности рак молочной железы , трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ) , рак яичника , метастатический рак яичника , рак желудка , метастатический рак желудка , рак эндометрия , слюнной железы , легкого , почки , ободочной кишки , колоректальный рак , меланому , метастатическую меланому , рак щитовидной железы , поджелудочной железы , предстательной железы или мочевого пузыря ; гематоонкологические заболевания , лейкозы , острый миелоидный лейкоз и лимфоидные злокачественные новообразования ; нейронные , глиальные , астроцитальные , гипоталамусные и другие гранулярные , макрофаговые , эпителиальные , стромальные и бластоцельные нарушения ; воспалительные , ангиогенные и иммунологические нарушения .

«Терапевтически эффективным количеством » считается количество вводимого в процессе лечения терапевтического агента , которое избавит в определенной степени от одного или нескольких симптомов заболевания , по поводу которого проводится лечение .

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения , если контекстом не предусмотрено иное , слова «иметь » , «включать » и «содержать » или их вариации , такие как «имеет » , «имеющий » , «включает » , «включающий » , «содержит » или «содержащий » , следует понимать , как включение указанного целого или группы целых , но не исключение любого другого целого или группы целых .

Подробное описание изобретения

В одном варианте осуществления , настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где X_i представляет собой N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_{6b})_2-$,

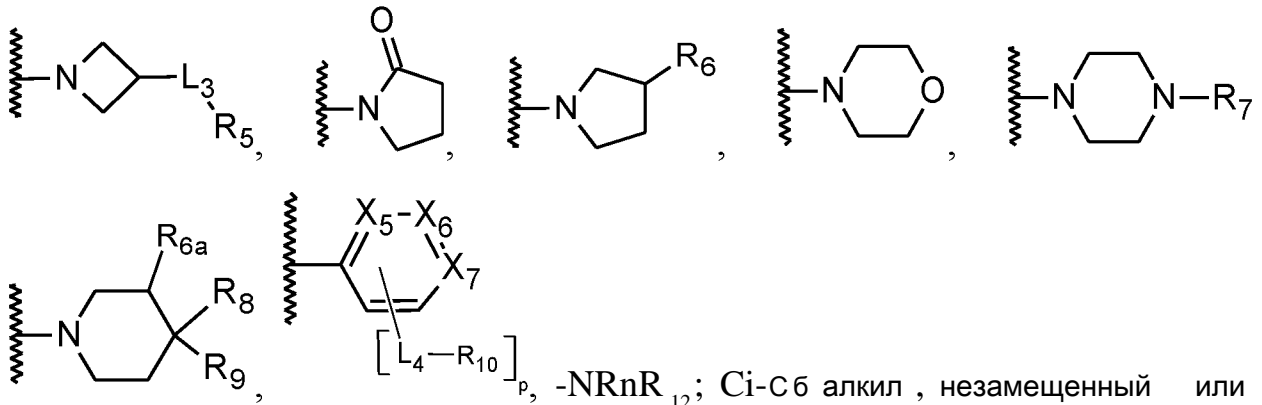
$-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_i)-$;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

m представляет собой 0, 1, 2;

R_i, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, C_1-C_6 алкил, NH_2 ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, x_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкилокси; C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним

или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Ci-C₆ алкила, Ci-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Ci-C₆ алкила, Ci-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆;

R₆, R_{6a}, R_{6b} каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, Ci-C₆ алкил, Ci-C₆ алкилокси;

R₇, R_{7a} каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил;

R₈, R₉ каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил, -C(=O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(=O)-OR₂₀; или

R₈ и R₉ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R₈ и R₉, может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Ci-C₆ алкила;

R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Ci-C₆ алкила, гидрокси, циано, Ci-C₆ алкилокси, Ci-C₆ алкилокси Ci-C₆ алкила, -NR₂₃R₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Ci-C₆ алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Ci-C₆ алкилами; -S(=O)₂-Ci-C₆ алкила;

R₁₁, R₁₂ каждый независимо представляет собой H; Ci-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гидрокси, C₃-C₆ циклоалкилом, -NR_{23a}R_{24a}; Ci-C₆ алкокси Ci-C₆ алкил; C₃-C₆ циклоалкил;

R₁₄ каждый независимо представляет собой Hal, -C(=O)NR₇R₈, Ci-C₆ алкокси;

R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a} каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил;

R_{17} , R_{18} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил ; арил , незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями , выбранными из группы , состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила , C_1-C_6 алкокси ;

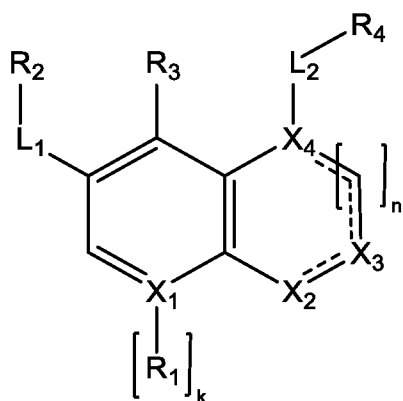
==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь ;

Hal представляет собой хлор , бром , йод , фтор .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где R_3 каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где L_1 , L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь , $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.1:



I.1,

где X_4 представляет собой $C(H)_m, N$;

τ представляет собой 0, 1;

X_i представляет собой N, C, CH ;

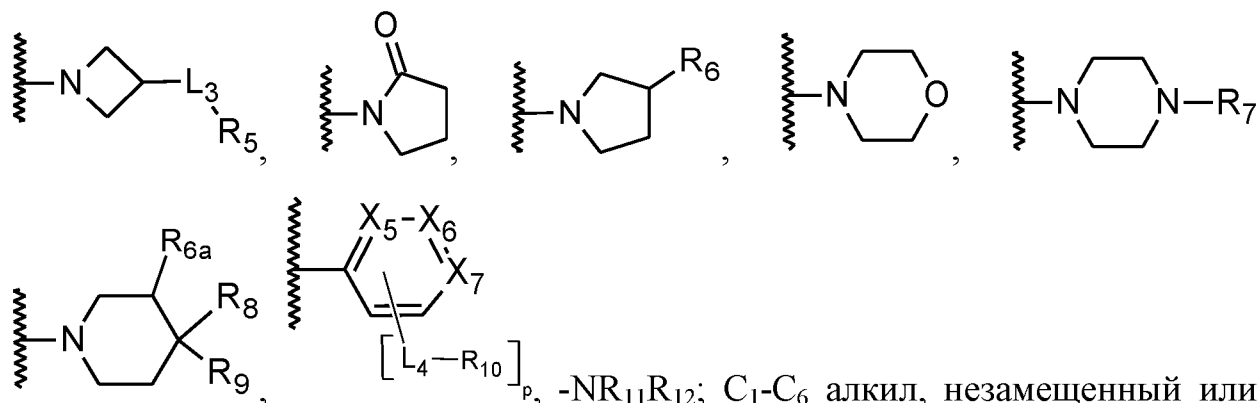
X_2, X_3 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь , $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

R_i, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано , C_1-C_6 алкил , NH_2 ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$-NR_{11}R_{12}$; C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

X_5, X_6, X_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкилокси; C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$;

R_6, R_{6a}, R_{6b} каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси;

R_7, R_{7a} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

R_8, R_9 каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, C_1-C_6 алкила;

R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила, гидроксид, циано, Si-C₆ алкилокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила, -NR₂NR₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; -S(O)₂-Si-C₆ алкила;

R₁₁, R₁₂ каждый независимо представляет собой H; Si-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гидроксид, C₃-C₆ циклоалкилом, -NR₂NR_{24a}; Si-C₆ алкокси Si-C₆ алкил; C₃-C₆ циклоалкил;

R₁₄ каждый независимо представляет собой Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈, Si-C₆ алкокси; R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a} каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R₁₇, R₁₈ каждый независимо представляет собой H, C₁-C₆ алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкокси;

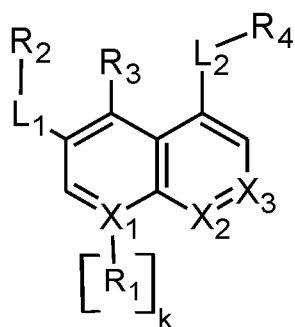
==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **1.1**, где R₃ каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **1.1**, где L₁, L₂ каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(O)-, -C(O)-O-, -NH-, -C(=NH)-.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **1.2**:



I.2,

где X_i представляет собой C, CH, N;

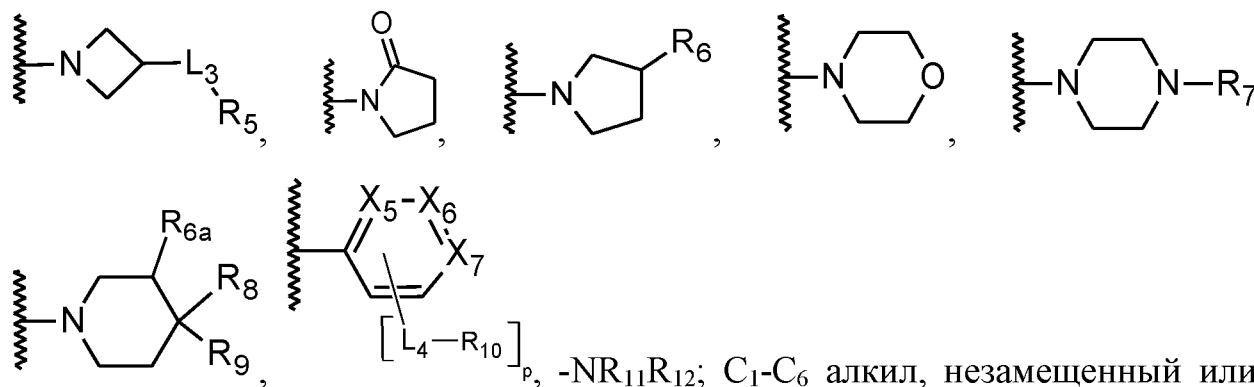
X_2, X_3 каждый независимо представляет собой N, CR₁₃;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_i)-$;

k представляет собой 0, 1;

R_i, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, Si-C₆ алкил, NH₂;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$-NR_{11}R_{12}$; C₁-C₆ алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, X_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; Si-C₆ алкил; Si-C₆ алкилокси; Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкил; NR₁₅R₁₆; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный

одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Ci-C₆ алкила, Ci-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆;

R₆, R_{6a}, R_{6b} каждый независимо представляет собой H, Hal, гидроксильную группу, Ci-C₆ алкил, Ci-C₆ алкилокси;

R₇, R_{7a} каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил;

R₈, R₉ каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил, -C(O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀; или

R₈ и R₉ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R₈ и R₉, может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Ci-C₆ алкила;

R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Ci-C₆ алкила, гидроксильной группы, циано, Ci-C₆ алкилокси, Ci-C₆ алкилокси, Ci-C₆ алкила, -NR₂₃R₂₄; 5-членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими Ci-C₆ алкилами; 5-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими Ci-C₆ алкилами; -S(O)₂-Ci-C₆ алкил;

R₁₁, R₁₂ каждый независимо представляет собой H; Ci-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гидроксильной группой, C₃-C₆ циклоалкилом, -NR_{23a}R_{24a}; Ci-C₆ алкокси, Ci-C₆ алкил; C₃-C₆ циклоалкил;

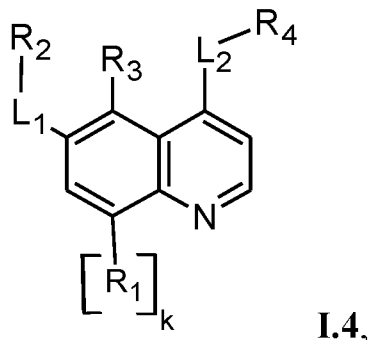
R₁₄ каждый независимо представляет собой Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈;

R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a} каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил;

R₁₇, R₁₈ каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Ci-C₆ алкила, Ci-C₆ алкилокси;

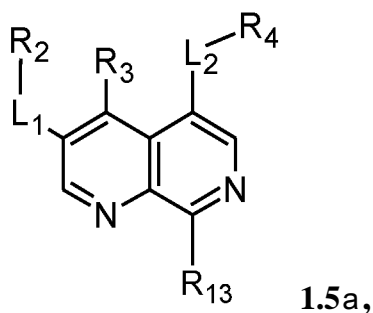
R₁₉, R₂₀ каждый независимо представляет собой H, Ci-C₆ алкил.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.4:



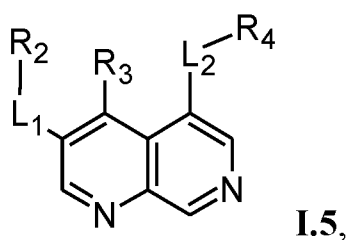
где L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , k имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.5а:



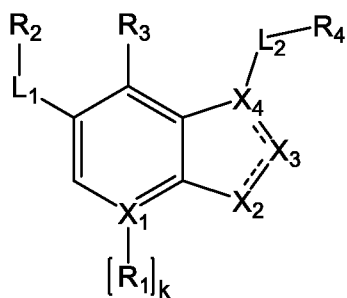
где L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.5:



где L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.6:



I.6,

где X_2, X_3 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$;

X_1, X_4 каждый независимо представляет собой C, CH, N ;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_{6b})_2-$,

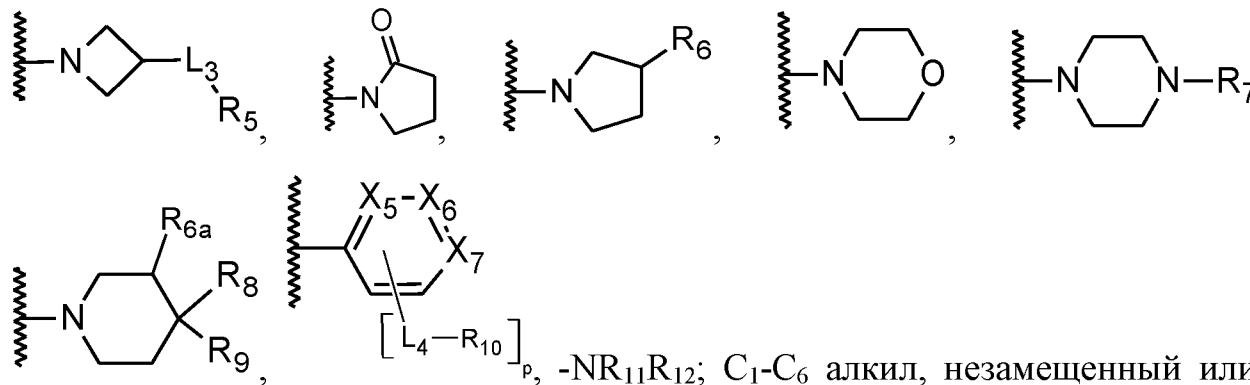
$-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$;

k представляет собой 0, 1;

m представляет собой 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal , циано, $Ci-C_6$ алкил, NH_2 ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$p, -NR_{11}R_{12}$; C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, x_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N ;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H, Hal ; циано; $Ci-C_6$ алкил; $Ci-C_6$ алкилокси; $Ci-C_6$ алкилокси $Ci-C_6$ алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal , $Ci-C_6$ алкила, $Ci-C_6$ алкилокси, $NR_{15}R_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2

гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆;

R₆, R_{6a}, R_{6b} каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, Si-C₆ алкил, Si-C₆ алкилокси;

R₇, R_{7a} каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R₈, R₉ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил, -C(O)-NR₂₁R₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀; или

R₈ и R₉ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R₈ и R₉, может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Si-C₆ алкила;

R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила, гидрокси, циано, Si-C₆ алкилокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила, -NR₂₃R₂₄; 5-членного гетероциклила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими Si-C₆ алкилами; 5-членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими Si-C₆ алкилами; -S(O)₂-Si-C₆ алкил;

R₁₁, R₁₂ каждый независимо представляет собой H; Si-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гидрокси, C₃-C₆ циклоалкилом, -NR_{23a}R_{24a}; Si-C₆ алкокси Si-C₆ алкил; C₃-C₆ циклоалкил; R₁₄ каждый независимо представляет собой Hal, -C(O)NR₁₇R₁₈, Si-C₆ алкокси;

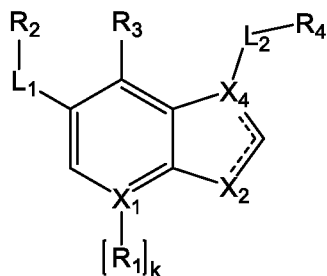
R₁₅, R₁₆, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R₁₇, R₁₈ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси;

R₁₉, R₂₀ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

===== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь .

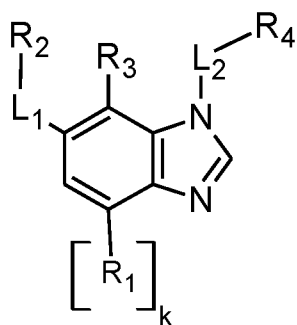
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.7:



I.7,

где X_1 , X_2 , X_4 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{13} , k ===== имеют вышеуказанное значение .

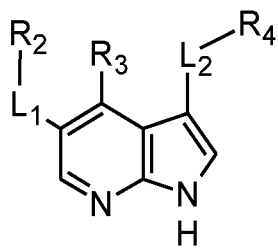
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.8:



I.8,

где L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 имеют вышеуказанное значение .

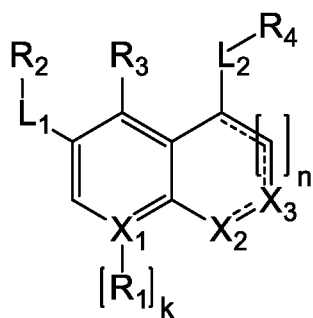
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.9:



I.9,

где L_1 , L_2 , R_2 , R_3 , R_4 имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1.10:



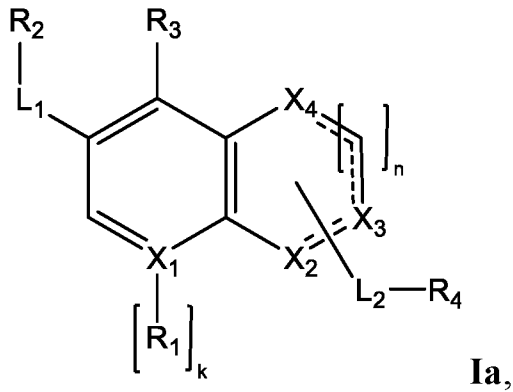
1.10, где X_1 , X_2 , X_3 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , n , k имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **I**, **1.1-1.10**, где R_5 представляет собой H; Hal; циано; C_i-C₆ алкил; C_i-C₆ алкилокси; C_i-C₆ алкилокси C_i-C₆ алкил; NR₅R₆; арил, представляющий собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_i-C₆ алкила, C_i-C₆ алкилокси, NR₅R₆; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, представляющий собой 4-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперазинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_i-C₆ алкила, C_i-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **I**, **1.1-1.10**, где R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, C_i-C₆ алкила, гидроксильной, циано, C_i-C₆ алкилокси, C_i-C₆ алкилокси C_i-C₆ алкила, -NR₂₃R₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, представляющий собой 4-морфолинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, 1-пиперазинил, незамещенного или замещенного одним или несколькими C_i-C₆ алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, представляющего собой тиофенил, имидазолил, пиразолил, незамещенного или замещенного одним или несколькими C₁-C₆ алкилами; -S(O)₂-C_i-C₆ алкила .

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы **1a**:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер, где X_i представляет собой N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}$;

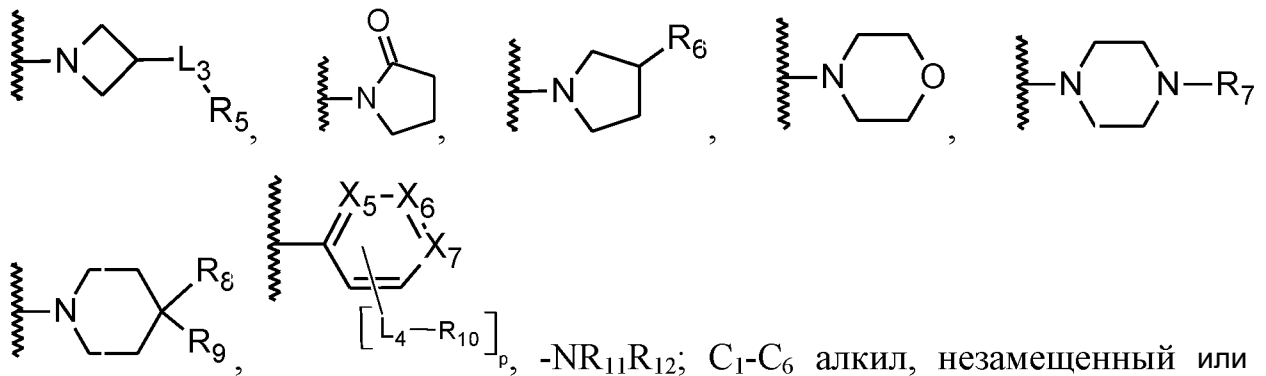
L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_6)_2$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

m представляет собой 0, 1, 2;

R_1, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, C_1-C_6 алкил;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, x_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; Si-C₆ алкил; Si-C₆ алкилокси; Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкил; NR₁₅R₁₆; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆;

R_6 каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, Si-C₆ алкилокси;

R_7 каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R_8, R_9 каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил, -C(=O)-NR₂iR₂₂, -CN, -C(O)-OR₂₀; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Si-C₆ алкила;

R_{10} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила, гидрокси, циано, Si-C₆ алкилокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила, -NR₂₃R₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; -S(=O)₂-Si-C₆ алкила;

R_n, R_{i2} каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил, Si-C₆ алкокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкил;

R_{14} каждый независимо представляет собой Hal, -C(=O)NR_{i7}R_{i8};

$R_{15}, R_{i6}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R_{17} , R_{18} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил ; арил , незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями , выбранными из группы , состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила , C_1-C_6 алкилокси ;

R_{19} , R_{20} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил ;

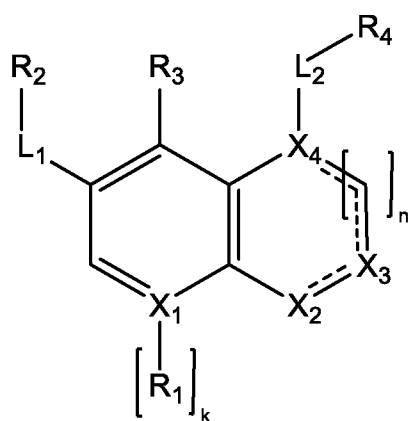
----- каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь ;

Hal представляет собой хлор , бром , йод , фтор .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1a, где R_1 , R_3 каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1a, где L_1 , L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь , -C(O)-, -NH-, -C(=NH)-.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1a.1:



Ia.1,

где X_4 представляет собой $C(H)_m$, NH, N;

t представляет собой 0, 1;

X_1 , X_2 , X_3 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} , k, ----- имеют вышеуказанное значение .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы 1a.1, где R_1 , R_3 каждый независимо представляет собой H, Hal.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы Ia.1, где L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NH)-$.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть получены в виде и/или их можно применять в виде фармацевтически приемлемых солей. Типы фармацевтически приемлемых солей включают следующие, но не ограничены ими: соли кислот, образованные при взаимодействии соединения в форме свободного основания с фармацевтически приемлемой неорганической кислотой, такой как соляная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, метафосфорная кислоты и т.п.; или с органической кислотой, такой как уксусная, пропионовая, капроновая, циклопентанпропионовая, гликолевая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, яблочная, малеиновая, фумаровая, трифторуксусная, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная, коричная, миндальная кислоты, метансульфокислота, этансульфокислота, 1,2-этандисульфокислота, 2-гидроксиэтандисульфокислота, бензолсульфокислота, толуолсульфокислота, 2-нафталинсульфокислота, 4-метилбисцикло [2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 4,4'-метилен-бис-3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, третбутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, муконовая кислоты и т.п.; соли оснований, образованные при взаимодействии соединения в форме свободной кислоты с фармацевтически приемлемым неорганическим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат катиона металла или аммония, или с органическим основанием. Катионы фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, натрий, калий, литий, магний, кальций, железо, цинк, медь, марганец, алюминий; примеры органических оснований включают, но не ограничиваются ими, первичный, вторичный или третичный амин

(например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин), замещенный амин, в том числе природный замещенный амин (например, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, холин), циклический амин, дициклогексиламин, прокаин, этаноламин, 2-диэтиламиноэтанол, гидрабамин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурин, пиперазин, пиперидин, N-этилпипериди.

Соответствующие противоионы фармацевтически приемлемых солей можно исследовать и идентифицировать с использованием различных методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: ионнообменную хроматографию, ионную хроматографию, капиллярный электрофорез, индукционное связывание плазмы, атомно-абсорбционную спектроскопию, масс-спектрометрию или любую их комбинацию.

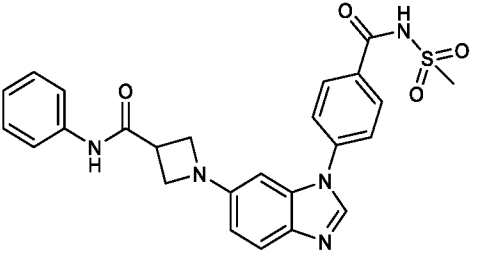
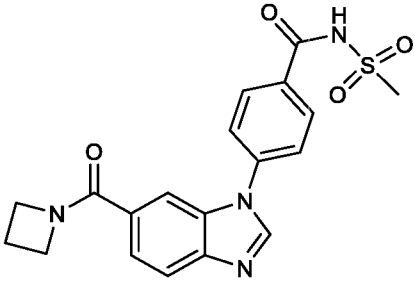
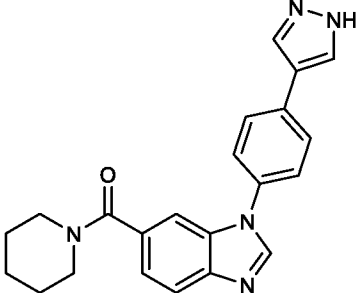
Соли восстанавливают с применением по меньшей мере одной из следующих методик: фильтрация, осаждение с осадителем с последующей фильтрацией, выпариванием растворителя или в случае водных растворов лиофилизацией. Следует понимать, что упоминание фармацевтически приемлемой соли включает формы аддитивной соли растворителем или их кристаллические формы, в частности сольваты или полиморфы. Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и могут быть образованы в ходе процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются в случае, если растворителем является вода, а алкоголяты образуются в случае, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в настоящем патенте, могут быть легко получены или образованы в способах, описанных в настоящем изобретении. Кроме того, соединения, предусмотренные настоящим изобретением, могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах. В целом, сольватированные формы рассматриваются как эквивалент несольватированных форм при описании соединений и способов, предусмотренных настоящим изобретением.

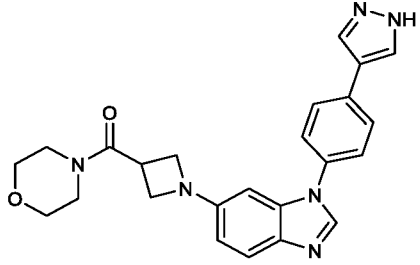
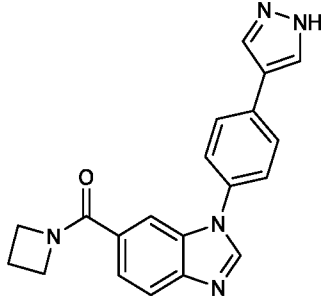
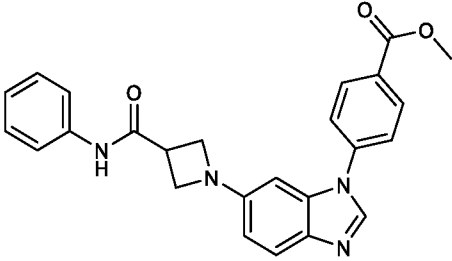
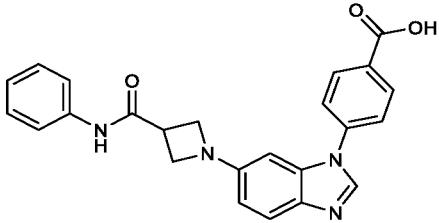
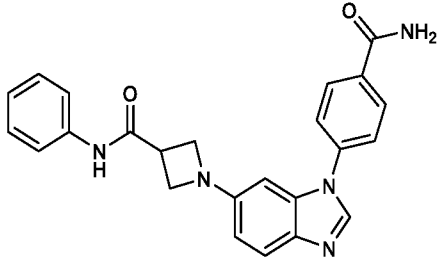
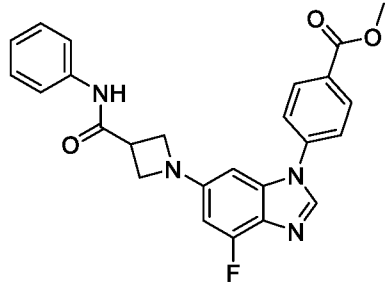
Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть представлены в различных формах, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: бесструктурные формы, молотые формы и наночастицы. Кроме того, описанные в настоящем изобретении соединения включают кристаллические формы, также известные как полиморфы. Полиморфы включают кристаллы с различной структурой одинакового элементного состава соединения. Полиморфы, как правило, имеют различный характер рентгеновской дифракции, различные инфракрасные спектры, температуру плавления, различную плотность, твердость, кристаллическую форму, оптические и электрические свойства, стабильность и растворимость. Различные факторы, такие как растворитель для рекристаллизации, степень кристаллизации и температура хранения, могут обуславливать доминирование одной кристаллической формы.

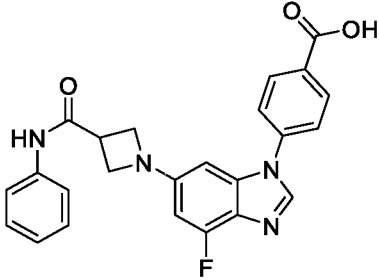
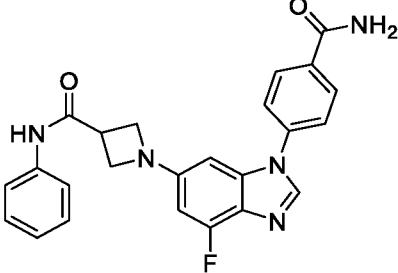
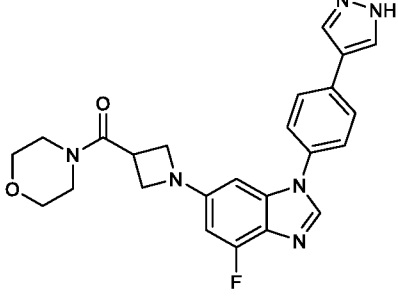
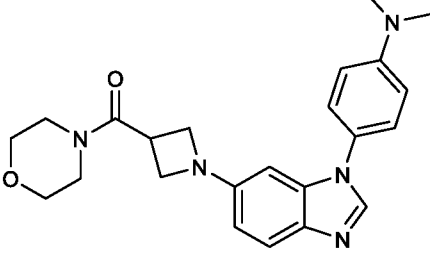
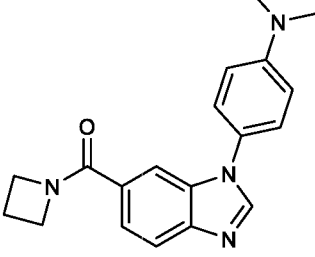
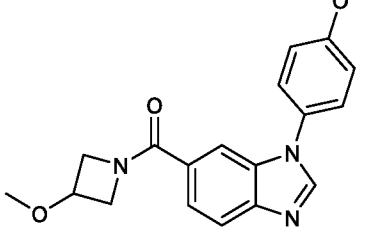
Скрининг и определение характеристик фармацевтически приемлемых солей, полиморфов и/или сольватов можно осуществлять рядом методов, включая перечисленные, но не ограничиваясь ими: термический анализ, рентгено-дифракционный метод, спектроскопию, сорбцию пара и микроскопию. Термические методы анализа направлены на исследование термохимического разложения или термофизических процессов, включая, но не ограничиваясь, полиморфные переходы, и такие методы применяют для анализа связи между полиморфными формами, определения потери в массе, для нахождения температуры стеклования или исследования совместимости с наполнителем. Такие способы включают, без ограничения, дифференциальную сканирующую калориметрию (ДСК), модулирующую дифференциальную сканирующую калориметрию (МДСК), термогравиметрический анализ (ТГА), термогравиметрический и инфракрасный анализ (ТГ/ИК). Кристаллографические методы включают перечисленные, но не ограничиваются ими: монокристаллические и порошковые дифрактометры и синхротронные источники. Различные используемые спектроскопические методы включают перечисленные, но не

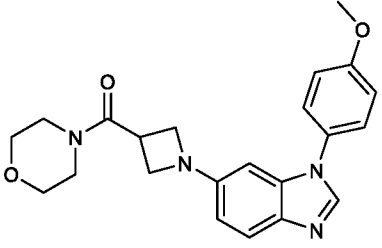
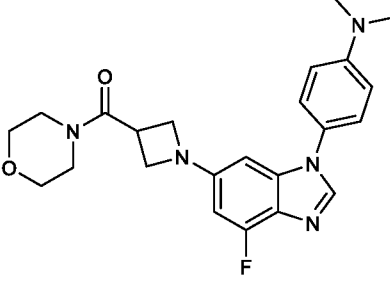
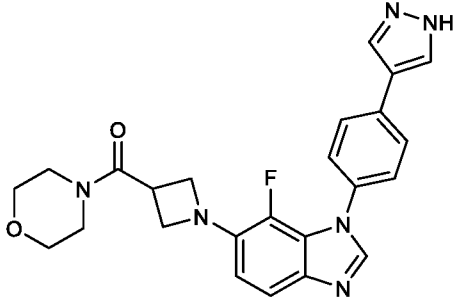
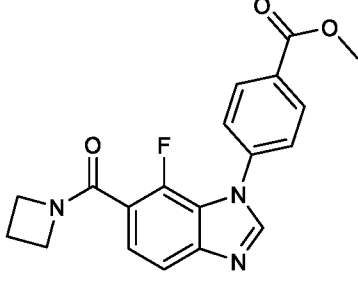
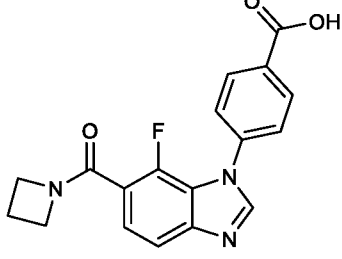
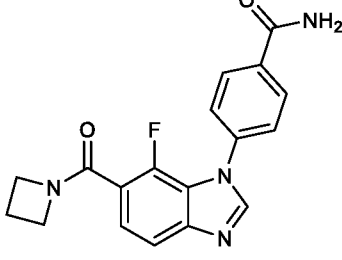
ограничены ими : определение спектра Рамана (комбинационного рассеяния), FTIR, UVIS и ЯМР (жидкого и твердого состояния). Различные методы микроскопии включают перечисленные , но не ограничены ими : микроскопию в поляризованном свете , сканирующую электронную микроскопию (СЭМ) с рентгеновским анализом методом энергетической дисперсии (EDX), сканирующую электронную микроскопию в режиме естественной среды с EDX (в атмосфере газа или водяного пара), ИК -микроскопию и микроскопию комбинационного рассеяния .

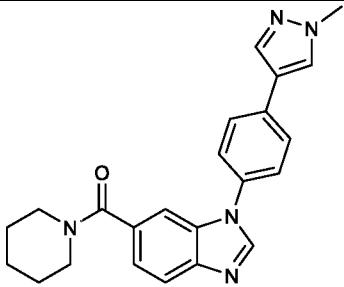
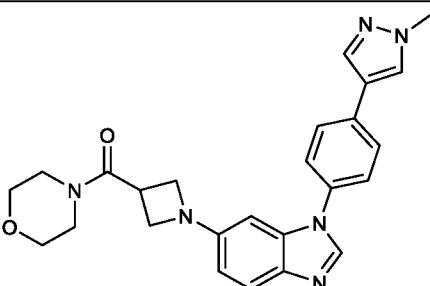
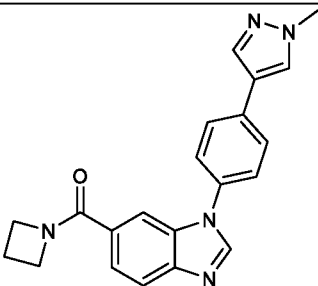
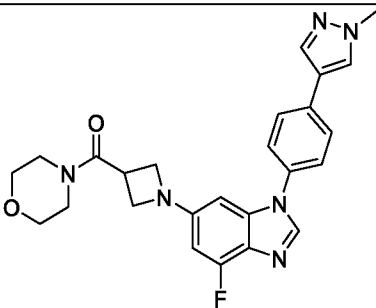
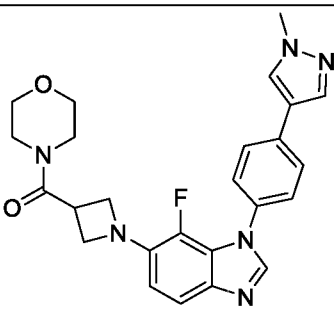
В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению , выбранному из группы , включающей в себя :

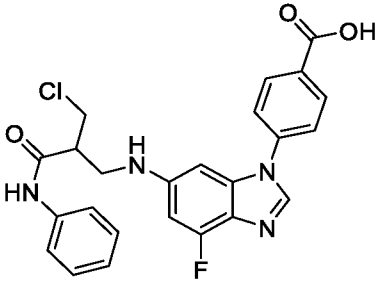
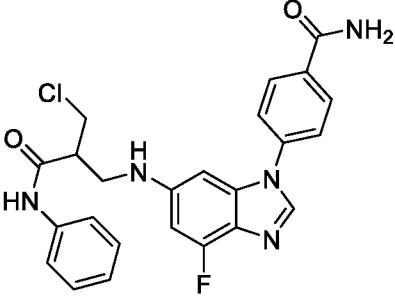
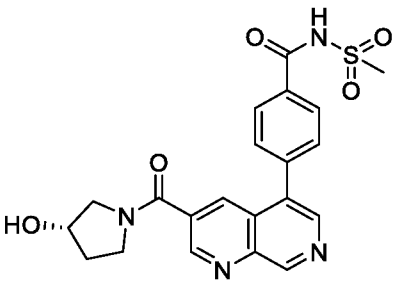
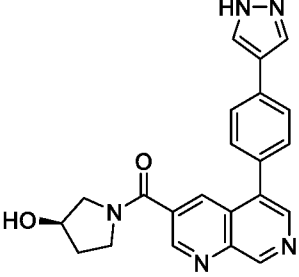
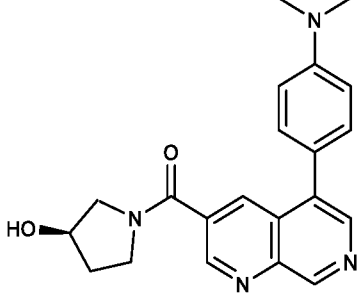
Формула	Название	Шифр
	1-(1-(4-((Метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидпазол-6-ил)- <i>N</i> -фенилазетидин-3-карбоксамид	BCD-CDK8-1-1
	4-(6-Азетидин-1-карбонил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил)бензамид	BCD-CDK8-1-2
	(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-1-3

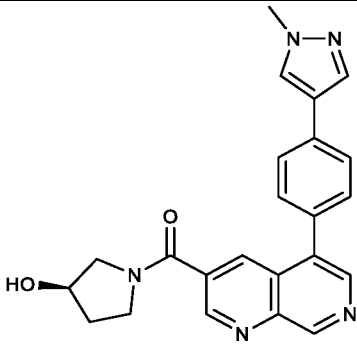
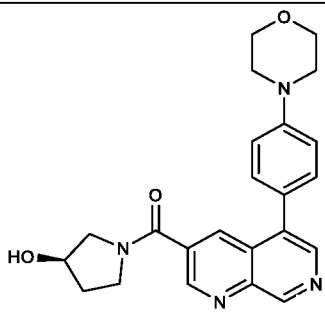
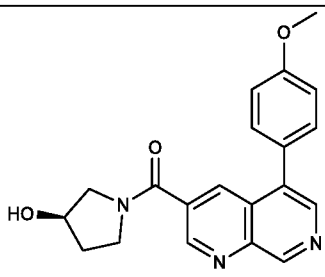
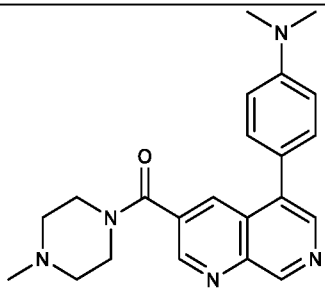
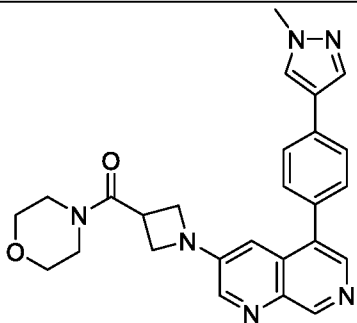
Формула	Название	Шифр
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 1-4
	(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)(азетидин-1-ил)метанон	B CD-CDK8- 1-5
	Метил-4-(6-(3-(фенил карбамоил)азетидин-1-ил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензоат	B CD-CDK8- 1-6E
	4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензойная кислота	B CD-CDK8- 1-6A
	1-(1-(4-Карбамоилфенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)- <i>N</i> -фенилазетидин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 1-6
	Метил-4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензоат	B CD-CDK8- 1-7E

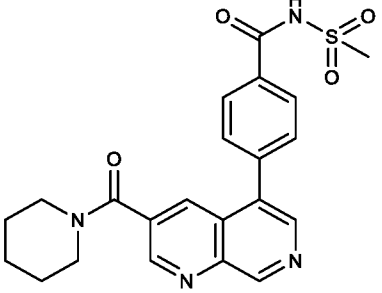
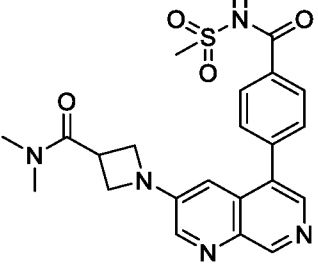
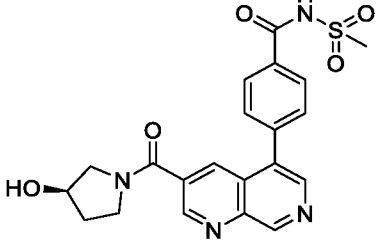
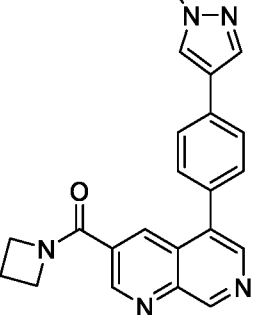
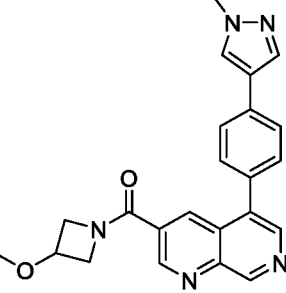
Формула	Название	Шифр
	<p>4-(6-(3-(Фенилкарбамоил)азетидин-1-ил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-1-ил)бензойная кислота</p>	<p>BCD-CDK8- 1-7A</p>
	<p>1-(1-(4-Карбамоилфенил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-N-фенилазетидин-3-карбоксамид</p>	<p>BCD-CDK8- 1-7</p>
	<p>(1-(1-(4-(1H-Пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон</p>	<p>BCD-CDK8- 1-8</p>
	<p>(1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон</p>	<p>BCD-CDK8- 1-9</p>
	<p>Азетидин-1-ил-(1-(4-(диметиламино)фенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метанон</p>	<p>BCD-CDK8- 1-10</p>
	<p>(3-Метоксиазетидин-1-ил)(1-(4-метоксифенил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)метанон</p>	<p>BCD-CDK8- 1-11</p>

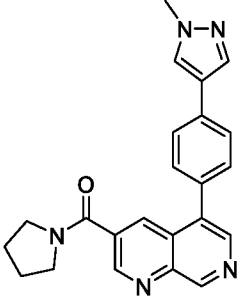
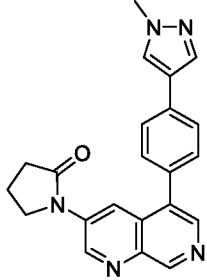
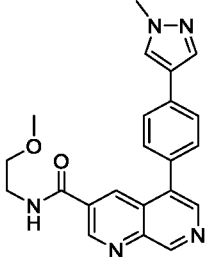
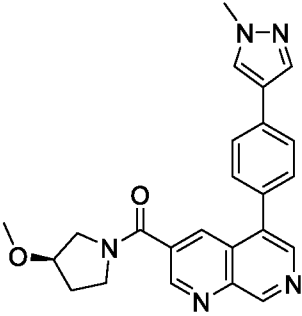
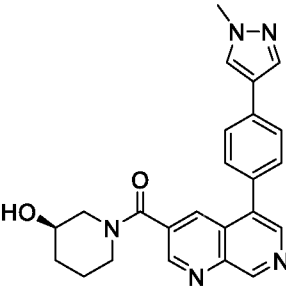
Формула	Название	Шифр
	(1-(1-(4-Метоксифенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино) метанон	B CD-CDK8- 1-12
	(1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино) метанон	B CD-CDK8- 1-13
	(1-(1-(4-(1 <i>H</i> -Пиразол-4-ил)фенил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино) метанон	B CD-CDK8- 1-14
	Метил-4-(6-(азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензоат	B CD-CDK8- 1-15E
	4-(6-(Азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензойная кислота	B CD-CDK8- 1-15A
	4-(6-(Азетидин-1-карбонил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензамид	B CD-CDK8- 1-15

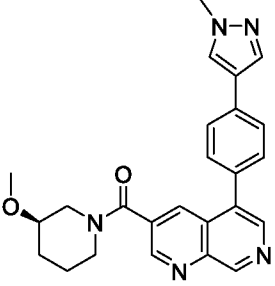
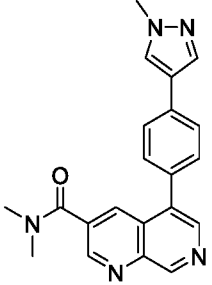
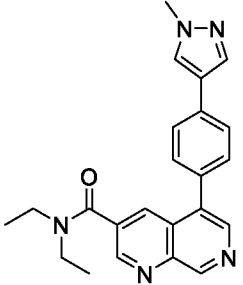
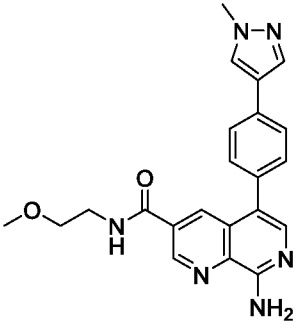
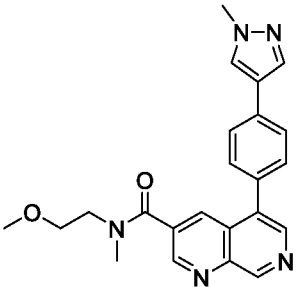
Формула	Название	Шифр
	(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	B CD-CDK8- 1-16
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 1-17
	Азетидин-1-ил(1-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)метанон	B CD-CDK8- 1-18
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 1-19
	(1-(1-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-7-фтор-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>]имидазол-6-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 1-20

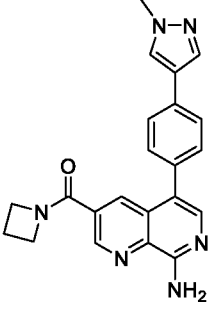
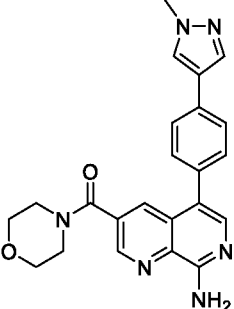
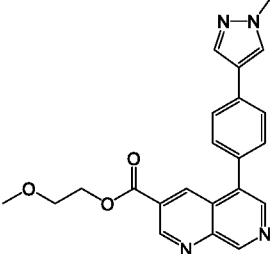
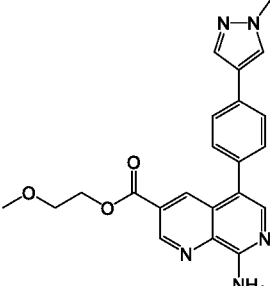
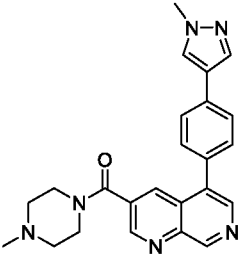
Формула	Название	Шифр
	<p>4-(6-((2-(Хлорометил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фторо-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензамид</p>	<p>BCD-CDK8-1-21A</p>
	<p>4-(6-((2-(Хлорметил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фторо-1<i>H</i>-бензо[<i>d</i>]имидазол-1-ил)бензойная кислота</p>	<p>BCD-CDK8-1-21</p>
	<p>(<i>S</i>)-4-(3-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)-<i>N</i>-(метансульфонил)бензамид</p>	<p>BCD-CDK8-3-1</p>
	<p>(<i>R</i>)-5-(4-(1<i>H</i>-Пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон</p>	<p>BCD-CDK8-3-2</p>
	<p>(<i>R</i>)-5-(4-(диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон</p>	<p>BCD-CDK8-3-3</p>

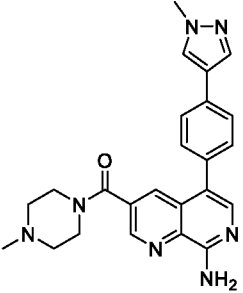
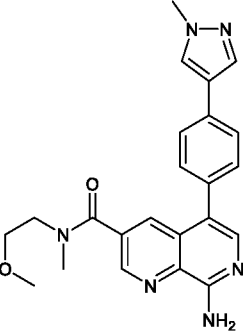
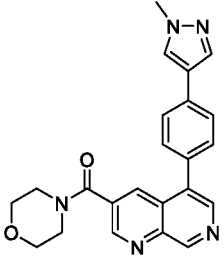
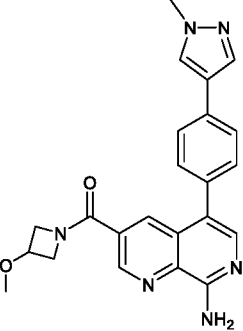
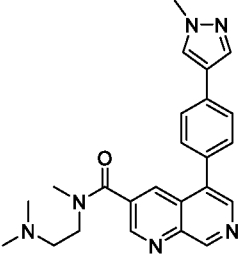
Формула	Название	Шифр
	<p>(<i>R</i>)-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон</p>	<p>BСD-CDK8-3-4</p>
	<p>(<i>R</i>)-(3-Гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-морфолинофенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон</p>	<p>BСD-CDK8-3-5</p>
	<p>(<i>R</i>)-(3-гидроксипирролидин-1-ил)(5-(4-метоксифенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон</p>	<p>BСD-CDK8-3-6</p>
	<p>(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон</p>	<p>BСD-CDK8-3-8</p>
	<p>(1-(5-(4-(1-Метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-ил)(морфолино)метанон</p>	<p>BСD-CDK8-3-9</p>

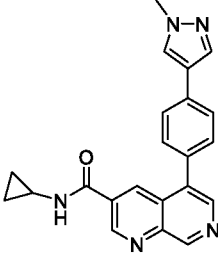
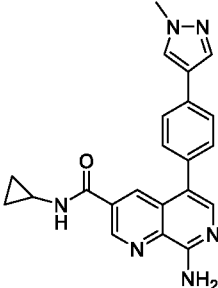
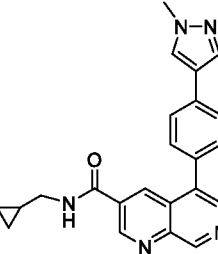
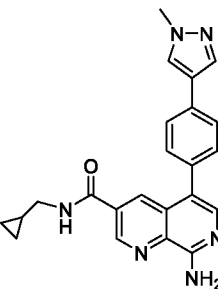
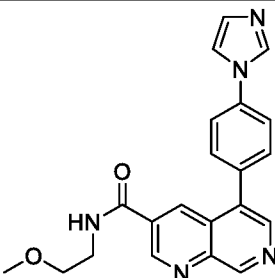
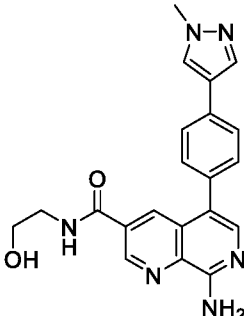
Формула	Название	Шифр
	<i>N</i> -(Метилсульфонил)-4-(3-(пиперидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)бензамид	BCD-CDK8-3-11
	<i>N,N</i> -Диметил-1-(5-(4-((метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)азетидин-3-карбоксамид	BCD-CDK8-3-12
	<i>(R)</i> -4-(3-(3-Гидрокси пирролидин-1-карбонил)-1,7-нафтиридин-5-ил)- <i>N</i> -(метансульфонил)бензамид	BCD-CDK8-3-13
	Азетидин-1-ил-(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил) метанон	BCD-CDK8-3-14
	(3-Метоксиазетидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил) метанон	BCD-CDK8-3-15

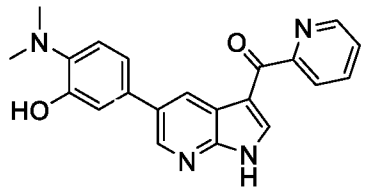
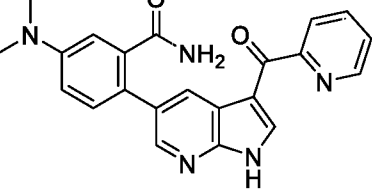
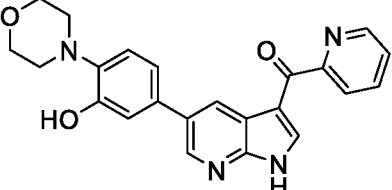
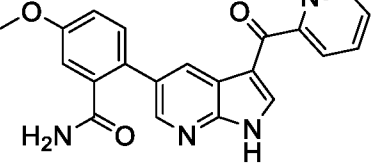
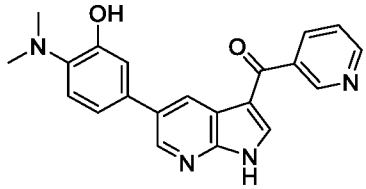
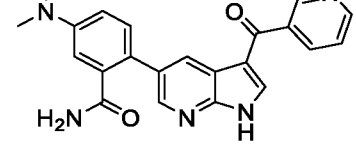
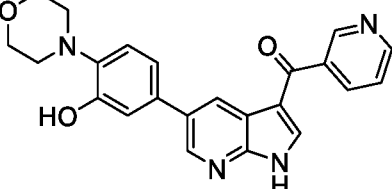
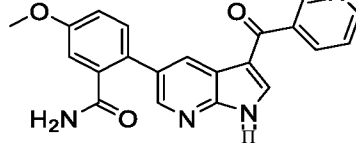
Формула	Название	Шифр
	(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(пирролидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-3-16
	(1-(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)пирролидин-2-он	BCD-CDK8-3-17
	<i>N</i> -(2-Метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	BCD-CDK8-3-18
	<i>(R)</i> -3-(Метоксипирролидин-1-ил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-3-19
	<i>(R)</i> -3-Гидроксипиперидин-1-ил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-3-20

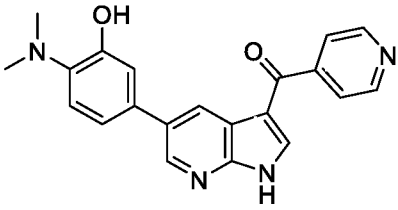
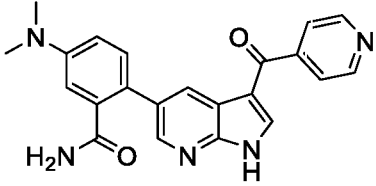
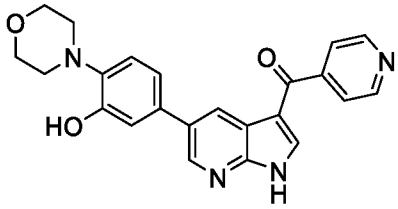
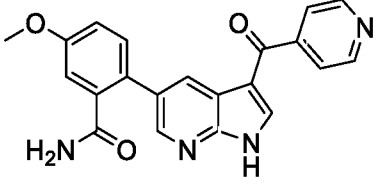
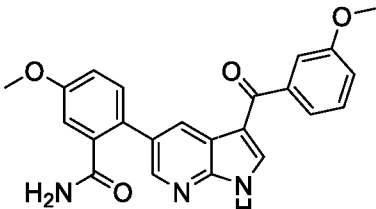
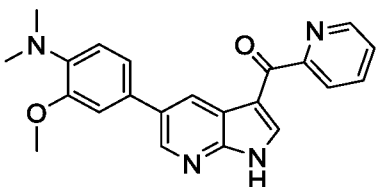
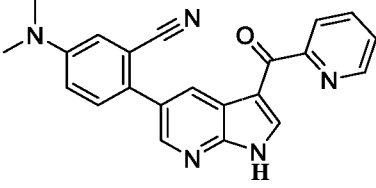
Формула	Название	Шифр
	(R)-3-(Метоксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	B CD-CDK8- 3-21
	<i>N,N</i> -Метил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-22
	<i>N,N</i> -Диэтил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-23
	8-Амино- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-24
	<i>N</i> -(2-Метоксиэтил)- <i>N</i> -метил-5-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-25

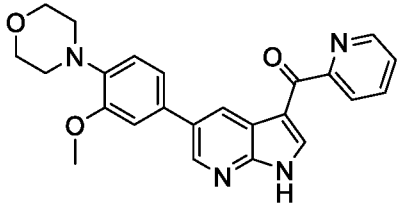
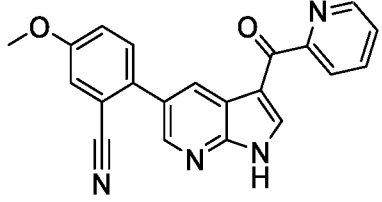
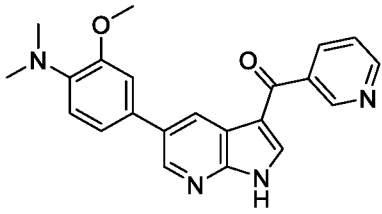
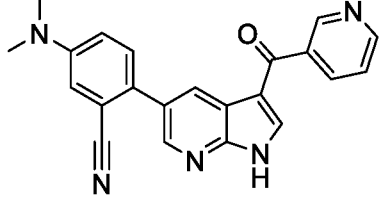
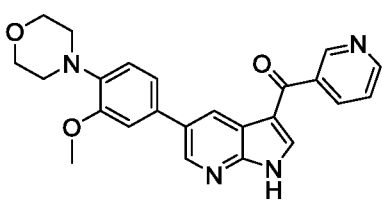
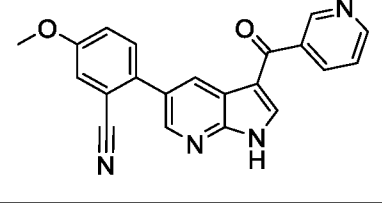
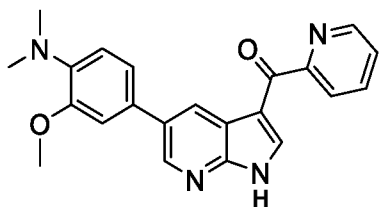
Формула	Название	Шифр
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон	B CD-CDK8- 3-26
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 3-27
	2-Метоксиэтил-5-[4-(метил-1- <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил]-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат	B CD-CDK8- 3-28
	2-Метоксиэтил-8-амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат	B CD-CDK8- 3-29
	(4-Метилпиперазин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон	B CD-CDK8- 3-30

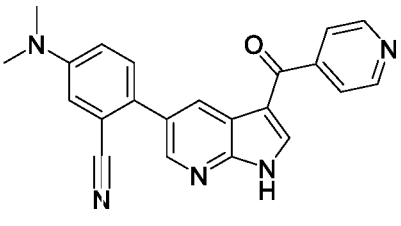
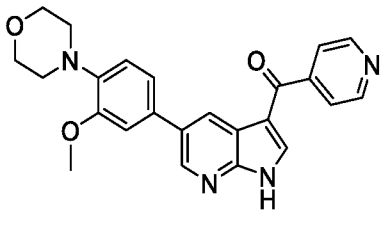
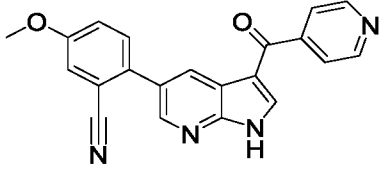
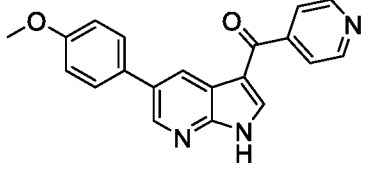
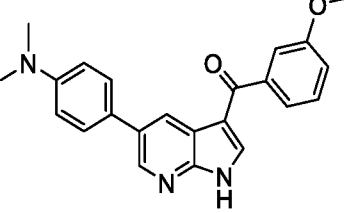
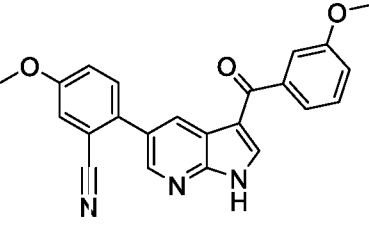
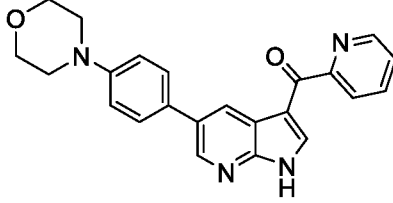
Формула	Название	Шифр
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон	B CD-CDK8- 3-31
	8-Амино- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)- <i>N</i> -метил-(5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-32
	(5-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон	B CD-CDK8- 3-33
	(8-Амино-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(3-метоксиазетидин)метанон	B CD-CDK8- 3-34
	<i>N</i> -(2-(Диметиламино)этил)- <i>N</i> -метил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-35

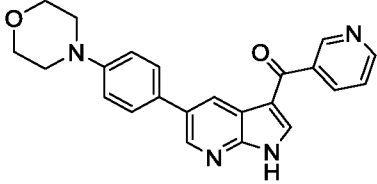
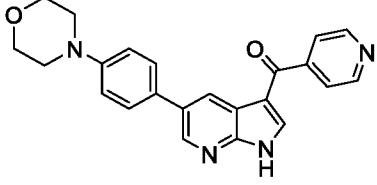
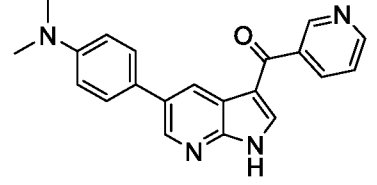
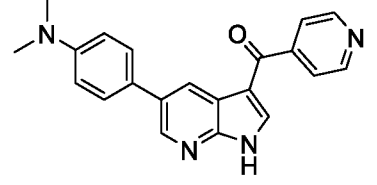
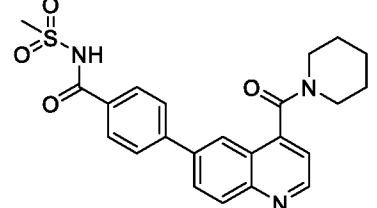
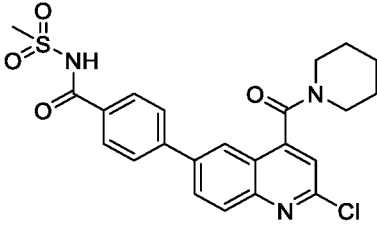
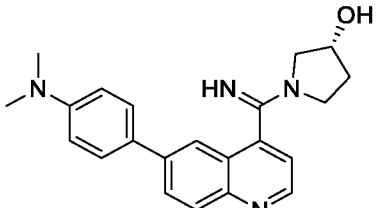
Формула	Название	Шифр
	<i>N</i> -Циклопропил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-37
	8-Амино- <i>N</i> -циклопропил-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-38
	<i>N</i> -(Циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-39
	8-Амино- <i>N</i> -(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид	B CD-CDK8- 3-40
	5-(4(1 <i>H</i> -Имидазол-1-ил)фенил)- <i>N</i> -(2-метоксиэтил)-1,7-нафтиридин-3-ил)карбоксамид	B CD-CDK8- 3-41
	8-Амино- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)-5-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбамид	B CD-CDK8- 3-42

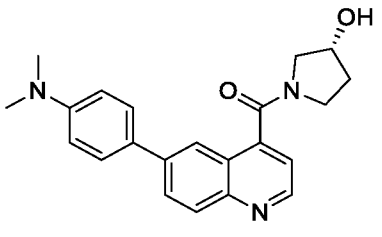
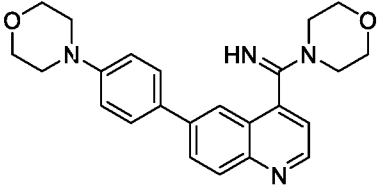
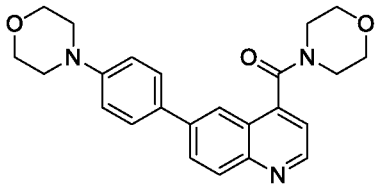
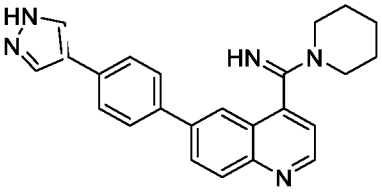
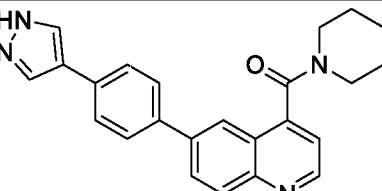
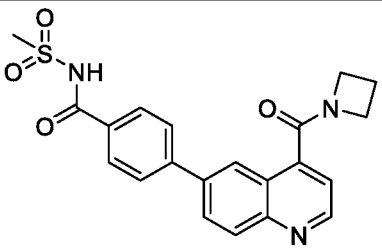
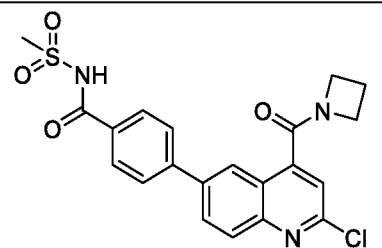
Формула	Название	Шифр
	(5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-2-ил)метанон	B CD-CDK8-4-1
	5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	B CD-CDK8-4-2
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-2-ил)метанон	B CD-CDK8-4-3
	5-Метокси-2-(3-пиколиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	B CD-CDK8-4-4
	5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	B CD-CDK8-4-5
	5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	B CD-CDK8-4-6
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	B CD-CDK8-4-7
	5-Метокси-2-(3-никотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	B CD-CDK8-4-8

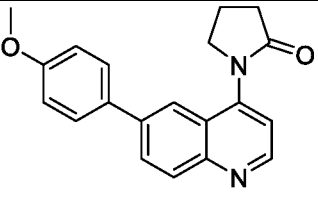
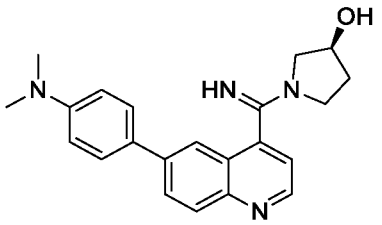
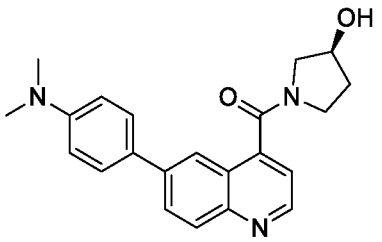
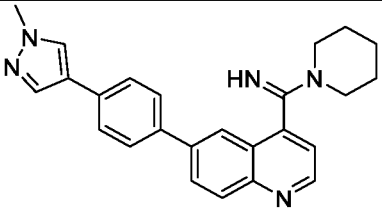
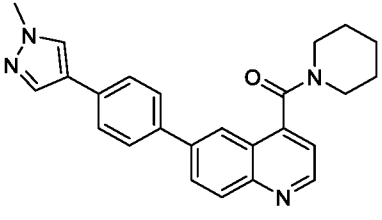
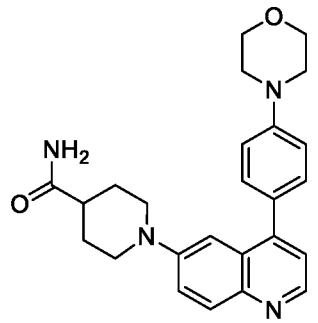
Формула	Название	Шифр
	(5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	BCD-CDK8-4-9
	5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	BCD-CDK8-4-10
	(5-(3-Гидрокси-4-морфолинофенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	BCD-CDK8-4-11
	2-(3-Изоникотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-5-метоксибензамид	BCD-CDK8-4-12
	5-Метокси-2-(3-(3-метоксибензоил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензамид	BCD-CDK8-4-13
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	BCD-CDK8-4-21
	5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	BCD-CDK8-4-22

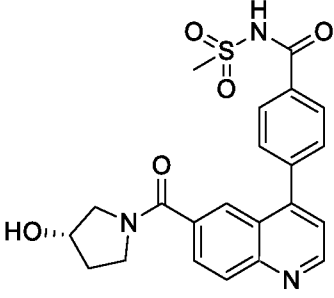
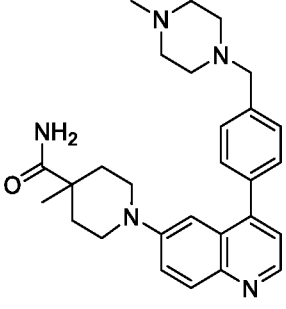
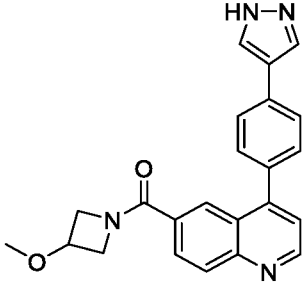
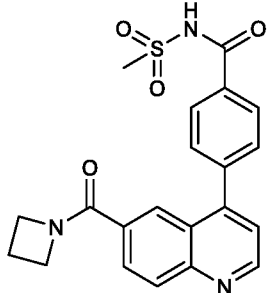
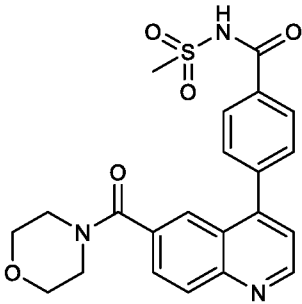
Формула	Название	Шифр
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-2-ил)метанон	BCD-CDK8-4-23
	5-Метокси-2-(3-пиколиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	BCD-CDK8-4-24
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-4-25
	5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	BCD-CDK8-4-26
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-4-27
	5-Метокси-2-(3-никотиноил-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	BCD-CDK8-4-28
	(5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин -2-ил)метанон	BCD-CDK8-4-29

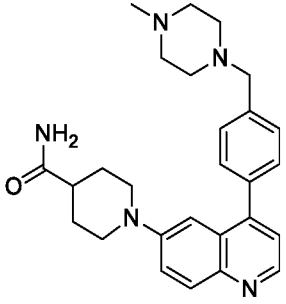
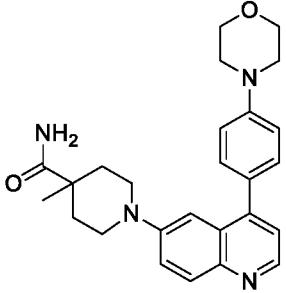
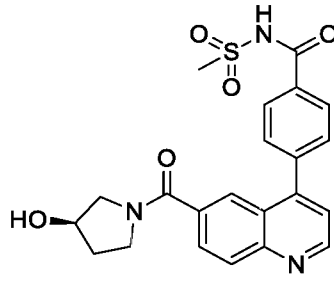
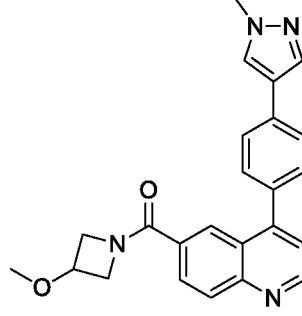
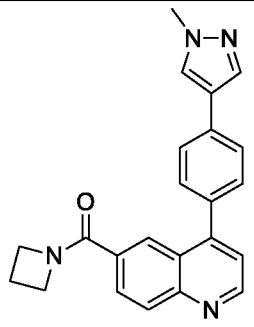
Формула	Название	Шифр
	5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	B CD-CDK8- 4-30
	(5-(3-Метокси-4-морфолинофенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	B CD-CDK8- 4-31
	2-(3-Изоникотиноил-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)-5-метоксибензонитрил	B CD-CDK8- 4-32
	(5-(4-метоксифенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-4-ил)метанон	B CD-CDK8- 4-33
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(3-метоксифенил)метанон	B CD-CDK8- 4-34
	5-Метокси-2-(3-(3-метоксибензоил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-5-ил)бензонитрил	B CD-CDK8- 4-35
	(5-(4-Морфолинофенил)-1H-пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил)(пиридин-2-ил)метанон	B CD-CDK8- 4-36

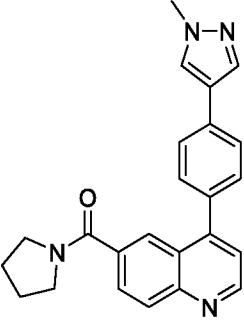
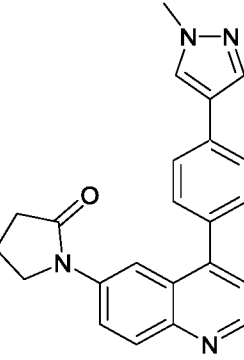
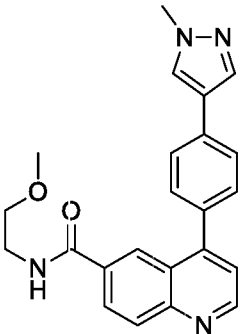
Формула	Название	Шифр
	(5-(4-Морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-4-37
	(5-(4-Морфолинофенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-4-ил)метанон	BCD-CDK8-4-38
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-3-ил)метанон	BCD-CDK8-4-39
	(5-(4-(Диметиламино)фенил)-1 <i>H</i> -пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-3-ил) (пиридин-4-ил)метанон	BCD-CDK8-4-40
	<i>N</i> -(Метилсульфонил)-4-(4-(пиперидин-1-карбонил) хинолин-6-ил)бензамид	BCD-CDK8-5-1
	4-(4-(Пиперидин-1-карбонил)-2-хлорхинолин-6-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил) бензамид	BCD-CDK8-5-1Cl
	<i>(R)</i> -1-((6-(4-(Диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)(имино)метил) пирролидин -3-ол	BCD-CDK8-5-2i

Формула	Название	Шифр
	(R)-6-(4-(Диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-5-2
	Морфолино(6-(4-морфолинофенил)хинолин-4-ил)метанимин	BCD-CDK8-5-3i
	Морфолино(6-(4-морфолинофенил)хинолин-4-ил)метанон	BCD-CDK8-5-3
	(6-(4-(1H-Пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанимин	BCD-CDK8-5-4i
	(6-(4-(1H-Пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-5-4
	4-(4-(Азетидин-1-карбонил)хинолин-6-ил)-N-(метилсульфонил)бензамид	BCD-CDK8-5-5
	4-(4-(Азетидин-1-карбонил)-2-хлорхинолин-6-ил)-N-(метилсульфонил)бензамид	BCD-CDK8-5-5Cl

Формула	Название	Шифр
	1-(6-(4-Метоксифенил)хинолин-4-ил)пирролидин-2-он	BCD-CDK8-5-6
	<i>(S)</i> -1-((6-(4-(диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)(имино)метил)пирролидин-3-ол	BCD-CDK8-5-7i
	<i>(S)</i> -(6-(4-(Диметиламино)фенил)хинолин-4-ил)(3-гидроксипирролидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-5-7
	(6-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанимин	BCD-CDK8-5-8i
	(6-(4-(1-Метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-4-ил)(пиперидин-1-ил)метанон	BCD-CDK8-5-8
	1-(4-(4-Морфолинофенил)хинолин-6-ил)пиперидин-4-карбоксамид	BCD-CDK8-6-1

Формула	Название	Шифр
	<p>(S)-4-(6-(3- Гидроксипирролидин-1- карбонил)хинолин-4-ил)-N- (метилсульфонил)бензамид</p>	<p>BСD-CDK8- 6-2</p>
	<p>4-Метил-1-(4-(4-((4- метилпиперазин-1-ил) метил)фенил)хинолин-6-ил) пиперидин-4-карбоксамид</p>	<p>BСD-CDK8- 6-3</p>
	<p>(4-(4-(1H-Пиразол-4-ил) фенил)хинолин-6-ил)(3- метоксиазетидин-1-ил) метанон</p>	<p>BСD-CDK8- 6-4</p>
	<p>4-(6-(Азетидин-1- карбонил)хинолин-4-ил)-N- (метилсульфонил)бензамид</p>	<p>BСD-CDK8- 6-5</p>
	<p>N-(Метилсульфонил)-4-(6- (морфолин-4-карбонил) хинолин-4-ил)бензамид</p>	<p>BСD-CDK8- 6-6</p>

Формула	Название	Шифр
	1-(4-(4-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)хинолин-6-ил)пиперидин-4-карбоксамид	BСD-CDK8-6-7
	4-Метил-1-(4-(4-морфолинофенил)хинолин-6-ил)пиперидин-4-карбоксамид	BСD-CDK8-6-8
	<i>(R)</i> -4-(6-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)хинолин-4-ил)- <i>N</i> -(метилсульфонил)бензамид	BСD-CDK8-6-9
	(3-Метоксиазетидин-1-ил)(4-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил)метанон	BСD-CDK8-6-10
	Азетидин-1-ил(4-(4-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил)метанон	BСD-CDK8-6-11

Формула	Название	Шифр
	<p>(4-(4-(1-Метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил) (пирролидин-1-ил)метанон</p>	<p>BСD-CDK8- 6-12</p>
	<p>1-(4-(4-(1-Метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-ил) пирролидин-2-он</p>	<p>BСD-CDK8- 6-13</p>
	<p><i>N</i>-(2-Метоксиэтил)-4-(4-(1-метил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)фенил)хинолин-6-карбоксамид</p>	<p>BСD-CDK8- 6-14</p>

Соединения и процессы по настоящему изобретению будут лучше поняты в совокупности со следующими схемами синтеза, которые демонстрируют способы, с помощью которых могут быть получены соединения по настоящему изобретению. Исходные продукты могут быть получены из коммерческих источников или получены с помощью общепринятых способов из уровня техники, известных среднему специалисту. Среднему специалисту будет также очевидно, что стадии выборочного введения защиты и снятия защиты, так же как порядок проведения указанных стадий, могут быть осуществлены в различной очередности, в зависимости от природы заместителей, для успешного завершения синтеза, представленного ниже.

Сокращения, используемые в настоящем описании, включая приведенные в иллюстративных схемах и последующих примерах хорошо известны среднему специалисту. Некоторые из сокращений используют как следующие:

диметилсульфоксид - ДМСО

(±)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-динафталин - BINAP

4-метилбензолсульфокислота - PTSA

4-диметиламинопиридин - DMAP

N-(3-диметиламинопропил)-*N*'-этилкарбодиимид гидрохлорид - EDC·HCl

1-гидроксibenзотриазол гидрат - HOBT

диизопропилэтиламин - DIPEA

N,N-диметилформаид - ДМФА

тетраakis (трифенилфосфин)палладий (0) - Pd(PPh₃)₄

тетрагидрофуран - ТГФ

2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил - XPhos

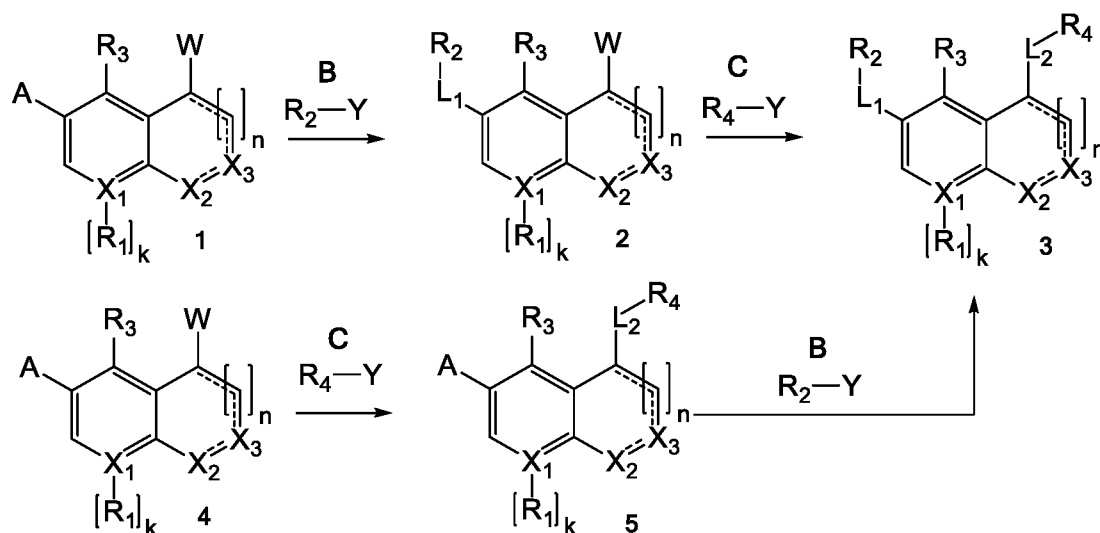
метил-*трет*-бутиловый эфир - МТБЭ

дифенилфосфорил азид - DPPA

2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид - SEMCl.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 1.

Схема 1.



где X_2, X_3 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, N, NH$;

X_1 каждый независимо представляет собой C, CH, N ;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_6)_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-NH-$, $-C(=NR_{10})-$;

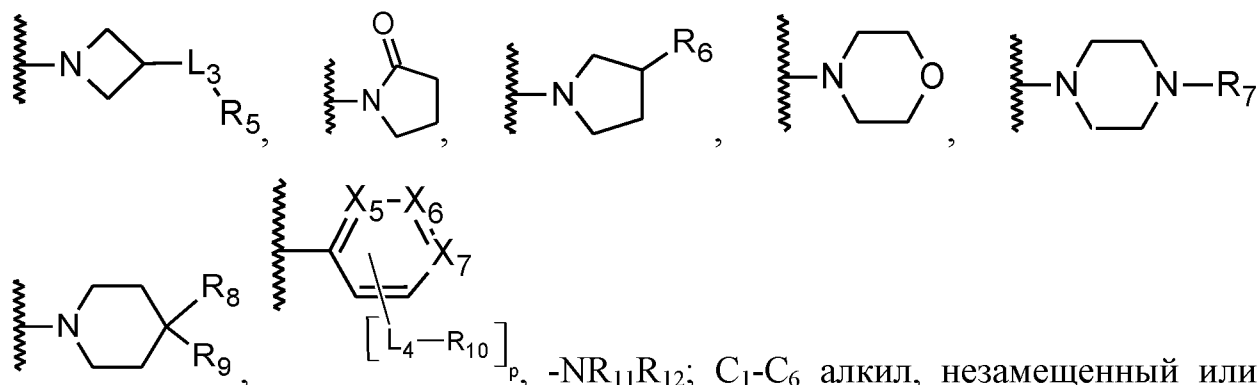
n представляет собой 0, 1;

k представляет собой 0, 1;

m представляет собой 1, 2;

R_1, R_3 каждый независимо представляет собой H, Hal , циано, C_1-C_6 алкил;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$-NR_{11}R_{12}$; C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, x_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N ;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкилокси; C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$;

R_6 каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, C_1-C_6 алкилокси;

R_7 каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

R_8, R_9 каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-C(O)-NR_2iR_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, C_1-C_6 алкила;

R_{10} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, C_1-C_6 алкила, гидрокси, циано, C_1-C_6 алкилокси, C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкила, $-NR_2iR_{24}$; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенный или замещенный одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкил;

R_{11}, R_{12} каждый независимо представляет собой H, гидрокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил;

R_{14} каждый независимо представляет собой Hal, $-C(O)NR_{i7}R_{i8}$;

$R_{15}, R_{16}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

R_{17} , R_{18} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси;

R_{19} , R_{20} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

Y каждый независимо представляет собой H, Hal, NH_2 , OH, $-B(OH)_2$, $-CON(Me)-OMe$, $-C(O)C_1$;

A, W представляет собой H, Hal, CN, $-C(O)OH$, $-C(O)C_1$.

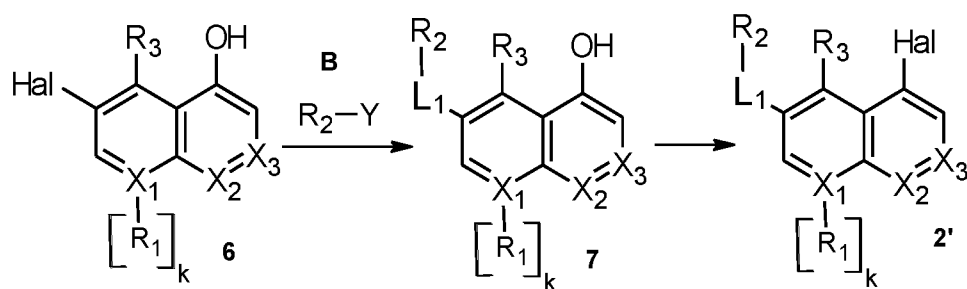
В случае, когда в исходных реагентах, промежуточных соединениях присутствуют группы OH, NH, они могут быть защищены (2-(триметилсилил)этокси)метилацетальной, триалкилсилильной или алкил (диарил)силильной защитными группами.

Взаимодействие между соединением 1 и соединением B с образованием соединения 2 может быть осуществлено по реакциям: Сузуки между арилгалогенидом 1 и арилбороновой кислотой B в присутствии палладиевого катализатора и основания ($A = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 1 и амином B в присутствии палладиевого катализатора и основания ($A = Hal$, $Y = H$); между карбоновой кислотой 1 и амином B по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ($A = COOH$, $Y = H$); между хлорангидридом карбоновой кислоты 1 и амином B по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ($A = C(O)C_1$, $Y = H$). Синтез соединения 3 из соединения 2 и соединения C может быть осуществлён с помощью реакций: Сузуки между арилгалогенидом 2 и арилбороновой кислотой C в присутствии палладиевого катализатора и основания ($W = Hal$, $Y = -B(OH)_2$); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом 2 и амином C в присутствии палладиевого катализатора и основания ($W = Hal$, $Y = H$); между карбоновой кислотой 2 и амином C по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ($W = COOH$, $Y = H$); между хлорангидридом карбоновой кислоты 2 и амином C по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ($W = C(O)C_1$, $Y = H$); между карбонитрилом 2 и амином C по

методологии получения амидинов с использованием магнийорганических реагентов ($W = CN, Y = H$). Синтез соединения **5** из соединения **4** и соединения **С** может быть осуществлён с помощью реакций: Сузуки между арилгалогенидом **4** и арилбороновой кислотой **С** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($W = Hal, Y = -B(OH)_2$); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом **4** и амином **С** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($W = Hal, Y = H$); между карбоновой кислотой **4** и амином **С** по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ($W = COOH, Y = H$); между хлорангидридом карбоновой кислоты **4** и амином **С** по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ($W = C(O)C_1, Y = H$); между карбонитрилом **4** и амином **С** по методологии получения амидинов с использованием магнийорганических реагентов ($W = CN, Y = H$); между соединением **4** и хлорангидридом **С** по реакции ацилирования ($W = H, Y = C(O)C_1$); между арилгалогенидом **4** и амидом Вайнреба **С** по реакции Гриньяра ($W = Hal, Y = C(O)N(Me)-OMe$). Взаимодействие между соединением **5** и соединением **В** с образованием соединения **3** может быть осуществлено по реакциям: Сузуки между арилгалогенидом **5** и арилбороновой кислотой **В** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($A = Hal, Y = -B(OH)_2$); Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом **5** и амином **В** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($A = Hal, Y = H$); между карбоновой кислотой **5** и амином **В** по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида ($A = COOH, Y = H$); между хлорангидридом карбоновой кислоты **5** и амином **В** по методологии получения амидной связи в присутствии основания, такого как триалкиламин ($A = C(O)C_1, Y = H$).

Соединение **2'** является вариантом соединения **2**, где **W** представляет собой галоген, $n = 1$, и может быть получено согласно схеме 2.

Схема 2.

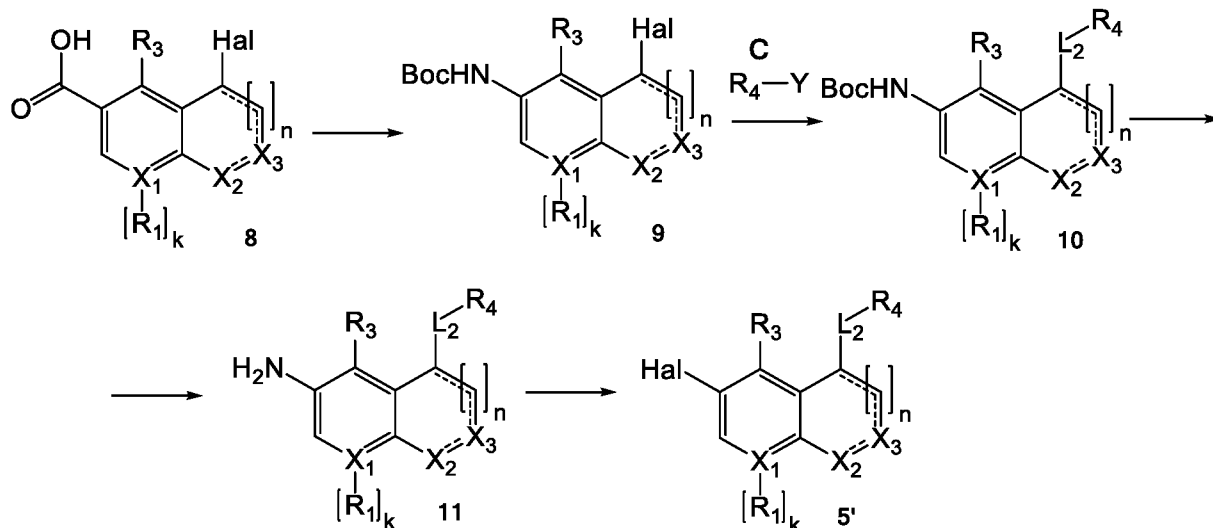


где $X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, L_1, k, Hal, Y$ имеют вышеуказанные значения .

Взаимодействие между соединением **6** и соединением **B** с образованием соединения **7** может быть осуществлено аналогичным образом в соответствии со способами , описанными выше и используемыми для получения соединения **2** из соединения **1** и соединения **B**. Соединение **2'** может быть получено взаимодействием соединения **7** с галогенидом или оксигалогенидом фосфора , таким как $POCl_3, PBr_3$.

Соединение **5'** является вариантом соединения **5**, где **A** представляет собой галоген , и может быть получено из соединения **8** согласно схеме 3.

Схема 3.



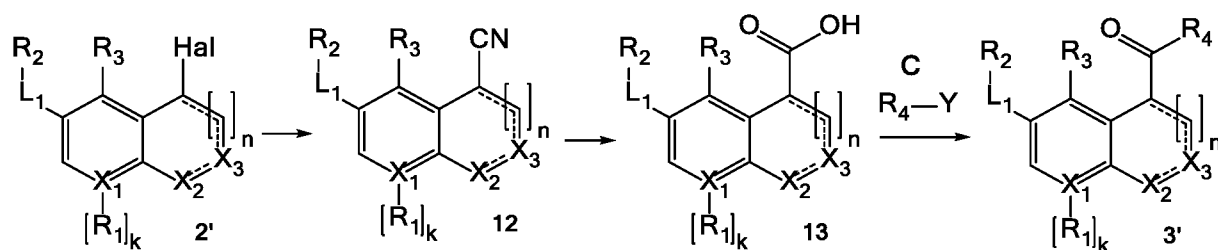
где $X_1, X_2, X_3, R_1, R_3, R_4, L_2, n, k, Hal, Y$ имеют вышеуказанные значения .

Соединение **9** может быть получено взаимодействием **8** с дифенилфосфорилазидом в трет -бутанол& при нагревании . Синтез соединения **10** из соединения **9** и соединения **C** может быть осуществлён с помощью реакций : Сузуки между арилгалогенидом **9** и арилбороновой кислотой **C** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($Y = -$

$B(OH)_2$); Бухвальда -Хартвига между арилгалогенидом **9** и амином **C** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($Y = H$). Соединение **11** может быть получено при взаимодействии соединения **10** с сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусная кислота. Соединение **5'** может быть получено из соединения **11** по реакции диазотирования с нитритом натрия и последующей заменой диазониевой группы на галоген по реакции с соответствующим галогенидом металла, таким как йодид калия.

Соединение **3'** является вариантом соединения **3**, где L_2 представляет собой $-C(O)-$, и соединение **2'** может быть превращено в соединение **3'** согласно схеме 4.

Схема 4.

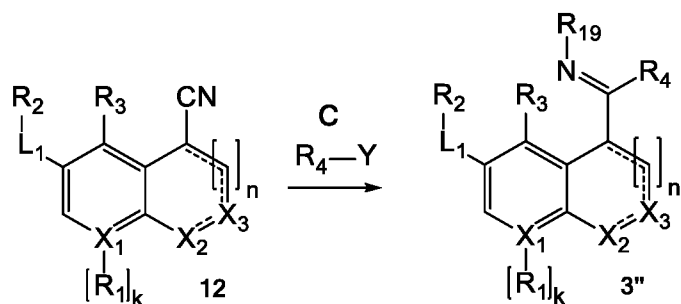


где $X_1, X_2, X_3, Ri, R_2, R_3, R_4, Li, n, k, Hal, Y$ имеют вышеуказанные значения.

Соединение **12** может быть получено из соединения **2'** по реакции цианирования в присутствии цианида цинка и палладиевого катализатора. Соединение **12** может быть гидролизовано до соединения **13** при действии водно-спиртового раствора щёлочи при нагревании. Соединение **3'** может быть получено в результате реакции между карбоновой кислотой **13** и амином **C** по методологии получения амидной связи с участием карбодиимида.

Соединение **3''** является вариантом соединения **3**, где L_2 представляет собой $-C(N=Ri_9)-$, и соединение **12** может быть превращено в соединение **3''** согласно схеме 5.

Схема 5.

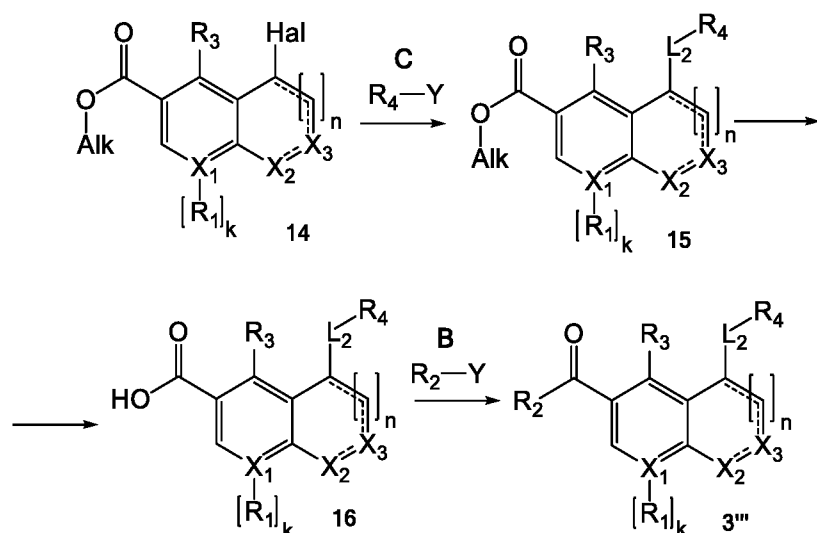


где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{19} , L_1 , n , k , Y имеют вышеуказанные значения .

Образование амидаина **3''** может происходить в результате реакции нитрила **12** и амина **C** в присутствии магний органических реагентов .

Соединение **3'''** является вариантом соединения **3**, где L_1 представляет собой $-C(O)-$, и соединение **14** может быть превращено в соединение **3'''** согласно схеме б.

Схема б.

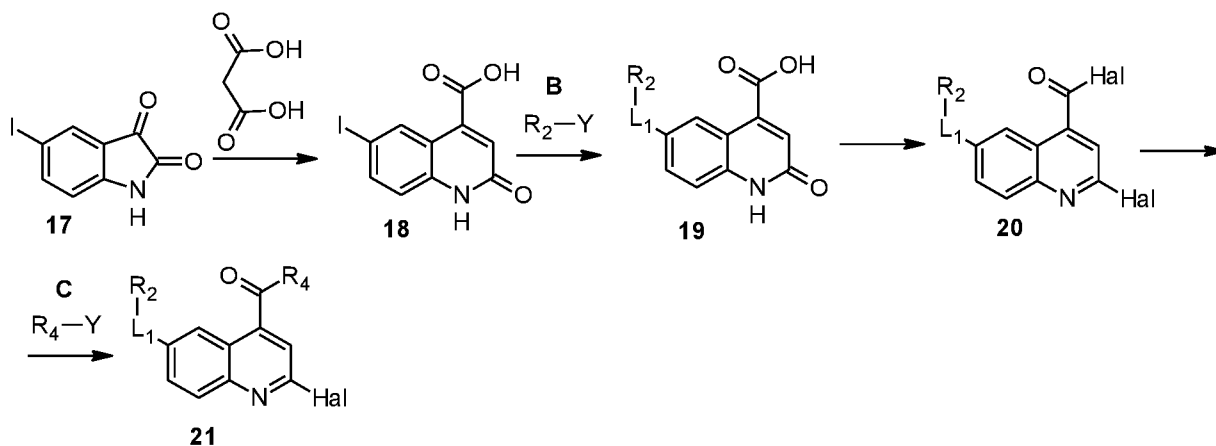


где X_1 , X_2 , X_3 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , L_2 , n , k , Y , Hal имеют вышеуказанные значения .

Соединение **15** может быть получено из соединения **14** аналогичным образом в соответствии со способами , описанными выше и используемыми для получения соединения **10** из соединения **9** и соединения **C**. Соединение **16** может быть синтезировано гидролизом соединения **15** водно-спиртовым раствором щёлочи . Реакция между соединением **16** и соединением **B** с образованием **3'''** может быть осуществлена в присутствии карбодиимида и основания .

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 7.

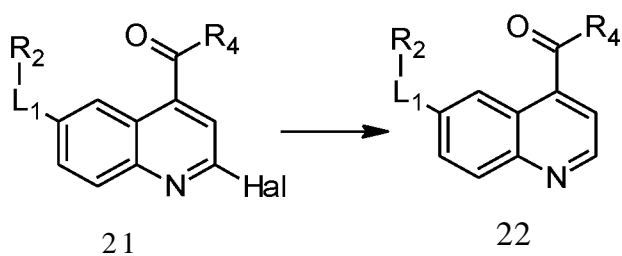
Схема 7.



где R_2 , R_4 , L_1 , Y , Hal имеют вышеуказанные значения.

Соединение **18** может быть получено при взаимодействии соединения **17** с малоновой кислотой при нагревании. Соединение **19** может быть получено по реакциям Сузуки между арилгалогенидом **18** и арилбороновой кислотой **B** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($Y = -B(OH)_2$) или Бухвальда-Хартвига между арилгалогенидом **18** и амином **B** в присутствии палладиевого катализатора и основания ($Y = H$). Соединение **20** может быть получено при взаимодействии с водоотнимающим галогенирующим агентом, таким как тионилхлорид. Соединение **21** может быть получено при взаимодействии соединения **20** с амином **C**.

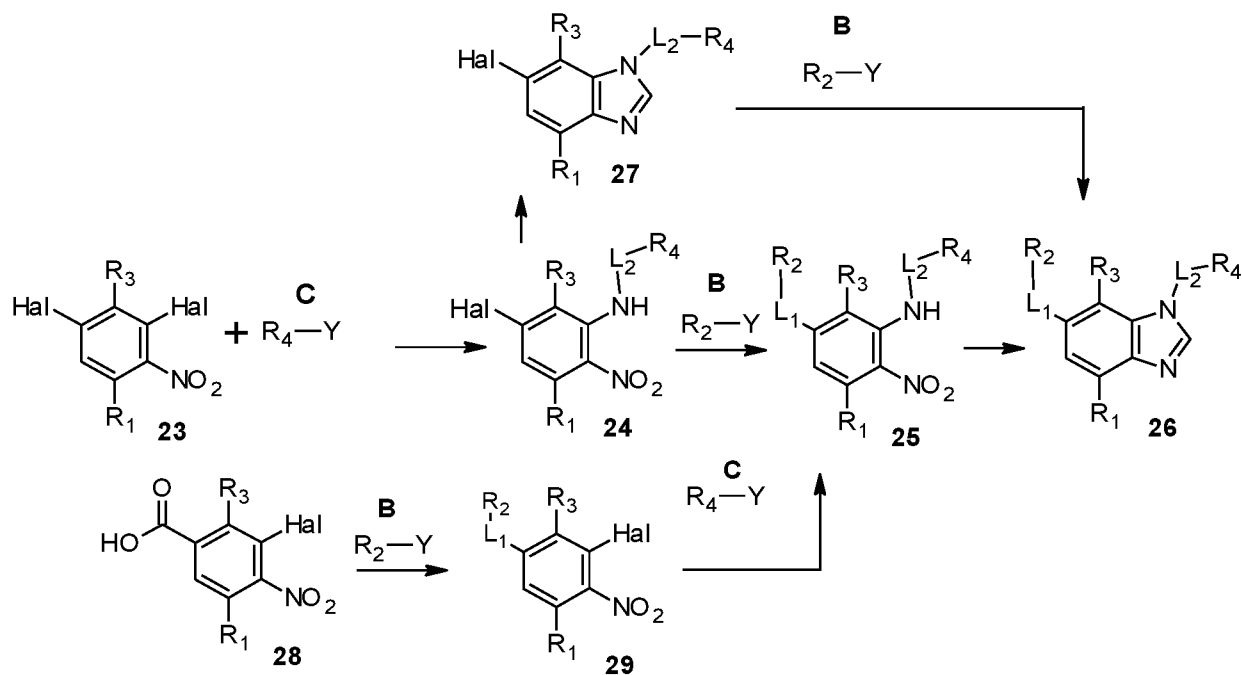
Данный способ получения может дополнительно включать стадию превращения соединения **21** в соединение **22** в присутствии триалкиламина, Pd/C в атмосфере водорода.



где R_2 , R_4 , L_1 , Hal имеют вышеуказанные значения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 8.

Схема 8.



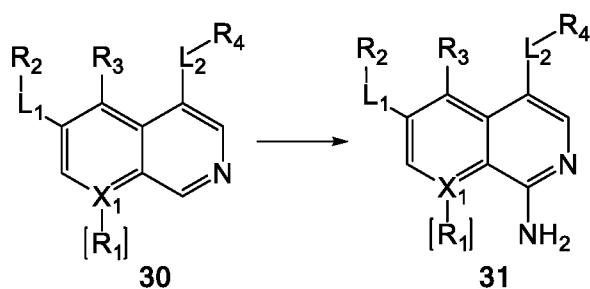
где R₁, R₂, R₃, R₄, Li, L₂, Y, Hal имеют вышеуказанные значения .

Взаимодействие соединения 23 с амином С может быть осуществлено в присутствии основания , такого как трет -бутилат калия или диизопропилэтиламина в ДМСО , с получением соединения 24. Соединение 24 может быть превращено в соединение 25 взаимодействием с соединением В в присутствии катализатора , такого как комплексное соединение палладия с фосфорорганическими лигандами . Соединение 26 может быть получено из соединения 25 в результате реакции восстановления водородом на Pd/C с последующей циклизацией под действием триалкилортоэфира муравьиной кислоты с кислым катализом . Взаимодействие замещенной нитробензойной кислоты 28 с соединением В может быть проведено в присутствии нуклеофильного основания , такого как триалкиламин , и карбодиимида с получением соединения 29. Взаимодействие соединения 29 и амина С с получением соединения 25 осуществляют аналогичным образом в соответствии со способами , описанными выше и используемыми для получения соединения 24 из соединения 23 и соединения С . Превращение

соединения **24** в соединение **27** может быть осуществлено аналогичным образом в соответствии со способами, описанными выше и используемыми для получения соединения **26** из соединения **25**. Соединение **27** может быть превращено в соединение **26** аналогичным образом в соответствии со способами, используемыми для получения соединения **25** из соединения **24**.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно схеме 9.

Схема 9.



Соединение **30** может быть превращено в соединение **31** по реакции с окислителем, таким как *m*-хлорпербензойная кислота или перекись водорода с получением TV-оксида, последующим взаимодействием образовавшегося TV-оксида с галогенангидридом сульфокислоты, таким как бензолсульфохлорид или тозилхлорид, и последующей реакцией с амином, таким как этаноламин или изопропиламин.

В случае, когда в исходных реагентах, промежуточных соединениях присутствуют группы OH, NH, они могут быть защищены (2-(триметилсилил)этокси)метилацетальной, триалкилсилильной или алкил (диарил)силильной защитными группами. Снятие защитной группы может быть осуществлено на финальных стадиях синтеза сильной кислотой, такой как HCl или трифторуксусной кислотой.

В случае, когда в конечных структурах радикалы R₂, R₄ содержат эфирную группу -COOCi-Cбалкил, то данная эфирная группа может быть превращена в группу -COOH при взаимодействии с сильными основаниями, такими как гидроксид лития, натрия или калия, с последующей обработкой кислотой, такой как соляная или лимонная. Далее такая группа -COOH может

быть превращена в функциональную группу $-C(=O)NH_2$ по реакции с хлоридом аммония в присутствии карбодиимида ; или может быть превращена в функциональную группу $-C(=O)-NH-C_1-C_6$ алкил по реакции с $Ci-C_6$ алкил $-NH_2$. В случае , когда в конечных структурах радикалы R_2, R_4 содержат функциональную группу CN, она может быть гидролизована в функциональную группу $-C(=O)NH_2$. NH-группа в гетероциклическом фрагменте , например , в пиразоле , может быть превращена в N-Ci-C₆ алкильную группу с помощью алкилирующих реагентов , таких как метил йодид , этил бромид , изопропил йодид , в присутствии основания , такого как гидрида натрия .Группа $-OCi-C_6$ алкил может быть превращена в OH-группу в результате реакции с $AlCl_3$ при нагревании . Азетиновый цикл может быть раскрыт под действием галогеноводородной кислоты , такой как соляная кислота , с образованием продукта присоединения галогеноводорода . Промежуточные соединения необязательно могут быть получены и выделены в виде солей кислот , например , гидрохлорид , трифторацетат и другие , или с основаниями , например , натриевая , калиевая , аммониевая триалкиламмониевая и другие соли .

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта , заключающемуся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением , описанным в настоящем документе .

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции , содержащей терапевтически эффективное количество соединения , описанного в настоящем документе , или его фармацевтически приемлемую соль , сольват , и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов . В еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания , или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19. В

еще одном варианте изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, где заболевание, или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологического или гематоонкологического заболевания. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению предназначена для профилактики или лечения колоректального рака, меланомы, метастатической меланомы, рака молочной железы, трижды негативного рака молочной железы (ТНPMЖ), рака предстательной железы, метастатического рака яичника, метастатического рака желудка, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака поджелудочной железы (РПЖЖ).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению содержит, например, от приблизительно 10% до приблизительно 100% активных ингредиентов, предпочтительно от приблизительно 20% до приблизительно 60% активных ингредиентов. Подразумевается, что содержание активного ингредиента или ингредиентов в индивидуальной дозе каждой лекарственной формы не обязательно составляет эффективное количество, поскольку необходимое эффективное количество может достигаться при введении нескольких стандартных лекарственных форм.

Типичную композицию получают посредством смешивания соединения по настоящему изобретению и носителя, разбавителя, или эксципиента. Подходящие носители, разбавители и эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области и включают такие вещества, как углеводы, воска, водорастворимые и/или набухающие полимеры, гидрофильные или гидрофобные вещества, желатин, масла, растворители, воду и подобное. Конкретный используемый носитель, разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которой применяют соединение по настоящему изобретению. Растворители в общем случае выбирают на основании

растворителей , признанных специалистами в данной области техники безопасными для введения млекопитающему . В общем случае безопасные растворители представляют собой нетоксичные водные растворители , такие как вода и другие нетоксичные растворители , которые растворимы в воде или смешиваются с водой . Подходящие водные растворители включают воду , этанол , пропиленгликоль , полиэтил энгликоли (например , PEG400, PEG300) и т.д. и их смеси . Композиции также могут включать один или более буферов , стабилизирующих агентов , поверхностно -активных веществ , увлажняющих агентов , смазывающих агентов , эмульгаторов , суспендирующих агентов , консервантов , антиокислителей , матирующих агентов , скользящих веществ , технологических добавок , красителей , подсластителей , отдушек , ароматизаторов и других известных добавок для получения хорошего внешнего вида лекарственного средства или чтобы способствовать изготовлению фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства) .

Фармацевтические композиции также могут включать соли , сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению , или стабилизированную форму соединения (например , комплекс с производным циклодекстрина или другим известным агентом комплексообразования) .

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению , как правило , пригодны для перорального введения . Пероральный приём лекарственных средств — приём лекарства через рот (лат .*per os, oris*), путём проглатывания лекарства . Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться буккально , лингвально или сублингвально , так что соединение поступает в кровоток непосредственно из полости рта .

Лекарственные формы , пригодные для перорального , буккального , лингвального или сублингвального введения , включают твердые , полутвердые и жидкие системы , такие как таблетки ; гранулы ; мягкие или твердые капсулы , содержащие мульти - или наночастицы , жидкости или порошки ; пастилки (включая заполненные жидкостью) ; жевательные формы ;

гели ; быстро растворимые лекарственные формы ; пленки ; суппозитории ; спреи ; и щечные /мукоадгезивные пластыри .

Жидкие лекарственные формы включают суспензии , растворы , сиропы и эликсиры . Такие лекарственные формы могут быть использованы как наполнители в мягких или жестких капсулах (например , из желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы) и обычно содержат носитель , например , воду , этанол , полиэтиленгликоль , пропиленгликоль , метилцеллюлозу или подходящее масло и один или более эмульгаторов и/или суспендирующих агентов . Жидкие лекарственные формы могут быть также изготовлены путем восстановления твердого вещества , например , из саше .

Соединения по настоящему изобретению могут также вводиться парентерально . Используемый в данном документе термин «парентеральное введение» фармацевтической композиции включает любой способ введения , для которого характерно физическое нарушение целостности ткани субъекта и введение фармацевтической композиции через нарушение в ткани , что обычно приводит к прямому попаданию в кровоток , в мышцу или во внутренний орган . Таким образом , парентеральное введение включает , помимо прочего , введение фармацевтической композиции путем инъекции композиции , посредством введения композиции через хирургический разрез , путем нанесения композиции с помощью проникающей в ткани нехирургической раны и т.п. В частности , предполагается , что парентеральное введение включает , помимо прочего , подкожную , внутрибрюшинную , внутримышечную , внутривенную , внутриартериальную , интратекальную , внутрижелудочковую , интрауретральную , внутричерепную , внутрисуставную инъекцию или инфузии ; и почечные диализные инфузионные методики . Внутриопухолевая доставка , например , внутриопухолевая инъекция , также может оказаться полезной . Также предусмотрена региональная перфузия .

Лекарственные формы фармацевтических композиций , подходящие для парентерального введения , обычно содержат активный ингредиент в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем , например , стерильной

водой или стерильным изотоническим раствором . Такие лекарственные формы могут быть изготовлены , упакованы или проданы в форме , подходящей для болюсного введения или для непрерывного введения . Инъекционные лекарственные формы могут быть изготовлены , упакованы или проданы в стандартной лекарственной форме , например , в ампулах , или в многодозовых контейнерах , содержащих консервант . Лекарственные формы для парентерального введения включают , помимо прочего , суспензии , растворы , эмульсии в масляных или водных основах , пасты и тому подобное .

Лекарственные формы могут быть выполнены для немедленного и/или модифицированного высвобождения . Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают отсроченное , замедленное , пульсирующее , контролируемое , нацеленное и программируемое высвобождение .

В одном варианте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, который включает в себя введение в терапевтически эффективном количестве соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли , или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту , нуждающемуся в таком лечении .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание , который включает в себя введение соединения , описанного в настоящем документе , или фармацевтической композиции по данному изобретению субъекту , нуждающемуся в таком лечении , в терапевтически эффективном количестве .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения , описанному выше , где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы , включающей

колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

Подразумевается, что соединения по данному изобретению могут использоваться в способах лечения, как описано выше, могут использоваться в лечении, как описано выше, и/или могут использоваться в производстве медикаментов для лечения, как описано выше.

Используемые в данном документе термины «совместное назначение», «совместно назначенный» и «в сочетании с», относящиеся к данным соединениям с одним или более другими терапевтическими агентами, как предполагается, означают, ссылаются или включают:

- одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в одной лекарственной форме, из которой указанные компоненты высвобождаются практически одновременно,
- одновременное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы отдельно в разных лекарственных формах, введение которых происходит практически в одно и то же время указанному пациенту, после чего указанные компоненты высвобождаются практически одновременно,
- последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты

сформулированы отдельно друг от друга в отдельных лекарственных формах, которые принимаются в последовательно по времени указанным пациентом со значимым временным интервалом между каждым введением, после чего указанные компоненты высвобождаются в разное время; а также

- последовательное введение такой комбинации соединения по данному изобретению и терапевтического агента пациенту, который нуждается в лечении, когда такие компоненты сформулированы вместе в единой лекарственной форме, из которой высвобождение указанных компонентов происходит контролируемым образом, после чего они одновременно, последовательно или совместно высвобождаются в одно и то же время и/или разное время, где каждая часть может быть введена одним или разными путями.

Специалистам в данной области известно, что терапевтически эффективные дозировки могут меняться при применении препаратов в комбинированном лечении. Способы для экспериментального определения терапевтически эффективных дозировок препаратов и других агентов для применения в режимах комбинированного лечения описаны в литературе. Например, применение равномерного дозирования, т.е. введение более частых и меньших доз для минимизации токсичных побочных эффектов, описано в литературе. Комбинированное лечение, кроме того, включает периодическое лечение, которое начинается и останавливается в различное время в соответствии с планом лечения пациента. В комбинированной терапии, описанной в настоящем патенте, дозировки совместно вводимых соединений, несомненно, меняются в зависимости от типа применяемого вспомогательного лекарственного средства, специфики применяемого лекарственного средства, болезни или состояния, подвергаемого лечению, и т.д.

Кроме того, соединения, описанные в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с процедурами, которые могут обеспечить аддитивную или синергичную пользу для пациента. Только в качестве примера ожидается, что пациенты получат терапевтическую и/или профилактическую пользу в способах, описанных в настоящем патенте, при которых фармацевтическая композиция соединения, описанного в настоящем изобретении, и/или комбинации с другими способами терапии объединяют с генетическим исследованием для определения того, является ли объект носителем мутантного гена, для которого известно, что он коррелирует с определенными болезнями или состояниями.

Соединения, являющиеся ингибиторами CDK8/19, могут использоваться в способах лечения, описанных выше, в виде монотерапии или в сочетании с хирургией, или лучевой терапией, или лекарственной терапией.

Такая лекарственная терапия может включать введение одного или более противораковых агентов. Примеры противораковых агентов включают, без ограничения, любой из следующих агентов: алкилирующие агенты, алкилированные сульфонаты, нитрозомочевины или триазены; антиметаболиты; гормональные средства или антагонисты гормонов; соединения платины; противоопухолевые антибиотики; ингибиторы топоизомеразы.

Примеры антиметаболитов включают, без ограничения, аналоги фолиевой кислоты (например, метотрексат, триметрексамат, пеметрексед, пралатрексамат, ралтитрексед, кальция левофолинат) или аналоги пиримидина (например, цитарабин, тегафур, фторурацил, капецитабин, флоксоуридин, азацитидин, эноцитабин, кармофур, гемцитабин, сапацитабин, элацитарабин, доксифлуридин), или аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин, флударабин, кладрибин, неларабин, азатиоприн, клофарабин), или аспарагиназу.

Примеры алкилирующих агентов включают, без ограничения, мехлорозетамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, менфалан, бендамустин,

гексаметилимеламине , тиотепа , бусульфана , кармустина , ломустина , ларомустина , семустина , стрептозоцина , дакарбазина , ифосфамида , импросульфана , митобронитола , митолактола , нимустина , ранимустина , темозоломида , треосульфана , карбохиона , апазихиона , фотемустина , алтретамин , глүофосфамида , пипобромана , трофосфамида , урамустина , эвофосфамида , VAL-083.

Примеры гормональных средств и антагонистов гормонов включают , без ограничения , преднизон , преднизолон , гидроксипрогестерона капроат , мегестрола ацетат , медроксипрогестерона ацетат , диэтилстильбестрол , эстрадиол , тамоксифен , пропионат тестостерона , флуоксиместерон , флутамид , лейпролид , абареликс , абиратерон , бикалутамид , бусерелин , калустерон , хлоротрианизен , дегареликс , дексаметазон , флуокортолон , фулвестрант , гозерелин , хистрелин , лейпрорелин , митотан , нафарелин , нандролон , нилутамид , октреотид , ралоксифен , тиреотропин -альфа , торемифен , трипторелин , диэтилстильбэстрола , аколбифен , даназол , деслорелин , эпитиостанол , ортеронел , энзалутамид , аминоклутетимид , анастрозол , эксеместан , фадрозол , летрозол , тестолактон , форместан .

Примеры соединений платины включают , без ограничения , цисплатин , карбоплатин , оксалиплатин , эптаплатин , мириплатин гидрат , лобаплатин , недаплатин , пикоплатин , сатраплатин .

Примеры противоопухолевых антибиотиков включают , без ограничения , доксорубин , даунорубин , идарубин , карубин , валрубин , зорубин , акларубин , пирарубин , неморубин , амрубин , эпирубин , блеомицин , дактиномицин , пликамицин , пепломицин , митомицин С, зиностатин , стрептозоцин .

Примеры ингибиторов топоизомеразы включают , без ограничения , иринотекан , топотекан , белотекан , тенипозид , этопозид , ворелоксин , амонафид .

Примеры противораковых агентов включают , без ограничения , любой из следующих агентов : препараты , действующие на микротрубочки , такие как таксаны (например , паклитаксел , доцетаксел , кабазитаксел , тезетаксел),

алкалоиды барвинка (например, винорелбин, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин); ингибиторы сигналинга митогенактивируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманин или LY294002); ингибиторы mTOR (например, сиролимус, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус); антитела (например, ритуксимаб, трастузумаб, алемтузумаб, бесилесомаб, цетуксимаб, деносумаб, ипилимумаб, бевацизумаб, пертузумаб, ниволумаб, офатумумаб, панитумумаб, тозитумомаб, катумаксомаб, элотузумаб, эпратузумаб, фарлетузумаб, могамулизумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ореговомаб, рамуцирумаб, рилотумумаб, силтуксимаб, тоцилизумаб, залутумумаб, занолимумаб, матузумаб, далотузумаб, онартузумаб, ракотумомаб, табалумаб, EDM-525797); ингибиторы киназ (фосматаниб, энтосплетениб, эрлотиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазопаниб, вемурафениб, гефитиниб, кризотиниб, дазатиниб, регорафениб, руксолитиниб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб, бозутиниб, акситиниб, афатиниб, алисертиб, дабрафениб, дакомитиниб, динациклиб, довитиниб, нинтеданиб, ленватиниб, линифаниб, линситиниб, маситиниб, мотесаниб, нератиниб, орантиниб, понатиниб, радотиниб, типифарниб, тивантиниб, тивозаниб, траметиниб, апатиниб, ибрутиниб, акалабрутиниб, кобиметиниб, федратиниб, бриваниб аланинат, цедираниб, кабозантиниб, икотиниб, ципатиниб, ригосертиб, пимасертиб, бупарлисиб, идедалисиб, мидостаурин, перифозин, XL-647); фотосенсибилизаторы (например, талапорфин, темопорфин, порфимер натрия); цитокины (например, алдеслейкин, интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2б, целмолейкин, тасонермин, рекомбинантный интерлейкин -2, опрелвекин, рекомбинантный интерферон бета-1а); вакцины (например, пицибанил, сипулеуцел -Т, витеспен, эмепепимут -S, онкоВАКС, риндопепимут, троВАКС, MGN-1601, MGN-1703); бисантрен, децитабин, митоксантрон, прокарбазин, трабектедин, амсакрин, бросталлицин, милтефозин, ромидепсин, плитидепсин, эрибулин, иксабепилон,

фосбретабулин , денилейкин дифтитокс , ибритумомаб тиуксетан , преднимустин , трастузумаб эмтанзин , эстрамустин , гемтузумаб -озогамицин , афлиберцепт , опортузумаб монатокс , цинтредекин бесудокс , эдотреотид , инотузумаб -озогамицин , наптумомаб эстафенатокс , винтафолид , брентуксимаб ведотин , бортезомиб , иксазомиб , карфилзомиб , леналидомид , талидомид , помалидомид , золедроновая кислота , ибандроновая кислота , памидроновая кислота , алитретиноин , третиноин , перетиноин , бексаротен , тамибаротен , имихимод , лентинан , мифамуртид , ромуртид , пэгаспаргаза , пентостатин , эндостатин , сизофиран , висмодегиб , вориностат , энтиностат , панобиностат , целекоксиб , циленгитид , этанидазол , ганетеспиб , идроноксиб , инипариб , лонидамин , ниморазол , прокодазол , тасхинимод , телотристан , белиностат , тимальфазин , тирапазамин , тоседостат , трабедерсен , убенимекс , валсподар , гендицин , реолизин , ретаспимицин , требананиб , вирулизин .

В одном варианте настоящее изобретение относится к применению соединения , описанного в настоящем документе , или его фармацевтически приемлемой соли , или фармацевтической композиции по данному изобретению для лечения заболевания или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта , нуждающегося в таком лечении .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения , описанного в настоящем документе , или его фармацевтически приемлемой соли , или фармацевтической композиции по данному изобретению у субъекта , нуждающегося в таком лечении , для лечения заболевания или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляющего собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание .

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения , описанного выше , или его фармацевтически приемлемой соли , или фармацевтической композиции по данному изобретению для лечения субъекта с колоректальным раком , меланомой ,

метастатической меланомой , раком молочной железы , трижды негативным раком молочной железы (ТНРМЖ), раком предстательной железы , метастатическим раком яичника , метастатическим раком желудка , лейкозом , острым миелоидным лейкозом , раком поджелудочной железы (РПЖЖ). В любом из указанных выше способов лечения , субъект может быть человеком .

Соединения по настоящему изобретению будут вводиться в количестве , эффективном для лечения состояния , о котором идет речь , т.е. в дозах и в течение периодов времени , необходимых для достижения желаемого результата . Терапевтически эффективное количество может изменяться в зависимости от таких факторов , как конкретное состояние , по поводу которого проводится лечение , возраста , пола и веса пациента , а также является ли введение данных соединений самостоятельным лечением или оно проводится в комбинации с одним или более дополнительных методов лечения .

Схемы приема лекарственных средств можно регулировать , чтобы обеспечить оптимальный желаемый ответ . Например , может быть введена одна доза , несколько разделенных доз могут быть введены в течение некоторого времени , или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена в зависимости от остроты терапевтической ситуации . Особенно полезным является изготовление пероральных композиций в стандартной лекарственной форме для простоты введения и однородности дозирования . Стандартная лекарственная форма при использовании в данном документе , относится к физически дискретным единицам , пригодным в качестве единичных доз для пациентов /субъектов , подлежащих лечению ; каждая единица содержит заданное количество активного соединения , рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем .

Кроме того , необходимо понимать , что для любого конкретного пациента , конкретные схемы введения должны быть скорректированы через некоторое время согласно индивидуальной потребности и на усмотрение

медицинского работника , который осуществляет введение или контролирует введение композиций , и что диапазоны концентрации , приведенные в данном описании , приведены только в качестве примера и не предназначены для ограничения объема или практики заявленных композиций . Кроме того , режим дозирования с композициями по данному изобретению может быть основан на различных факторах , включая тип заболевания , возраст , вес , пол , состояния здоровья пациента , тяжесть состояния , путь введения и конкретное используемое соединение по настоящему изобретению . Таким образом , режим дозирования может широко варьироваться , но может определяться регулярно с помощью стандартных методов . Например , дозы могут быть скорректированы на основе фармакокинетических и фармакодинамических параметров , которые могут включать клинические эффекты , такие как токсические эффекты или лабораторные значения . Таким образом , настоящее изобретение охватывает индивидуальное повышение дозы , которое определяется квалифицированным специалистом . Определение необходимой дозы и режимы хорошо известны в соответствующей области техники и будут понятны специалисту в данной области после ознакомления с идеями , раскрытыми в данном документе .

Как правило , дозы , применяемые для лечения взрослого человека , обычно находятся в диапазоне 0,02-5000 мг в день или приблизительно от 1-1500 мг в день .

При улучшении состояния пациента вводится поддерживающая доза , если это необходимо . Впоследствии , дозировка или частота введения , или то и другое могут быть уменьшены , в зависимости от симптомов , до уровня , при котором поддерживается облегченное состояние болезни , нарушения или состояния . Пациентам может , однако , потребоваться периодическое лечение в течение долгого времени при любом рецидиве симптомов .

Вышеизложенный спектр является только предположительным , поскольку количество переменных в отношении индивидуального режима лечения велико , и значительные отклонения от этих рекомендованных

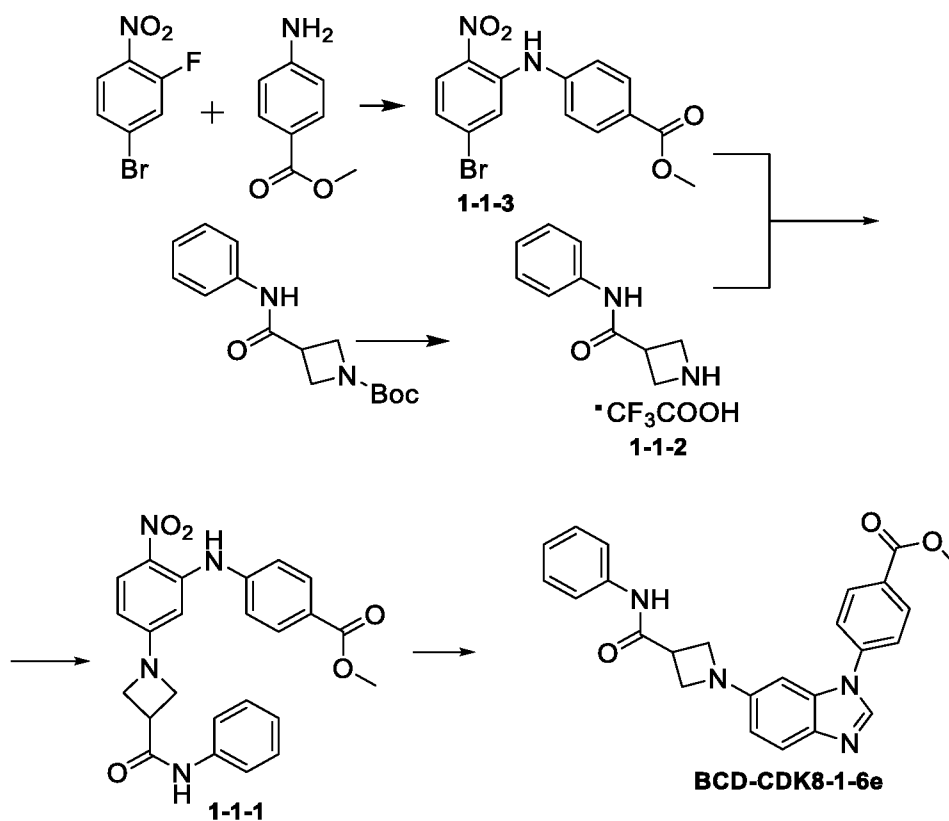
значений являются весьма обычными . Эти дозировки могут быть изменены в зависимости от множества переменных , не ограниченных активностью применяемого соединения , болезни или состояния , подвергаемого лечению , способа введения , потребности индивидуального субъекта , тяжести болезни или состояния , подвергаемого лечению , и мнения лечащего врача .

Для наилучшего понимания изобретения приводятся следующие примеры . Эти примеры приведены только в иллюстративных целях и не должны толковаться как ограничивающие сферу применения изобретения в любой форме .

Все публикации , патенты и патентные заявки , указанные в этой спецификации включены в данный документ путем отсылки . Хотя вышеупомянутое изобретение было довольно подробно описано путем иллюстрации и примера в целях исключения двусмысленного толкования , специалистам в данной области на основе идей , раскрытых в данном изобретении , будет вполне понятно , что могут быть внесены определенные изменения и модификации без отклонения от сущности и объема прилагаемых вариантов осуществления изобретения .

Примеры

Пример 1. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-6e**.



Стадия 1. К раствору 4-бром -2-фторнитробензола (1.50 г, 6.82 ммоль) и метил -4-аминобензоата (891 мг, 6.50 ммоль) в 100 мл ДМСО добавили трет - бутилат калия (1.15 г, 10.2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем вылили в 500 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1М раствором HCl. Растворитель отогнали в вакууме. Продукт **1-1-3** выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан -этилацетат (8:2) в виде оранжевого порошка. Выход 1.33 г (55%).

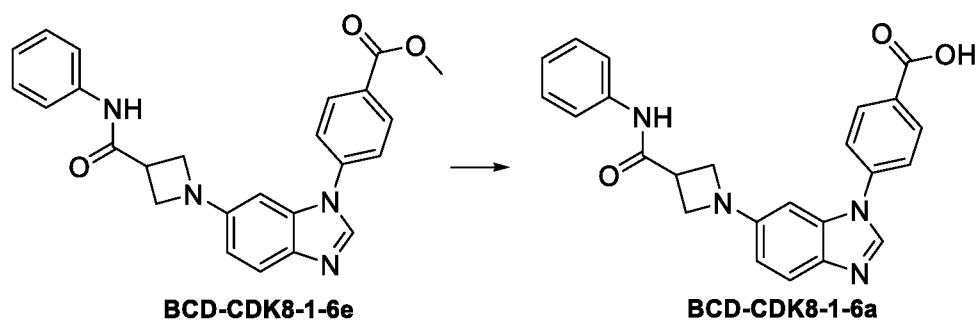
Стадия 2. получение соединения **1-1-2**.

К раствору *трет*-бутил -3-(фенилкарбамоил)азетидин -1-карбоксилата (500 мг, 1.81 ммоль) (получен по методике, описанной в WO 2000/071518) в 5 мл дихлорметана добавили трифторуксусную кислоту (0.70 мл, 7.5 ммоль). Смесь перемешивали 12 ч, после чего растворитель отогнали в вакууме. Остаток сушили в вакууме ротационного испарителя при 45°C и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Смесь соединений **1-1-3** (776 мг, 2.22 ммоль), **1-1-2** (1.28 г, 4.42 ммоль), Cs_2CO_3 (2.52 г, 7.73 ммоль), BINAP (138 мг, 0.222 ммоль) и ацетата палладия (П) (25 мг, 0.111 ммоль) в 15 мл 1,4-диоксана перемешивали под инертной атмосферой в течение 15 ч при 80°C. В реакционную смесь добавили этилацетат, промыли 0.1М раствором HCl, насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт **1-1-1** выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-этилацетат-метанол (100:5:1). Выход 664 мг (67%).

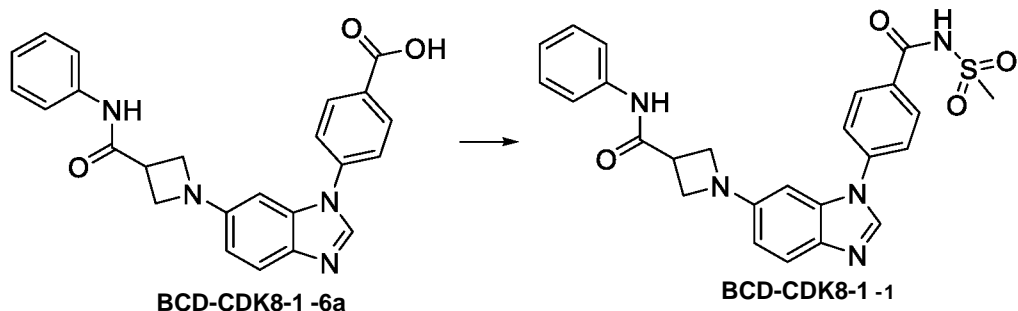
Стадия 4. Через смесь соединения **1-1-1** (200 мг, 0.44 ммоль), триметилортоформиата (5 мл, 46 ммоль), моногидрата *n*-толуолсульфокислоты (20 мг, 0.1 ммоль) и 10%-мас. Pd/C (40 мг) в 30 мл метанола пропускали водород при атмосферном давлении и 25°C в течение 4 ч. Затем суспензию отфильтровали через целит, фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (1:1). Продукт реакции **BCD-CDK8-1-6e** был получен в виде бесцветного порошка. Выход 159 мг (85%).

Пример 2. Способ получения BCD-CDK8-1-6a.



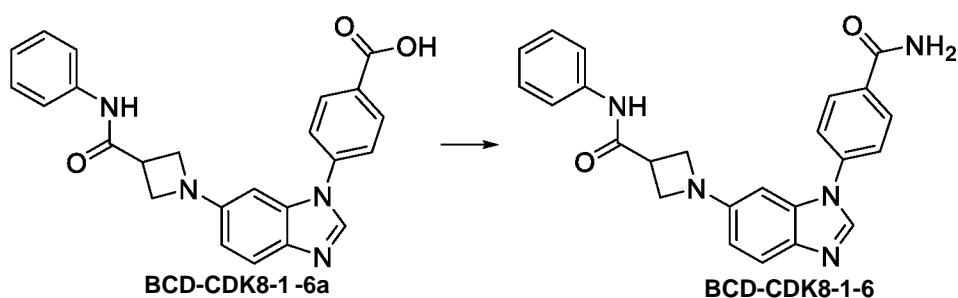
К раствору **BCD-CDK8-1-6e** (270 мг, 0.63 ммоль) в 20 мл метанола добавили раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (40 мг, 0.95 ммоль) в 10 мл воды. Раствор перемешивали при 100°C 2 ч. Метанол отогнали в вакууме, промыли водный раствор этилацетатом, водную фазу довели до нейтральной среды 0.1М раствором HCl. Суспензию отфильтровали. Продукт **BCD-CDK8-1-6a** получили в виде бесцветного порошка. Выход 164 мг (62%).

Пример 3. Способ получения BCD-CDK8-1-1.



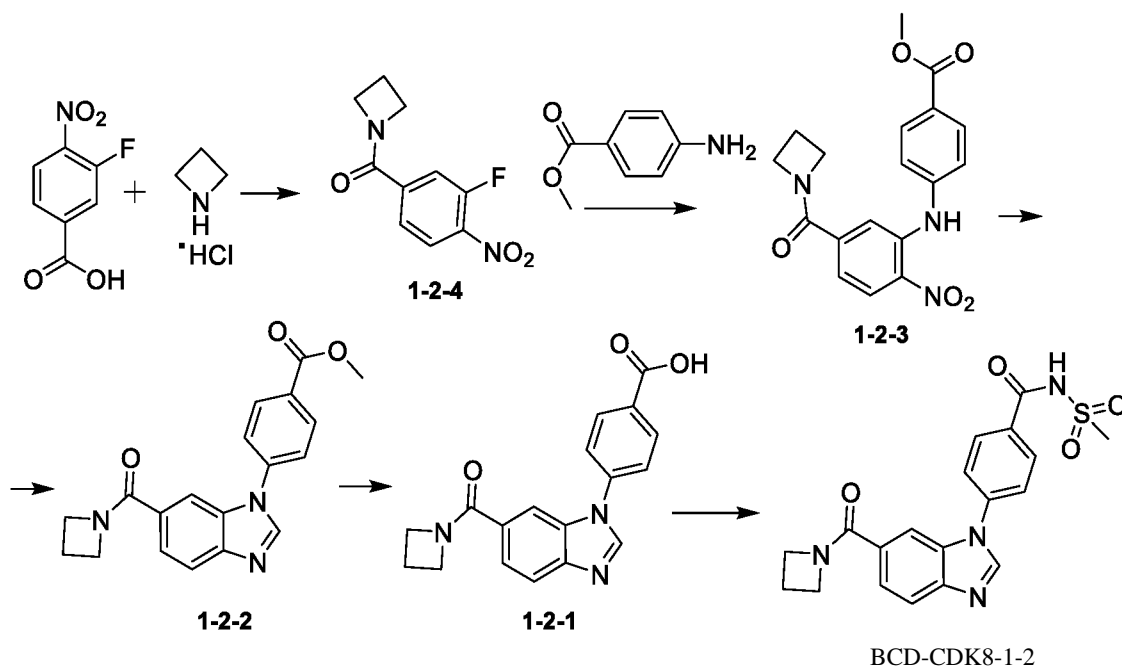
К суспензии **BCD-CDK8-1-6a** (70 мг, 0.17 ммоль), метансульфонамида (17 мг, 0.18 ммоль) и DMAP (27 мг, 0.22 ммоль) в 15 мл дихлорметана добавили EDOHC1 (42 мг, 0.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. Растворитель удалили в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан -метанол -муравьиная кислота (9:1:0.1) в виде бесцветного порошка. Выход 55 мг (66%). Соединение было дополнительно очищено с помощью препаративной хроматографии.

Пример 4. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-6**.



К раствору **BCD-CDK8-1-6a** (71 мг, 0.17 ммоль), HOBt (37 мг, 0.24 ммоль), NH_4Cl (28 мг, 0.53 ммоль), DIPEA (45 мкл, 0.26 ммоль) в 5 мл ДМФА добавили EDC \cdot HCl (71 мг, 0.17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан -метанол (95:5 \rightarrow 92:8) в виде бесцветного порошка. Выход 60 мг (85%). Соединение было дополнительно очищено с помощью препаративной хроматографии.

Пример 5. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-2**.



Стадия 1. К раствору 4-нитро -3-фторбензойной кислоты (1.00 г, 5.40 ммоль), гидрохлорида азетидина (556 мг, 5.94 ммоль), HOBt (1.16 г, 7.56 ммоль) и DIPEA (3.30 мл, 18.9 ммоль) в 50 мл дихлорметана добавили EDOHCl (1.45 г, 7.56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 ч, промыли 1М раствором HCl, насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме, получили **1-2-4** в виде бесцветного порошка. Выход 1.0 г (82%).

Стадия 2. Соединение **1-2-3** было получено аналогично соединению **1-1-3** (пример 1, стадия 1), используя соединение **1-2-4** вместо 4-бром-2-фторнитробензола.

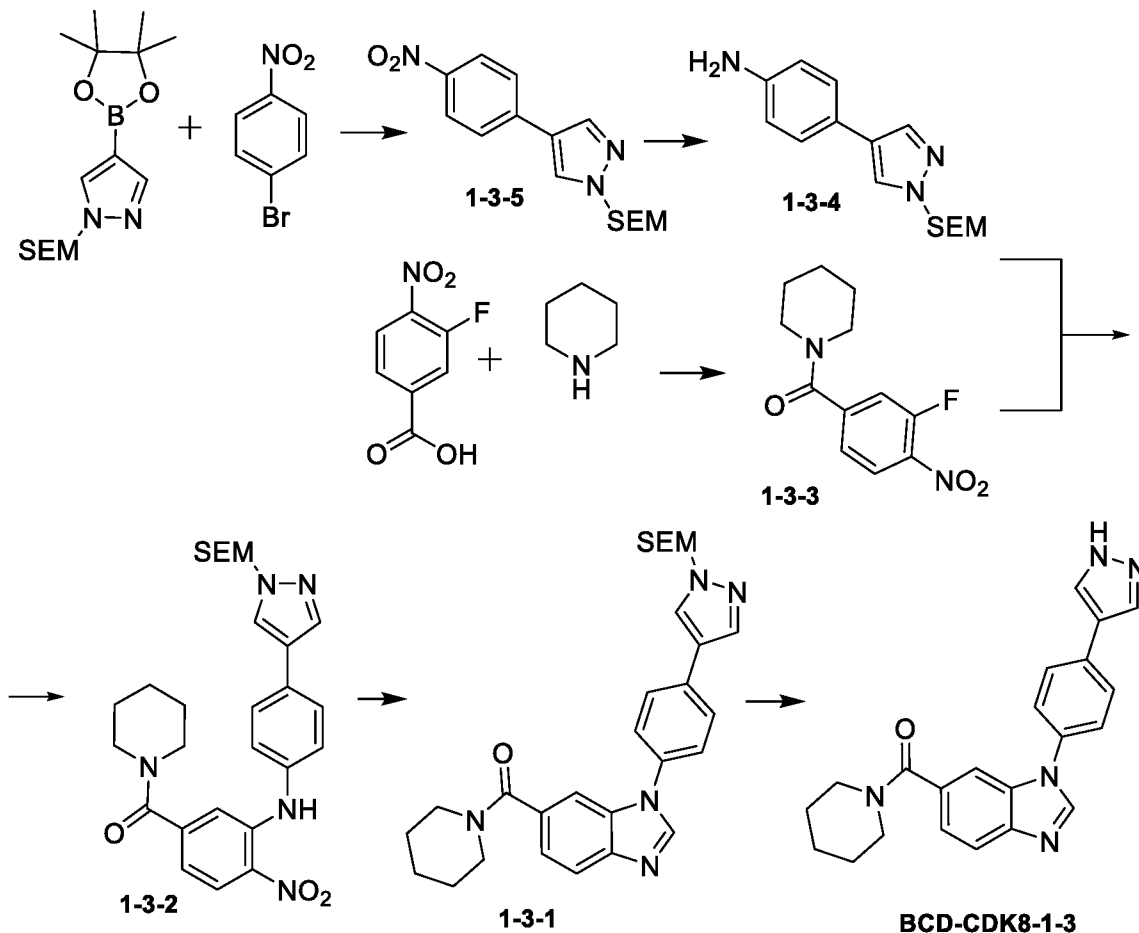
Стадия 3. Соединение **1-2-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-2-3** вместо соединения **1-1-1**.

Стадия 4. Соединение **1-2-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6a** (пример 2), используя соединение **1-2-2** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6e**.

Стадия 5. Получение соединения **BCD-CDK8-1-2**.

Соединение **BCD-CDK8-1-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-1** (пример 3), используя **1-2-1** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6a**.

Пример 6. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-3**.



Стадия 1. 4-Бромнитробензол (6.50 г, 32.2 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (11.5 г, 35.4 ммоль) (получен по методике, описанной в WO 2011/130146), Na_2CO_3 (6.82 г, 64.3 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (743 мг, 0.64 ммоль) в смеси 100 мл ТГФ и 50 мл воды перемешивали при 70°С под инертной атмосферой в течение 10 ч. ТГФ отогнали в вакууме, добавили этилацетат. Слои разделили, органический слой промыли насыщенными растворами Na_2CO_3 и NaCl , после чего сконцентрировали в вакууме. Соединение **1-3-5** выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (8:2) в виде бесцветного порошка. Выход 7.82 г (76%).

Стадия 2. Смесь **1-3-5** (6.32 г, 19.8 ммоль) и 10%-мас. Pd/C (800 мг) в 100 мл метанола перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 5 атм. Через 5 ч реакционную смесь отфильтровали через целит, сконцентрировали в вакууме. Продукт **1-3-4** использовали без дополнительной очистки. Выход 5.33 г (93%).

Стадия 3. Соединение **1-3-3** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя пиперидин вместо гидрохлорида азетидина.

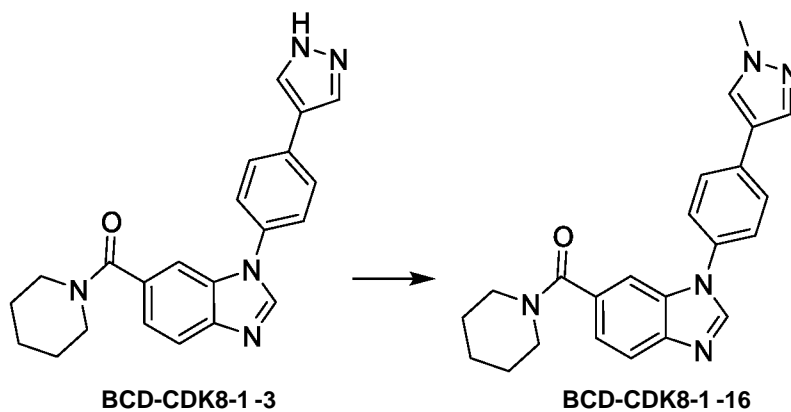
Стадия 4. Раствор **1-3-3** (650 мг, 2.58 ммоль), **1-3-4** (746 мг, 2.58 ммоль) и DIPEA (0.675 мл, 3.87 ммоль) в 20 мл ДМСО грели при 90°C в течение 30 ч. Реакционную смесь вылили в 100 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1M раствором HCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт **1-3-2** выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (2:1) в виде оранжевого порошка. Выход 712 мг (53%).

Стадия 5. Соединение **1-3-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединения **1-3-2** вместо соединения **1-1-1**.

Стадия 6. получение соединения **BCD-CDK8-1-3**.

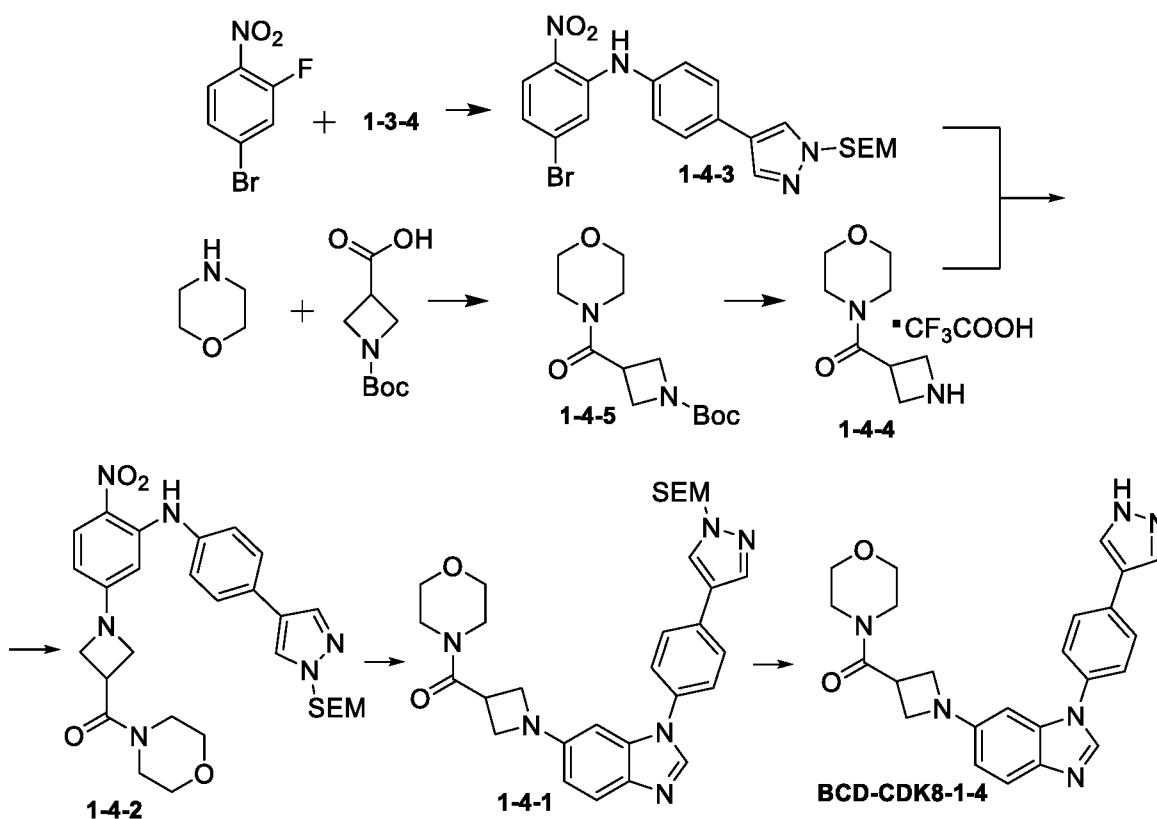
Раствор **1-3-1** (338 мг, 0.676 ммоль) и тетрабутиламмоний фторида (3.38 мл, 3.38 ммоль, 1M раствор в ТГФ) в 10 мл ТГФ перемешивали при 70°C 14 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, остаток растворили в этилацетате, промыли водой и сконцентрировали. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан-этилацетат-метанол (20:5:1) в виде бесцветного порошка. Выход 132 мг (56%).

Пример 7. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-16**.



К раствору **BCD-CDK8-1-3** (85 мг, 0,228 ммоль) в 4 мл ДМФА добавили гидрид натрия (10 мг, 0,251 ммоль) при -20°C . Смесь довели до комнатной температуры. Через 15 мин при -20°C добавили метил йодид (17 мкл, 0,251 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч, затем сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента дихлорметан -метанол (96:4) в виде бесцветного порошка. Выход 52 мг (61%).

Пример 8. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-4**.



Стадия 1. Соединение **1-4-3** было получено аналогично соединению **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2-фторнитробензол вместо соединения **1-3-3**.

Стадия 2. Соединение **1-4-5** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновую кислоту вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и морфолин вместо гидрохлорида азетидина.

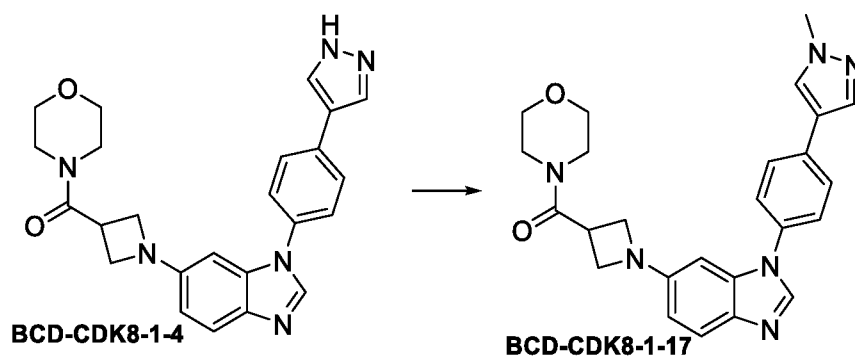
Стадия 3. Соединение **1-4-4** было получено аналогично соединению **1-1-2** (пример 1, стадия 2), используя соединение **1-4-5** вместо *трет*-бутил-3-(фенилкарбамоил)азетидин-1-карбоксилата.

Стадия 4. Соединение **1-4-2** было получено аналогично соединению **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя соединение **1-4-3** вместо **1-1-3** и **1-4-4** вместо **1-1-2**.

Стадия 5. Соединение **1-4-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-4-2** вместо соединения **1-1-1**.

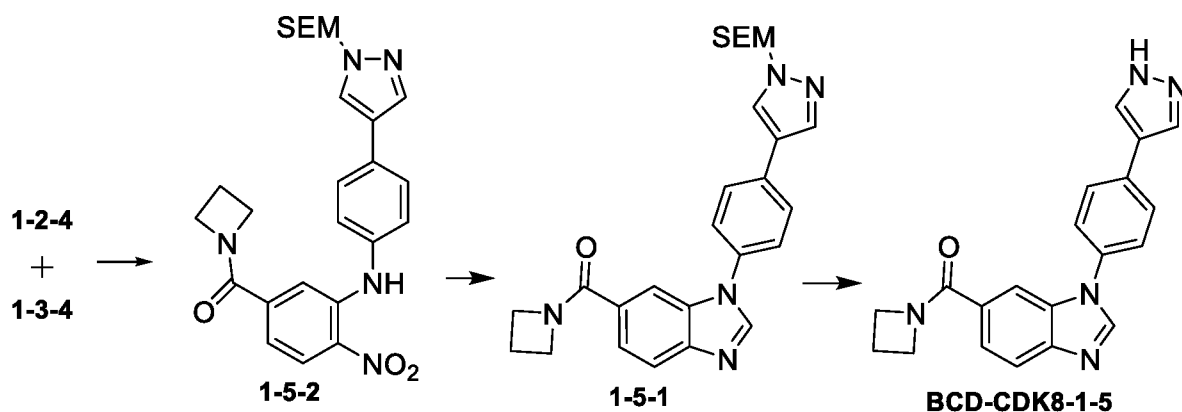
Стадия 6. Соединение **BCD-CDK8-1-4** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-3** (пример 6, стадия б), используя соединение **1-4-1** вместо соединения **1-3-1**.

Пример 9. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-17**.



Соединение **BCD-CDK8-1-17** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-16** (пример 7), используя соединение **BCD-CDK8-1-4** вместо соединения **BCD-CDK8-1-3**.

Пример 10. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-5**.

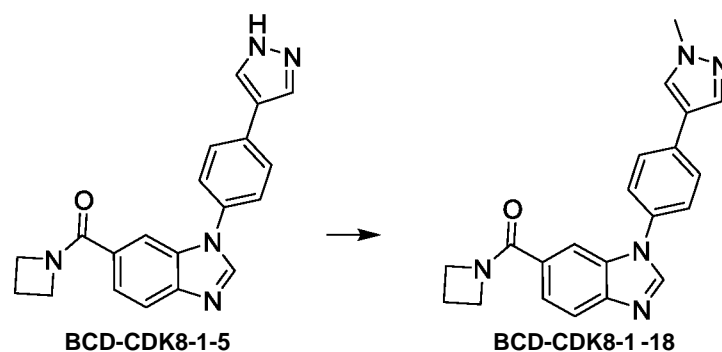


Стадия 1. Соединение **1-5-2** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя **1-2-4** вместо **1-3-3**.

Стадия 2. Соединение **1-5-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-5-2** вместо соединения **1-1-1**.

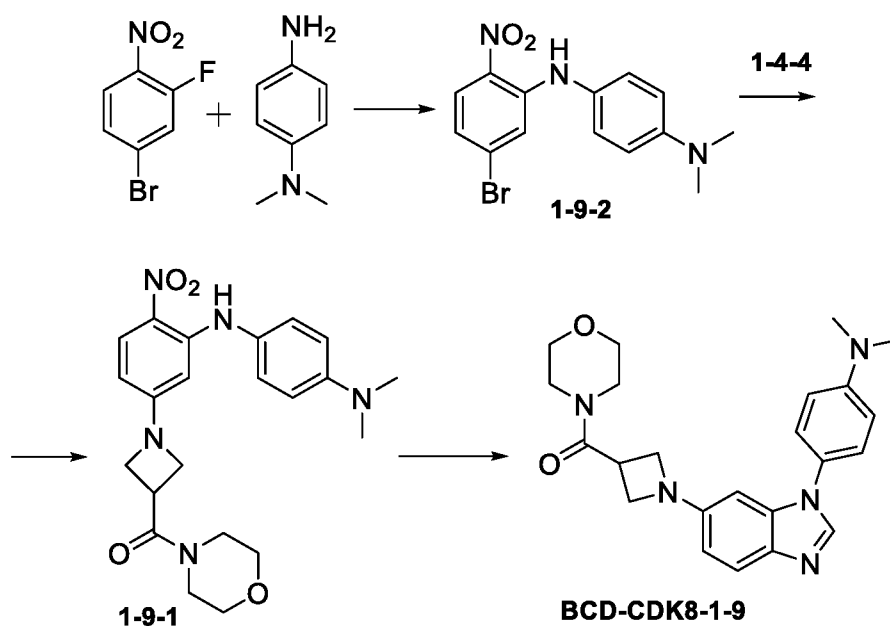
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-5** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-3** (пример 6, стадия 6), используя соединение **1-5-1** вместо соединения **1-3-1**.

Пример 11. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-18**.



Соединение **BCD-CDK8-1-18** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-16** (пример 7), используя соединение **BCD-CDK8-1-5** вместо соединения **BCD-CDK8-1-3**.

Пример 12. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-9**.

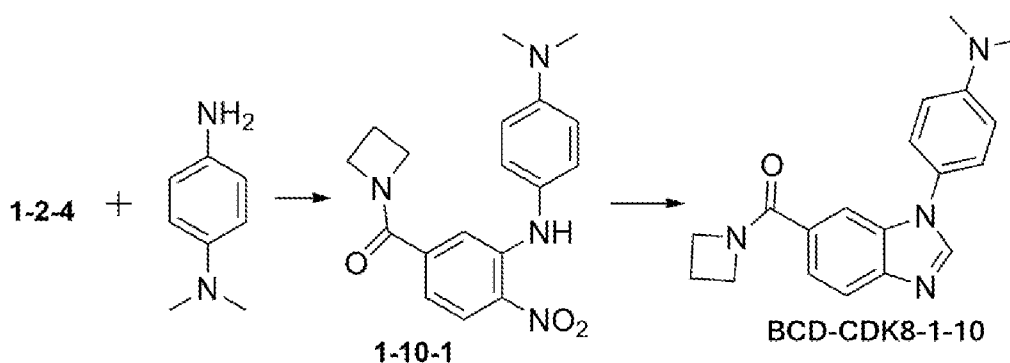


Стадия 1. Соединение **1-9-2** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2-фторнитробензол вместо **1-3-3** и *N,N*-диметил-*n*-фенилендиамин вместо **1-3-4**.

Стадия 2. Соединение **1-9-1** было получено аналогично **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **1-9-2** вместо **1-1-3** и **1-4-4** вместо **1-1-2**.

Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-9** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-9-1** вместо соединения **1-1-1**.

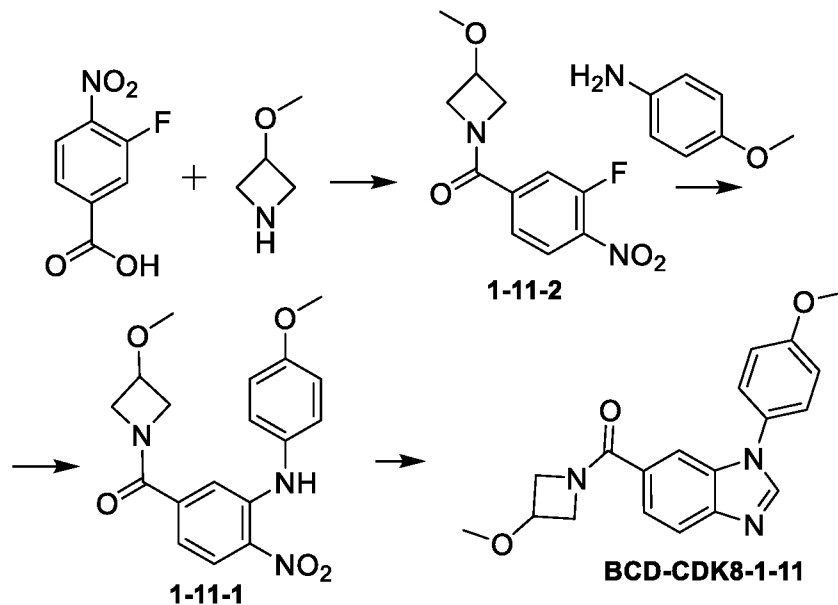
Пример 13. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-10**.



Стадия 1. Соединение **1-10-1** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя **1-2-4** вместо **1-3-3** и *N,N*-диметил-*n*-фенилендиамин вместо **1-3-4**.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-1-10** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-10-1** вместо соединения **1-1-1**.

Пример 14. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-11**.

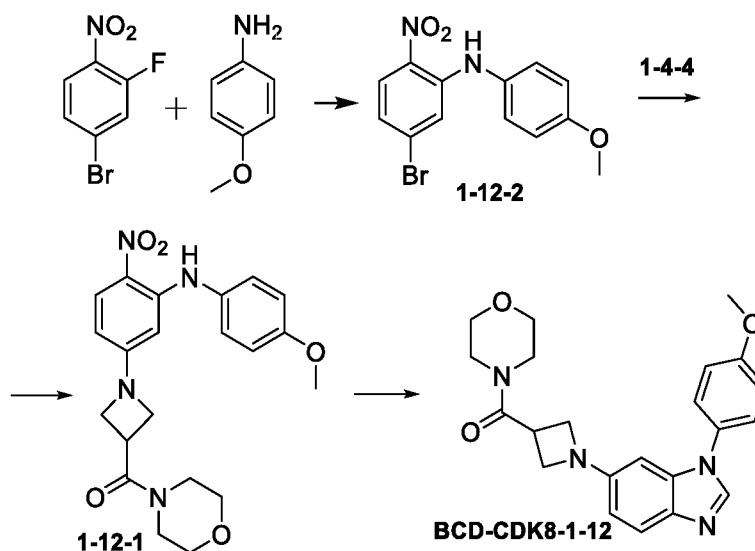


Стадия 1. Соединение **1-11-2** было получено аналогично **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя 3-метоксиазетидин вместо гидрохлорида азетидина.

Стадия 2. Соединение **1-11-1** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя **1-11-2** вместо **1-3-3** и 4-метоксианилин вместо **1-3-4**.

Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-11** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-11-1** вместо соединения **1-1-1**.

Пример 15. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-12**.

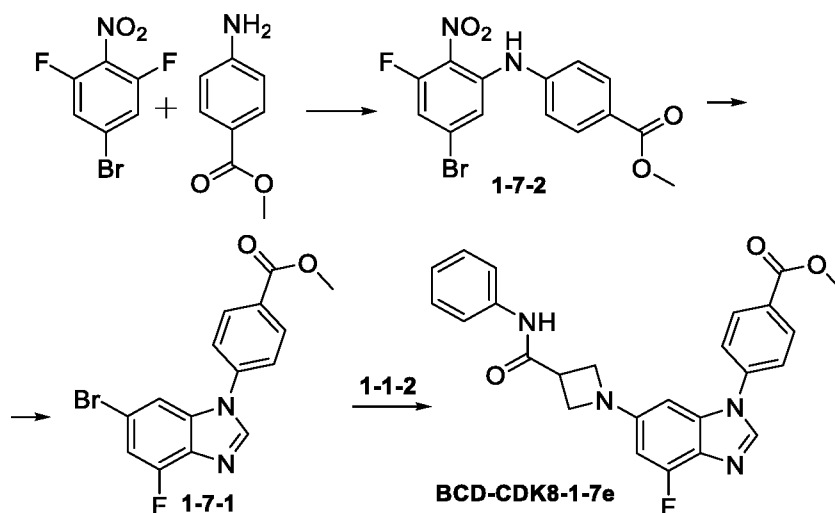


Стадия 1. Соединение **1-12-2** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 4-бром -2-фторнитробензол вместо **1-3-3** и 4-метоксианилин вместо **1-3-4**.

Стадия 2. Соединение **1-12-1** было получено аналогично **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **1-12-2** вместо **1-1-3** и **1-4-4** вместо **1-1-2**.

Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-12** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-12-1** вместо соединения **1-1-1**.

Пример 16. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-7e**.

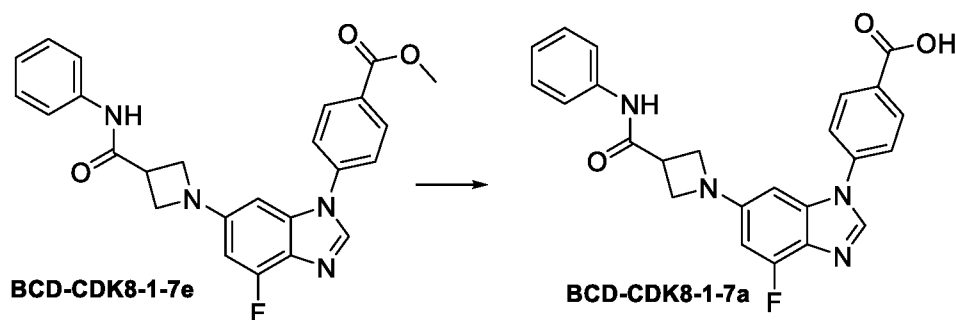


Стадия 1. Соединение **1-7-2** было получено аналогично соединению **1-1-3** (пример 1, стадия 1), используя 4-бром -2,6-дифторнитробензол вместо 4-бром -2-фторнитробензола .

Стадия 2. Соединение **1-7-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-7-2** вместо соединения **1-1-1**.

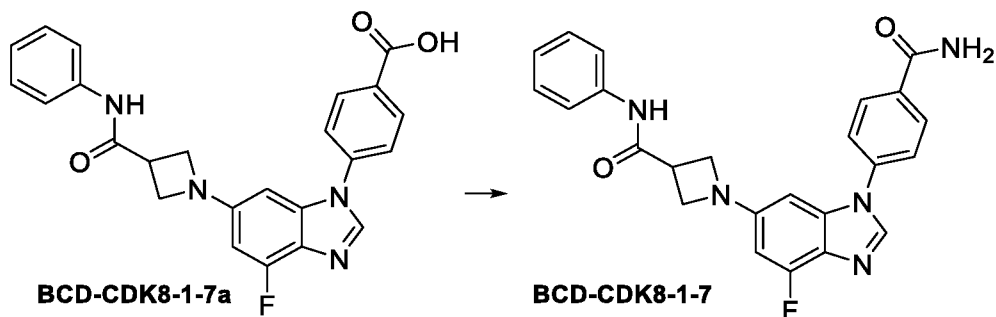
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-7e** было получено аналогично **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **1-7-1** вместо **1-1-3**.

Пример 17. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-7a**.



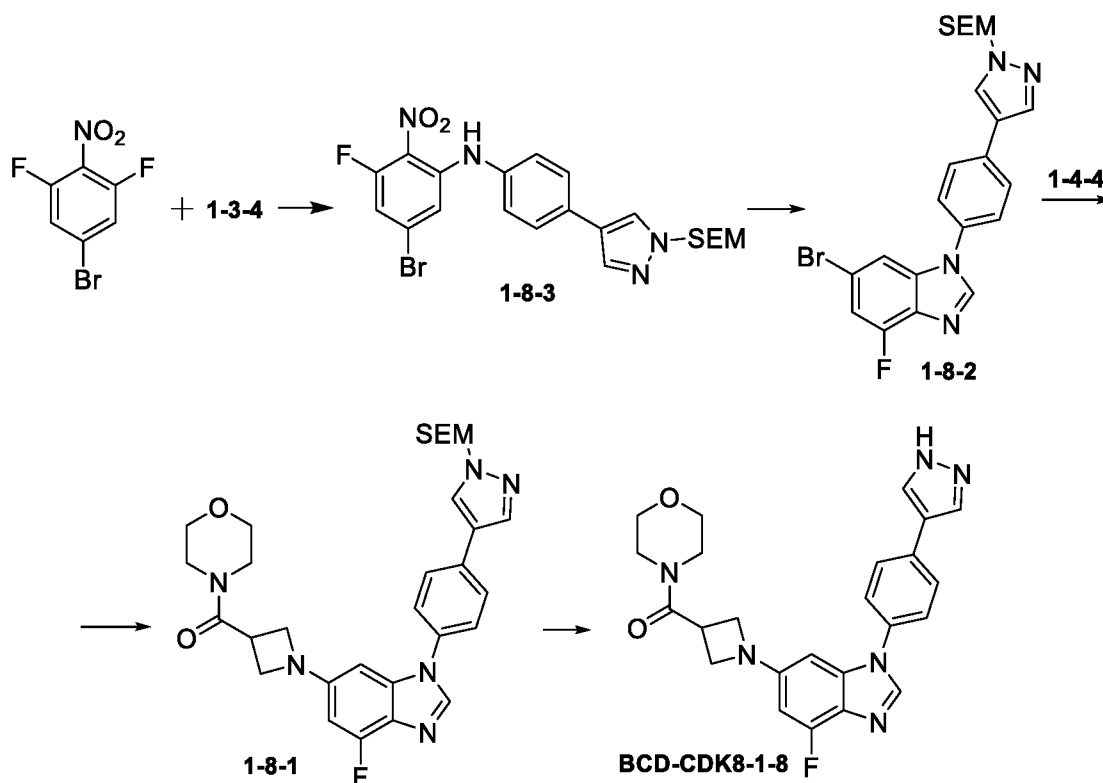
Соединение **BCD-CDK8-1-7a** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6a** (пример 2), используя соединение **BCD-CDK8-1-7e** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6e**.

Пример 18. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-7**.



Соединение **BCD-CDK8-1-7** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6** (пример 4), используя **BCD-CDK8-1-7a** вместо **BCD-CDK8-1-6a**.

Пример 19. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-8**.



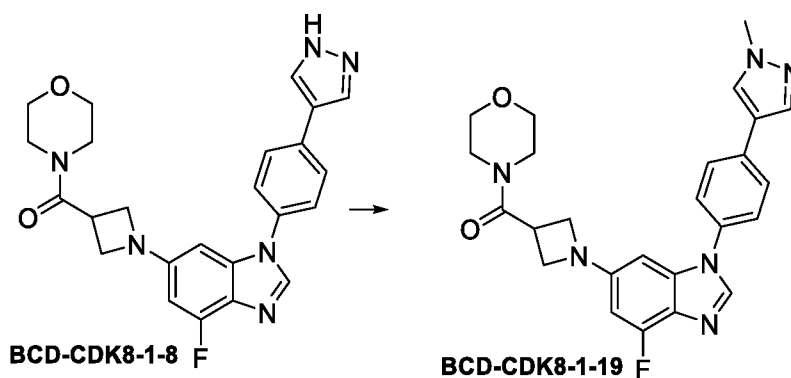
Стадия 1. Соединение **1-8-3** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2,6-дифторнитробензол вместо **1-3-3**.

Стадия 2. Соединение **1-8-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-8-3** вместо соединения **1-1-1**.

Стадия 3. Соединение **1-8-1** было получено аналогично **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **1-8-2** вместо **1-1-3** и **1-4-4** вместо **1-1-2**.

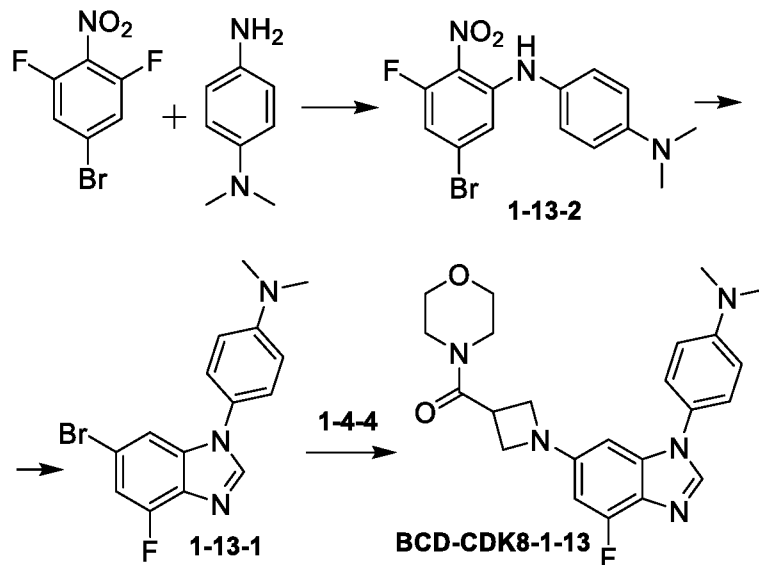
Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-1-8** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-3** (пример 6, стадия 6), используя соединение **1-8-1** вместо соединения **1-3-1**.

Пример 20. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-19**.



Соединение **B**CD-CDK8-1-19 было получено аналогично соединению **B**CD-CDK8-1-16 (пример 7), используя соединение **B**CD-CDK8-1-8 вместо соединения **B**CD-CDK8-1-3.

Пример 21. Способ получения соединения **B**CD-CDK8-1-13.

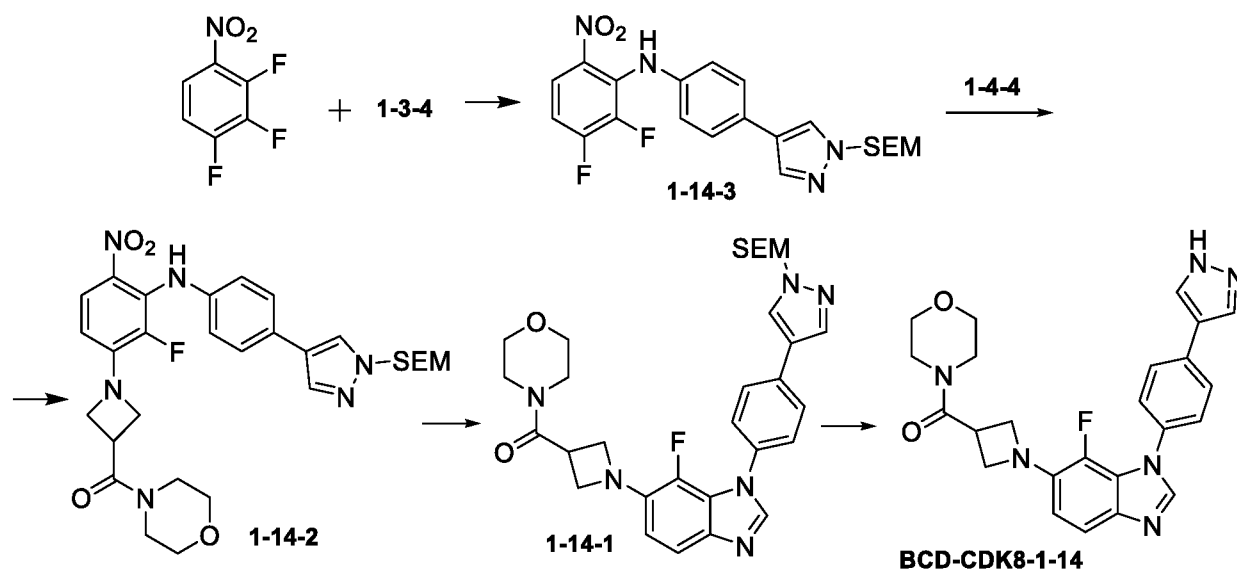


Стадия 1. Соединение **1-13-2** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 4-бром-2,6-дифторнитробензол вместо **1-3-3** и N,N-диметил-*n*-фенилендиамин вместо **1-3-4**.

Стадия 2. Соединение **1-13-1** было получено аналогично соединению **B**CD-CDK8-1-6e (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-13-2** вместо соединения **1-1-1**.

Стадия 3. Соединение **B**CD-CDK8-1-13 было получено аналогично **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **1-13-1** вместо **1-1-3** и **1-4-4** вместо **1-1-2**.

Пример 22. Способ получения соединения **B**CD-CDK8-1-14.



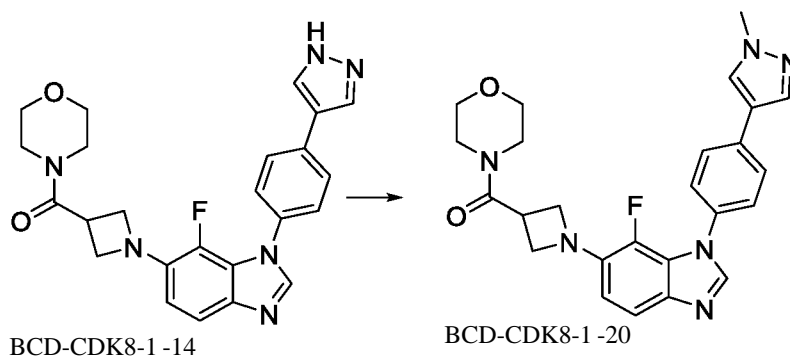
Стадия 1. Соединение **1-14-3** было получено аналогично **1-3-2** (пример 6, стадия 4), используя 2,3,4-трифторнитробензол вместо **1-3-3**.

Стадия 2. Раствор **1-14-3** (735 мг, 1.65 ммоль), **1-4-4** (1.03 г, 1.81 ммоль) и DIPEA (1.01 мл, 5.77 ммоль) в 30 мл ДМСО грели при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь вылили в 100 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, растворили в этилацетате, промыли 0.1М раствором HCl. Органическую фазу сконцентрировали в вакууме. Продукт выделили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента гексан-этилацетат (1:1) в виде оранжевого порошка. Выход 794 мг (81%).

Стадия 3. Соединение **1-14-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-14-2** вместо соединения **1-1-1**.

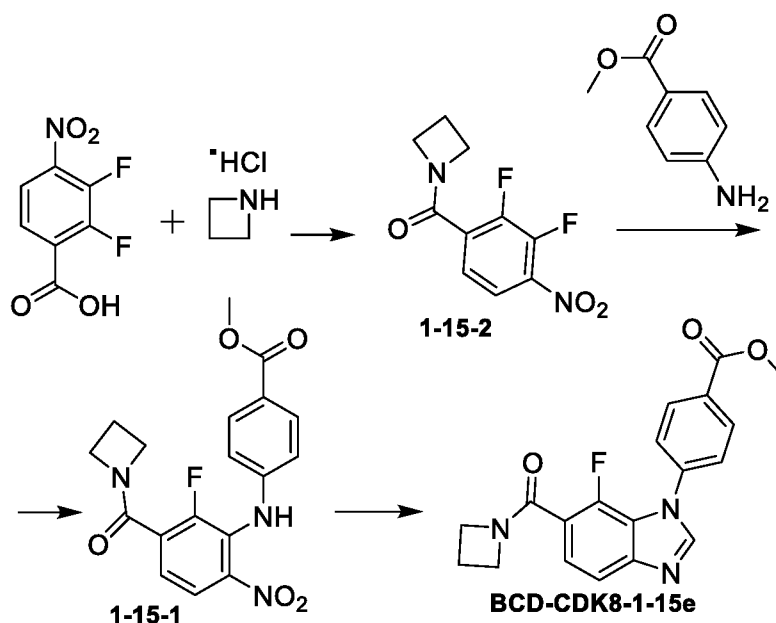
Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-1-14** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-3** (пример 6, стадия 6), используя соединение **1-14-1** вместо соединения **1-3-1**.

Пример 23. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-20**.



Соединение **BCD-CDK8-1-20** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-16** (пример 7), используя соединение **BCD-CDK8-1-14** вместо соединения **BCD-CDK8-1-3**.

Пример 24. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-15e**.

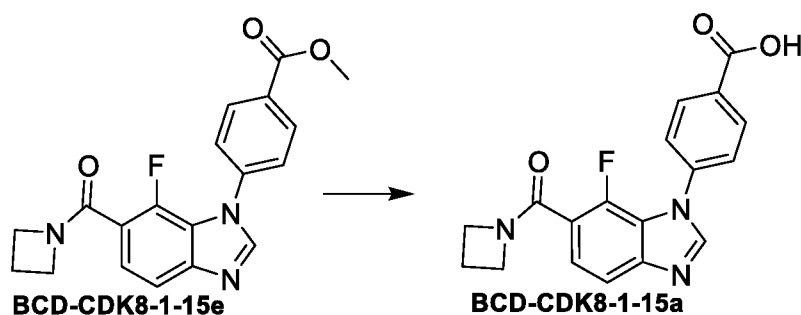


Стадия 1. Соединение **1-15-2** было получено аналогично **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя 4-нитро-2,3-дифторбензойную кислоту вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Стадия 2. Соединение **1-15-1** было получено аналогично соединению **1-1-3** (пример 1, стадия 1), используя **1-15-2** вместо 4-бром-2-фторнитробензола.

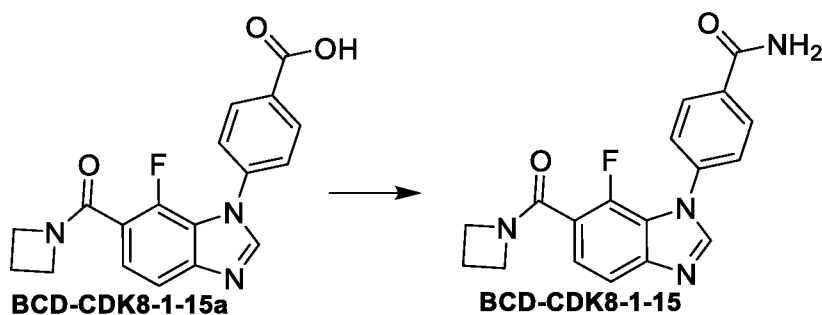
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-1-15e** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6e** (пример 1, стадия 4), используя соединение **1-15-1** вместо соединения **1-1-1**.

Пример 25. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-15a**.



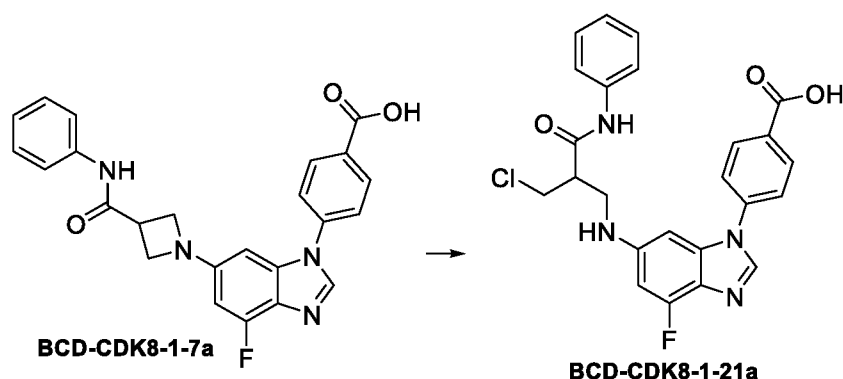
Соединение **BCD-CDK8-1-15a** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6a** (пример 2), используя соединение **BCD-CDK8-1-15e** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6e**.

Пример 26. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-15**.



Соединение **BCD-CDK8-1-15** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6** (пример 4), используя **BCD-CDK8-1-15a** вместо **BCD-CDK8-1-6a**.

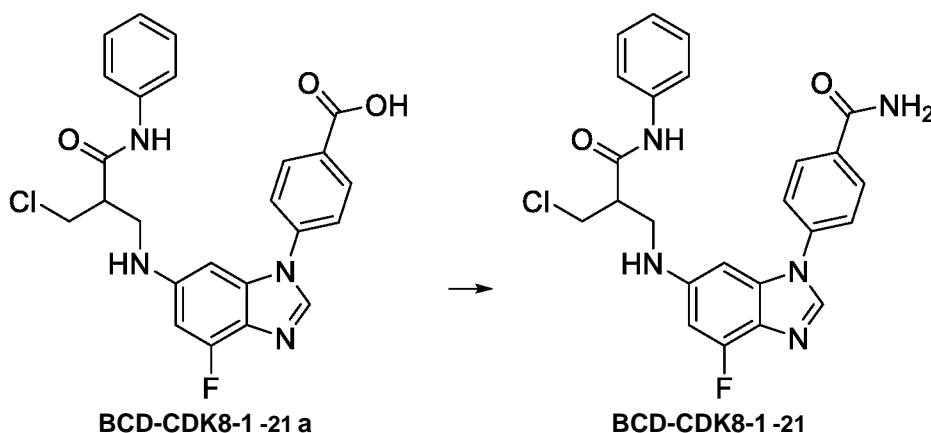
Пример 27. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-21a**.



К раствору соединения **BCD-CDK8-1-7a** (100 мг, 0,23 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана добавили 5 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане. Смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов, затем сконцентрировали в вакууме. Продукт реакции в виде белого порошка выделили с помощью

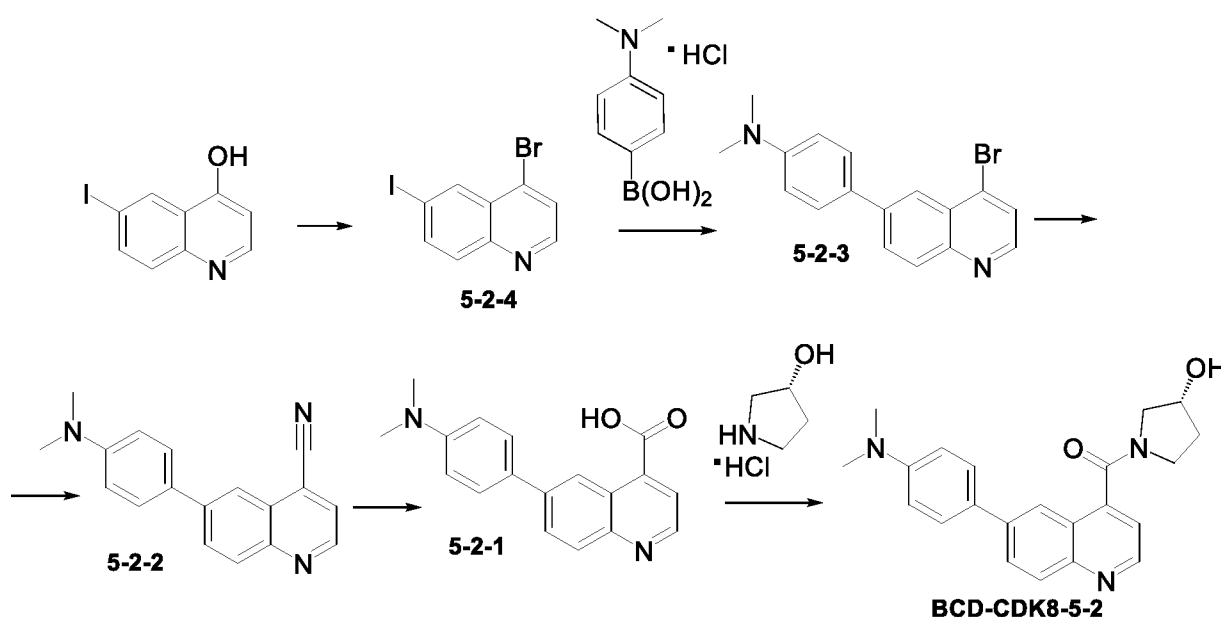
хроматографии на колонке с силикагелем с использованием смеси дихлорметан -метанол 94:6 в качестве элюента .Выход 90 мг (83%).

Пример 28. Способ получения соединения **BCD-CDK8-1-21**.



Соединение **BCD-CDK8-1-21** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6** (пример 4), используя **BCD-CDK8-1-21a** вместо **BCD-CDK8-1-6a**.

Пример 29. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-2**.



Стадия 1. К раствору 6-йод-4-гидроксихинолина (2.00 г, 7.38 ммоль) в 25 мл ДМФА при охлаждении ледяной баней добавили PBr_3 (0.909 мл, 9.59 ммоль). После чего довели реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивали 3 ч. Затем добавили 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенными растворами Na_2CO_3 и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 . Продукт реакции **5-2-4** получили в виде

белого порошка после концентрирования раствора в вакууме . Выход 2.38 г (97%).

Стадия 2. **5-2-4** (700 мг, 2.10 ммоль), гидрохлорид 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты (464 мг, 2.31 ммоль) и Cs_2CO_3 (2.39 г, 7.34 ммоль) растворили в 10 мл 1,4-диоксана и 5 мл воды . В инертной атмосфере к смеси добавили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (121 мг, 0.105 ммоль) . Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Далее добавили 250 мл воды , экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Органические слои отделили , промыли насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . Продукт **5-2-3** выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент гексан -этилацетат (9:1) в виде жёлтого порошка . Выход 514 мг (75%).

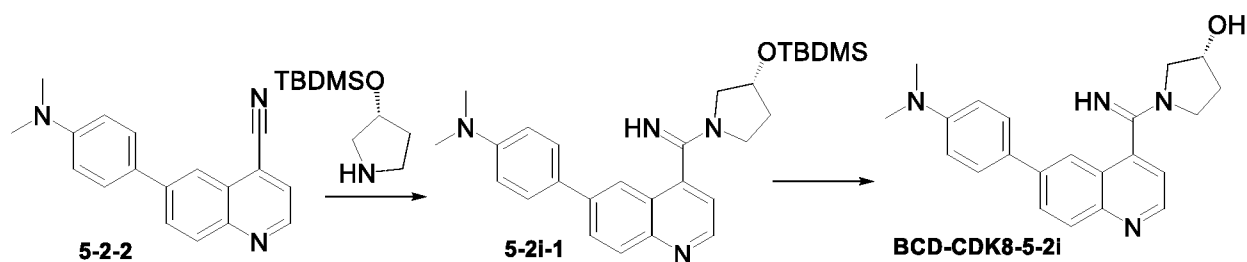
Стадия 3. К суспензии **5-2-3** (510 мг, 1.56 ммоль) и $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (220 мг, 1.87 ммоль) в 5 мл ДМФА добавили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90 мг, 0.078 ммоль) в инертной атмосфере при комнатной температуре . Далее перемешивали полученную смесь при 100°C в течение 1 ч. Влили в воду , отфильтровали выпавшие кристаллы , промыли водой , получив продукт **5-2-2** в виде жёлтого порошка . Выход 236 мг (94%).

Стадия 4. К **5-2-2** (430 мг, 1.57 ммоль) , растворенному в 10 мл этанола , прилили раствор KOH (264 мг, 4.71 ммоль) в 5 мл воды . Реакционную смесь кипятили в течении 60 ч. Затем добавили 1М раствор HCl до pH 4. Отфильтровали выпавший коричневый осадок соединения **5-2-1**. Выход 413 мг (90%).

Стадия 5. **5-2-1** (150 мг, 0.513 ммоль), гидрохлорид (*R*)-3-гидроксипирролидина (70 мг, 5.64 ммоль), HOBT (110 мг, 0.718 ммоль) и DIPEA (0.357 мл, 2.05 ммоль) растворили в 3 мл ДМФА . К смеси при охлаждении ледяной баней порциями добавили $\text{EDC} \cdot \text{HCl}$ (138 мг, 0.564 ммоль) и перемешивали 16 ч при комнатной температуре . Добавили 100 мл воды , продукт экстрагировали этилацетатом (3x70 мл). Органические слои отделили , промыли насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . Продукт **BKD-CDK8-5-2** выделили при помощи колоночной хроматографии на

силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (97:3) в виде светло -коричневого порошка .Выход 89 мг (48%).

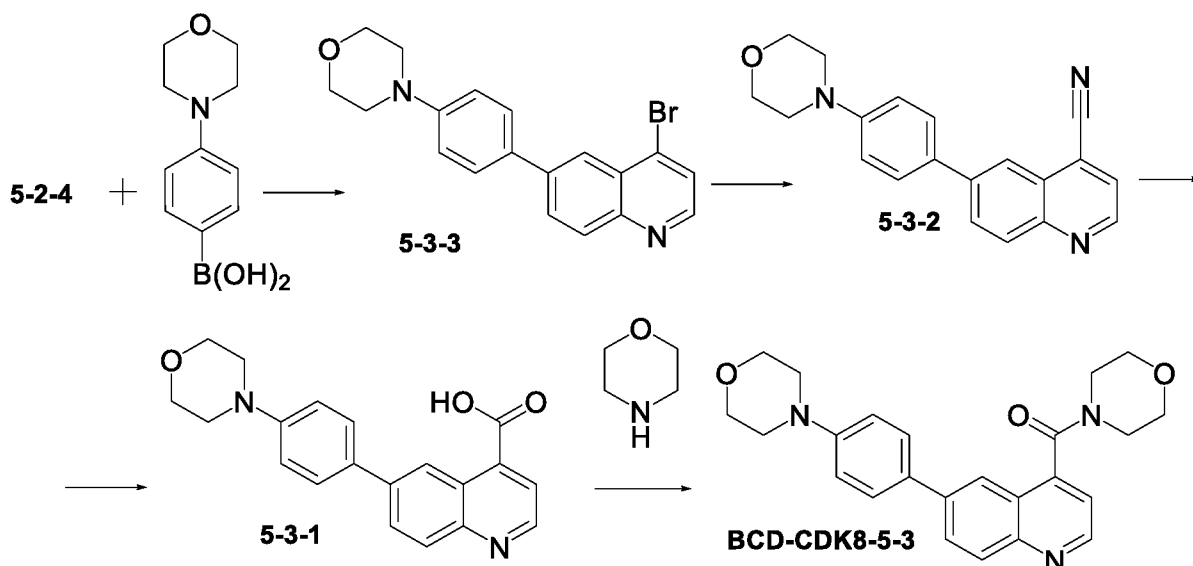
Пример 30. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-2L**



Стадия 1. К этилмагнийбромиду (0.914 мл, 2.93 ммоль) добавили раствор (*R*)-3-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)пирролидина (766 мг, 3.22 ммоль) (получен по методике , описанной в WO 2003/045315) в 3 мл сухого ТГФ в инертной атмосфере при охлаждении ледяной баней .Смесь выдержали в течение 1 ч при 30°С. Полученный раствор добавили при перемешивании к раствору **5-2-2** (200 мг, 0.732 ммоль) в 5 мл сухого ТГФ и выдержали в течение 1 ч при 30 °С. Реакцию обработали 50 мл насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Органические слои отделили , промыли насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . Продукт **5-2i-1** выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (97:3) в виде вязкой светло -жёлтой жидкости .Выход 330 мг (95%).

Стадия 2. **5-2i-1** (330 мг, 0.694 ммоль) растворили в 5 мл дихлорметана и при охлаждении ледяной баней добавили 3 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане , выдержали 16 ч при комнатной температуре .По окончании реакции добавили при перемешивании 0.25 мл 7М раствора NH_3 в метаноле , затем отогнали растворители . Продукт **BCD-CDK8-5-2i** выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан - NH_3 в метаноле (7М) (15:1) в виде жёлтого порошка .Выход 236 мг (94%).

Пример 31. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-3**.



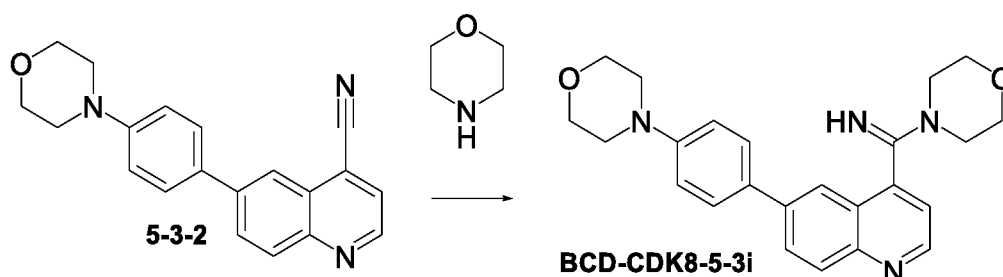
Стадия 1. Соединение **5-3-3** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя 4-морфолинофенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **5-3-2** было получено аналогично соединению **5-2-2** (пример 29, стадия 3), используя соединение **5-3-3** вместо соединения **5-2-3**.

Стадия 3. Соединение **5-3-1** было получено аналогично соединению **5-2-1** (пример 29, стадия 4), используя соединение **5-3-2** вместо соединения **5-2-2**.

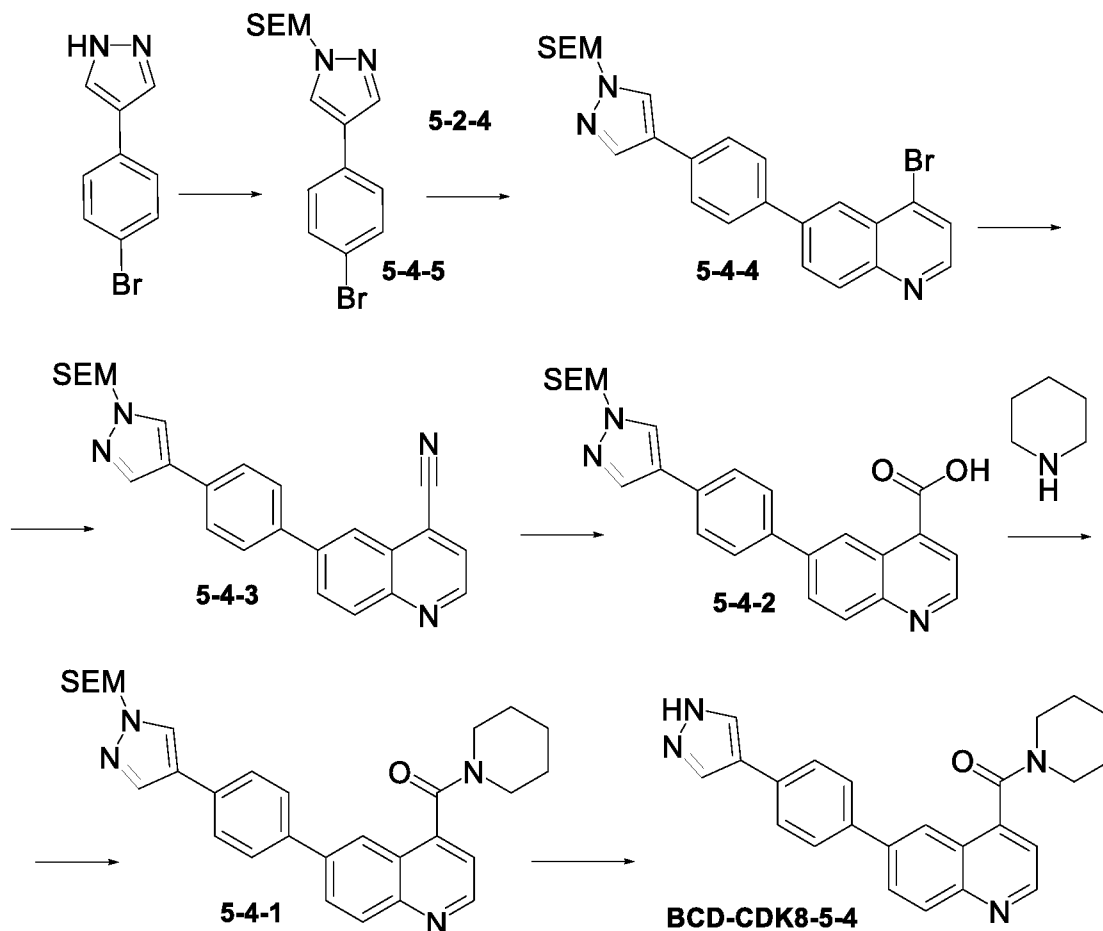
Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-5-3** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя соединение **5-3-1** вместо соединения **5-2-1** и морфолин вместо гидрохлорида (Δ)-3-гидроксипирролидина.

Пример 32. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-3i**.



Соединение **BCD-CDK8-5-3i** было получено аналогично соединению **5-2i-1** (пример 30, стадия 1), используя соединение **5-3-2** вместо соединения **5-2-2** и морфолин вместо (*R*)-3-(*трет*-бутилдиметилсилокси)пирролидина.

Пример 33. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-4**.



Стадия 1. К 4-(4-бромфенил)-1*H*-пирозол (3.00 г, 0.01 моль) в 10 мл ДМФА при перемешивании и охлаждении ледяной баней добавили порциями NaH (834 мг, 0.021 моль). Довели реакционную смесь до комнатной температуры и выдержали 15 мин. Далее добавили 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорид (3.36 г, 0.02 моль). Через 1 ч вылили в 300 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3x 100 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂S₀₄. Продукт реакции **5-4-5** получили в виде светло-жёлтого порошка после концентрирования раствора в вакууме. Выход 3.42 г (88%).

Стадия 2. К суспензии **5-4-5** (557 мг, 1.58 ммоль), бис(пинаколато)диборана (600 мг, 2.36 ммоль), ацетата калия (464 мг, 4.73

ммоль), XPhos (150 мг, 0.316 ммоль) в 20 мл 1,4-диоксана добавили в инертной атмосфере при перемешивании ацетат палладия (П) (35 мг, 0.158 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 80°C в течение 30 мин. Далее добавили **5-2-4** (500 мг, 1.50 ммоль), Na₂CO₃ (835 мг, 7.88 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (182 мг, 0.158 ммоль) и 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем добавили 250 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом (3x150 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Продукт **5-4-4** выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (9:1) в виде жёлтого порошка. Выход 514 мг (75%).

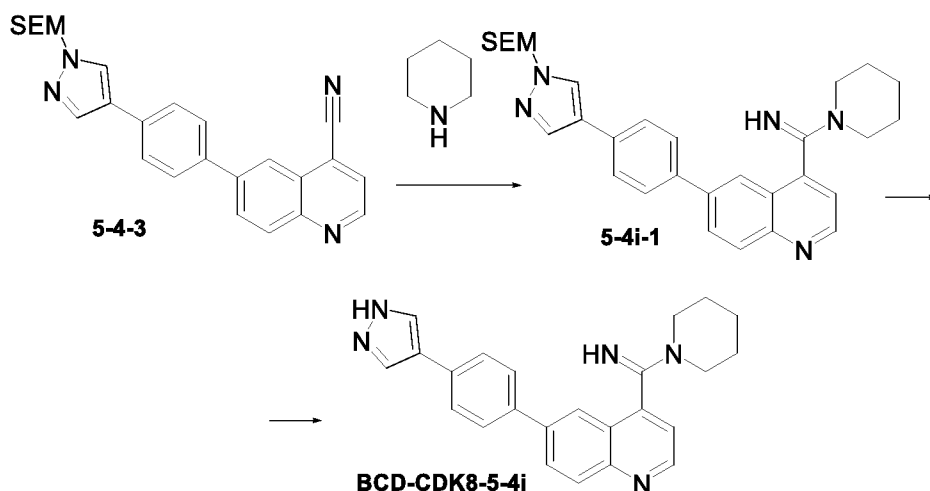
Стадия 3. Соединение **5-4-3** было получено аналогично соединению **5-2-2** (пример 29, стадия 3), используя соединение **5-4-4** вместо соединения **5-2-3**.

Стадия 4. Соединение **5-4-2** было получено аналогично соединению **5-2-1** (пример 29, стадия 4), используя соединение **5-4-3** вместо соединения **5-2-2**.

Стадия 5. Соединение **5-4-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя соединение **5-4-2** вместо соединения **5-2-1** и пиперидин вместо гидрохлорида (^)-3-гидроксипирролидина.

Стадия 6. **5-4-1** (57 мг, 0.111 ммоль) растворили в 3 мл дихлорметана и при охлаждении ледяной баней добавили 1 мл трифторуксусной кислоты. Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Далее добавили 50 мл насыщенного раствора Na₂CO₃, экстрагировали дихлорметаном (3x30 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Продукт **BCD-CDK8-5-4** выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3) в виде светло-жёлтого порошка. Выход 30 мг (71%).

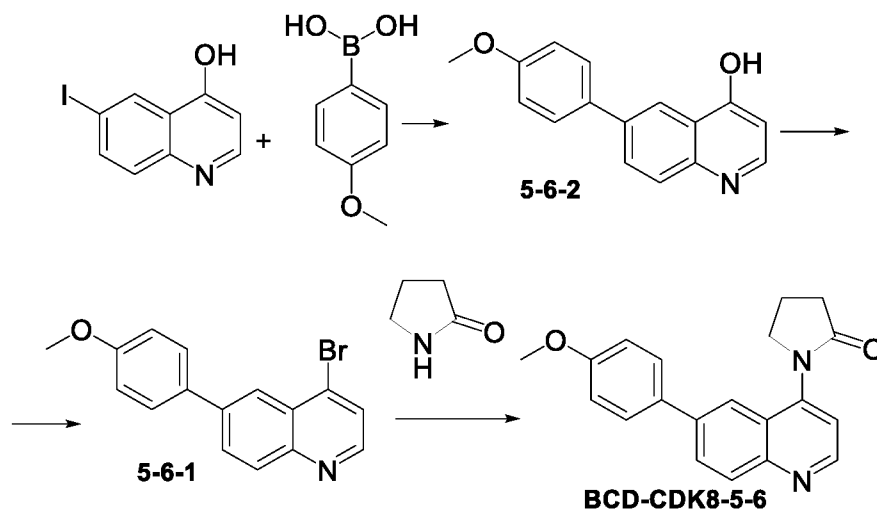
Пример 34. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-4i**.



Стадия 1. Соединение **5-4i-1** было получено аналогично соединению **5-2i-1** (пример 30, стадия 1), используя соединение **5-4-3** вместо соединения **5-2-2** и пиперидин вместо соединения (*R*)-3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси) пирролидина.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-5-4i** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-4** (пример 33, стадия 6), используя соединение **5-4i-1** вместо соединения **5-4-1**.

Пример 35. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-6**.

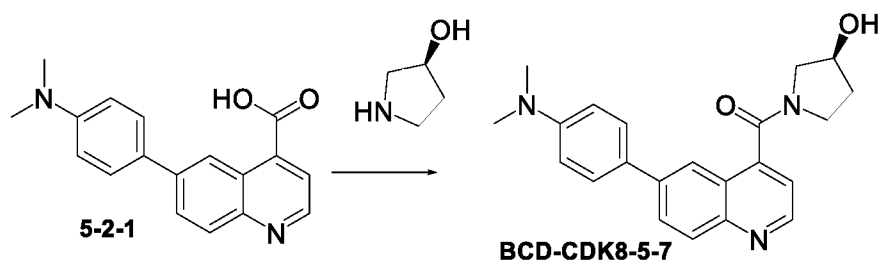


Стадия 1. Соединение **5-6-2** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя 6-йод-4-гидроксихинолин вместо соединения **5-2-4** и 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **5-6-1** было получено аналогично соединению **5-2-4** (пример 29, стадия 1), используя соединение **5-6-2** вместо 6-йод-4-гидроксихинолина.

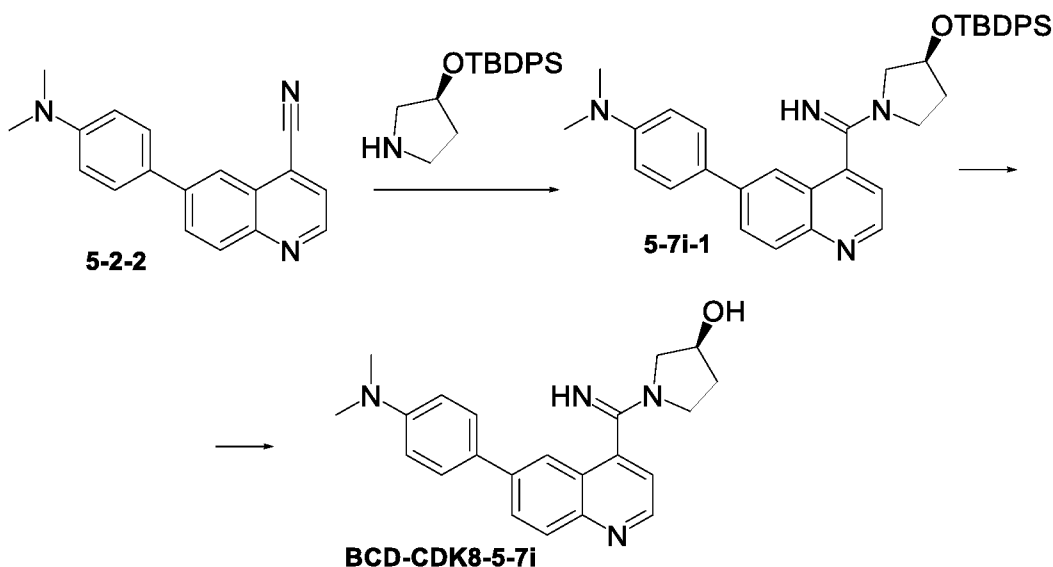
Стадия 3. К суспензии **5-6-1** (100 мг, 0.318 ммоль), 2-пирролидона (54 мг, 0.637 ммоль), BINAP (20 мг, 10%-мол.) и Cs_2CO_3 (259 мг, 0.796 ммоль) в 5 мл 1,4-диоксана в инертной атмосфере добавили ацетат палладия (П) (4 мг, 5%-мол.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем добавили 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3x30 мл). Органические слои отделили, промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 . Продукт **BCD-CDK8-5-6** выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 76 мг (75%).

Пример 36. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-7**.



Соединение **BCD-CDK8-5-7** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя гидрохлорид (*S*)-3-гидрокси-пирролидина вместо гидрохлорида (*R*)-3-гидрокси-пирролидина.

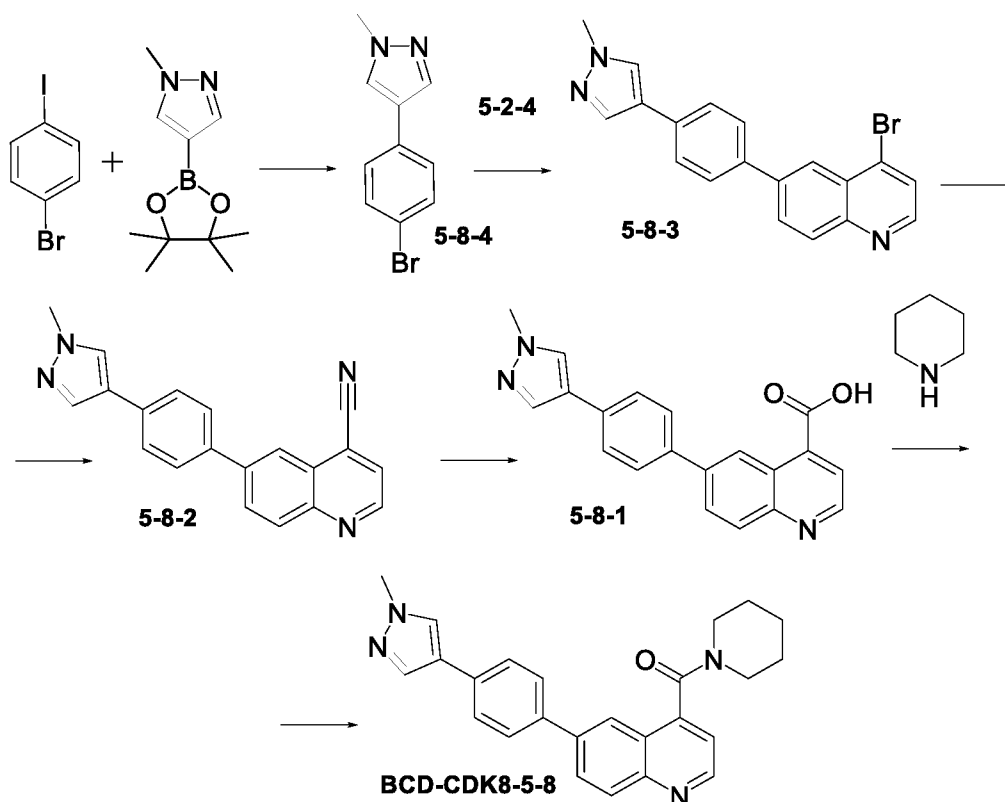
Пример 37. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-7i**.



Стадия 1. Соединение **5-7i-1** было получено аналогично соединению **5-2i-1** (пример 30, стадия 1), используя (*S*)-3-(*трет*-бутилдифенилсилилокси) пирролидина (получен по методике, описанной в WO 2014/029983) вместо (*R*)-3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси) пирролидина.

Стадия 2. **5-7i-1** (150 мг, 0.250 ммоль) растворили в 2 мл дихлорметана и при охлаждении добавили 4 мл 4М раствора HCl в 1,4-диоксане, выдержали 72 ч при комнатной температуре. По окончании реакции добавили при перемешивании 0.25 мл 7М раствора NH₃ в метаноле, затем отогнали растворители. Продукт **BCD-CDK8-5-7i** выделяли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан -NH₃ в метаноле (7М) (15:1). Выход 70 мг (78%).

Пример 38. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-8**.



Стадия 1. Соединение **5-8-4** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение 1-бром-4-йодбензол вместо соединения **5-2-4** и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан-2-ил)-1H-пиразол вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

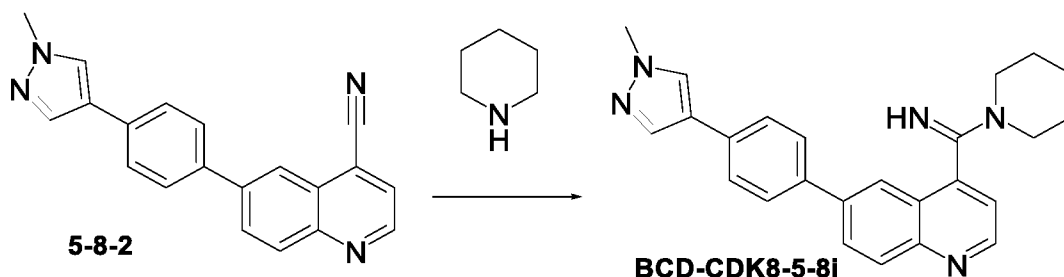
Стадия 2. Соединение **5-8-3** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **5-8-4** вместо соединения **5-4-5**.

Стадия 3. Соединение **5-8-2** было получено аналогично соединению **5-2-2** (пример 29, стадия 3), используя соединение **5-8-3** вместо соединения **5-2-3**.

Стадия 4. Соединение **5-8-1** было получено аналогично соединению **5-2-1** (пример 29, стадия 4), используя соединение **5-8-2** вместо соединения **5-2-2**.

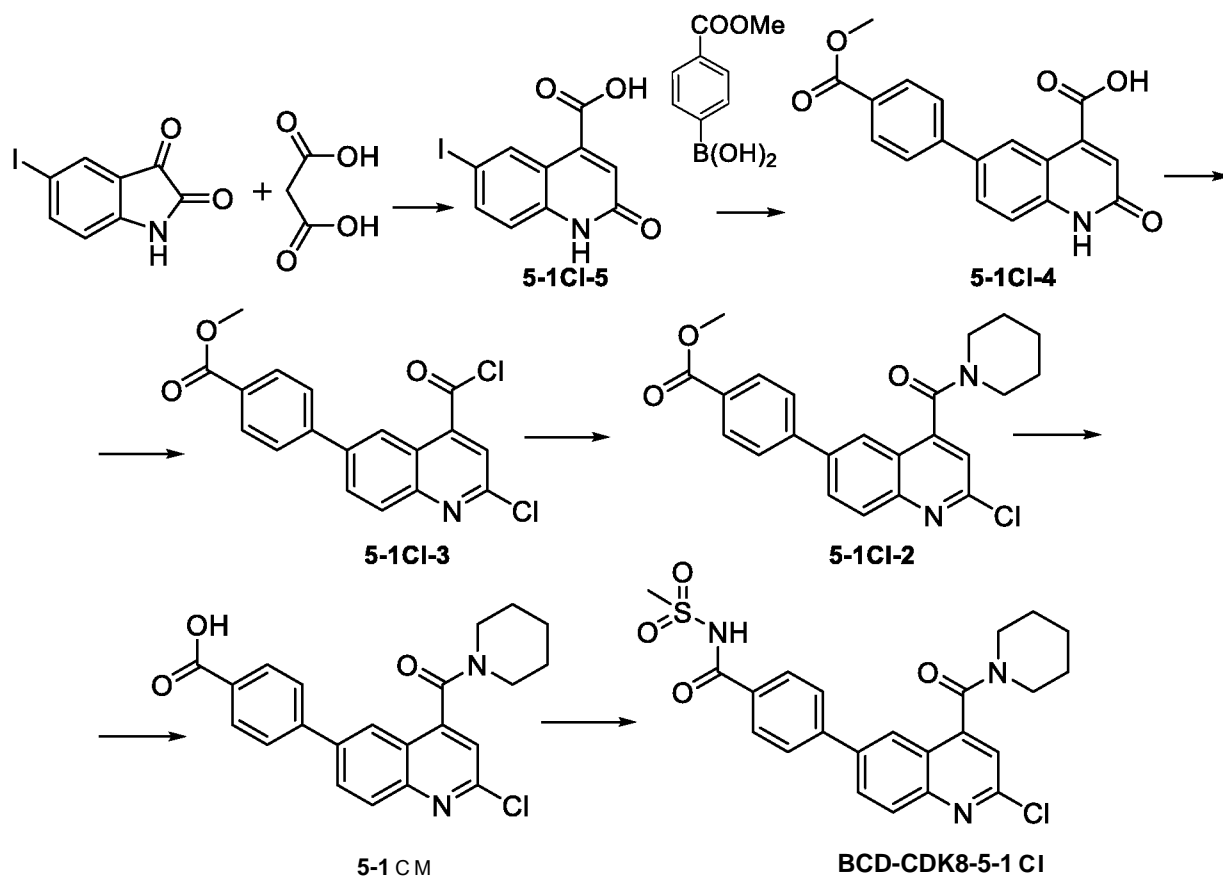
Стадия 5. Соединение **BCD-CDK8-5-8** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя соединение **5-8-1** вместо соединения **5-2-1** и пиперидин вместо гидрохлорида (Δ)-3-гидрокси-пирролидина.

Пример 39. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-8i**.



Соединение **BCD-CDK8-5-8i** было получено аналогично соединению **5-2i-1** (пример 30, стадия 1), используя соединение **5-8-2** вместо соединения **5-2-2** и пиперидин вместо (*R*)-3-(*трет*-бутилдиметилсилилокси) пирролидина.

Пример 40. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-1C1**.



Стадия 1. Смесь 5-иодизатина (2.00 г, 7.32 ммоль), малоновой кислоты (838 мг, 8.06 ммоль) и ацетата натрия (751 мг, 9.16 ммоль) кипятили в течение 10 ч в 15 мл уксусной кислоты. Суспензию отфильтровали, осадок промыли этанолом и ацетоном. Продукт **5-1Cl-5** получили в виде тёмно-серого порошка. Выход 1.35 г (58%).

Стадия 2. Соединение **5-1Cl-4** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **5-1Cl-5** вместо **5-2-4** и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 3. К **5-1Cl-4** (1.21 г, 3.73 ммоль) при 0-5° С добавили $SOCl_2$ (5 мл, 68.9 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 100°С 1.5 ч. Далее удалили летучие компоненты при пониженном давлении. Продукт **5-1Cl-3** получили в виде коричневого порошка и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 1.34 г (100%).

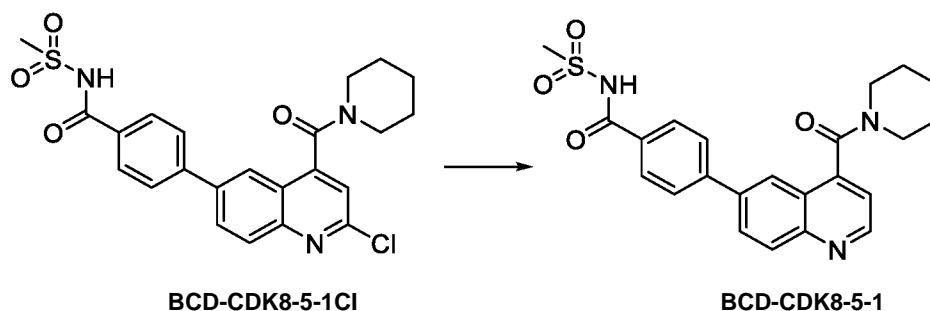
Стадия 4. Суспензию **5-1Cl-3** (1.34 г, 3.73 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана добавили при перемешивании к раствору пиперидина (1.11 г,

13.1 ммоль) и триэтиламина (5.21 мл, 37.3 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана при 0-5° С. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре 6 ч. После концентрирования продукт 5-1С1-2 выделили в виде светло-жёлтого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (3:1). Выход 457 мг (30%).

Стадия 5. Соединение 5-1С1-1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-6а (пример 2), используя соединение 5-1С1-2 вместо соединения BCD-CDK8-1-6е.

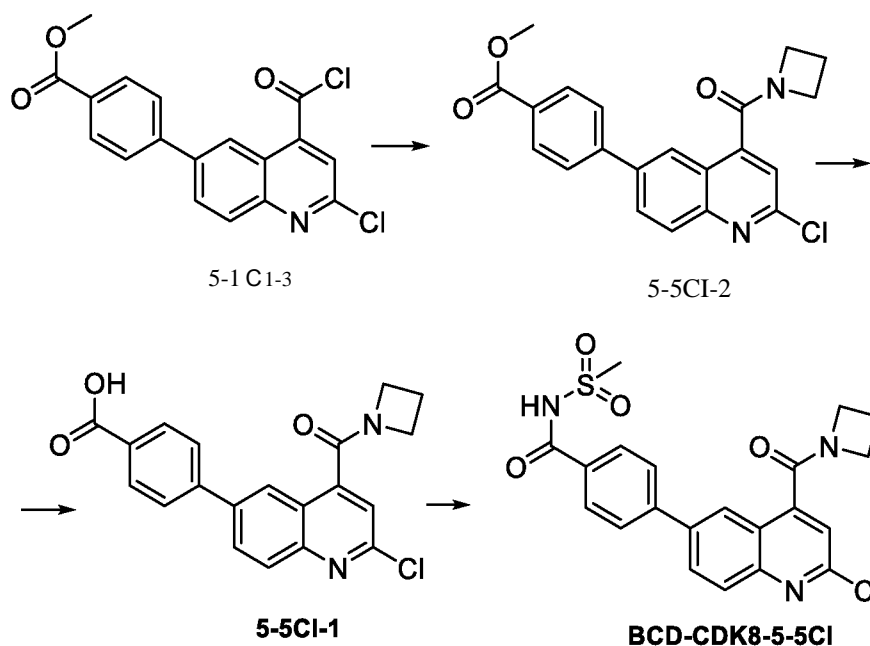
Стадия 6. Соединение BCD-CDK8-5-1С1 было получено аналогично соединению BCD-CDK8-1-1 (пример 3), используя 5-1С1-1 вместо BCD-CDK8-1-6а.

Пример 41. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-1.



Смесь BCD-CDK8-5-1С1 (127 мг, 0.27 ммоль), триэтиламина (0.075 мл, 0.54 ммоль) и Pd/C (20 мг) в 5 мл метанола перемешивали в атмосфере водорода при давлении 8 атм в течение 3 ч. После концентрирования продукт выделили в виде белого порошка при помощи препаративной хроматографии. Выход 100 мг (85%).

Пример 42. Способ получения соединения BCD-CDK8-5-5С1.

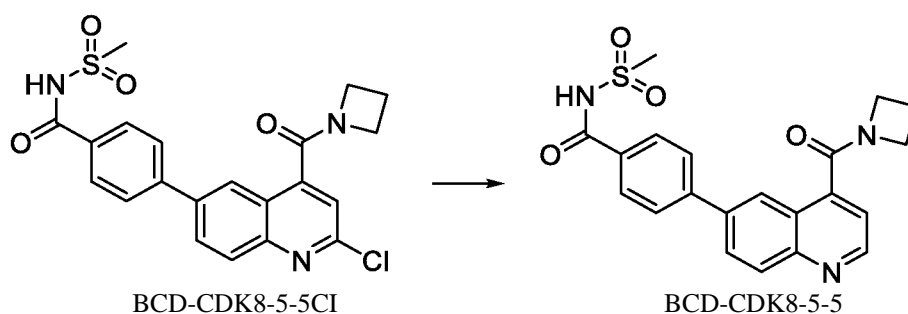


Стадия 1. Соединение **5-5C1-2** было получено аналогично соединению **5-1C1-2** (пример 40, стадия 4), используя гидрохлорид азетидина вместо пиперидина .

Стадия 2. Соединение **5-5C1-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6a** (пример 2), используя соединение **5-5C1-2** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6e**.

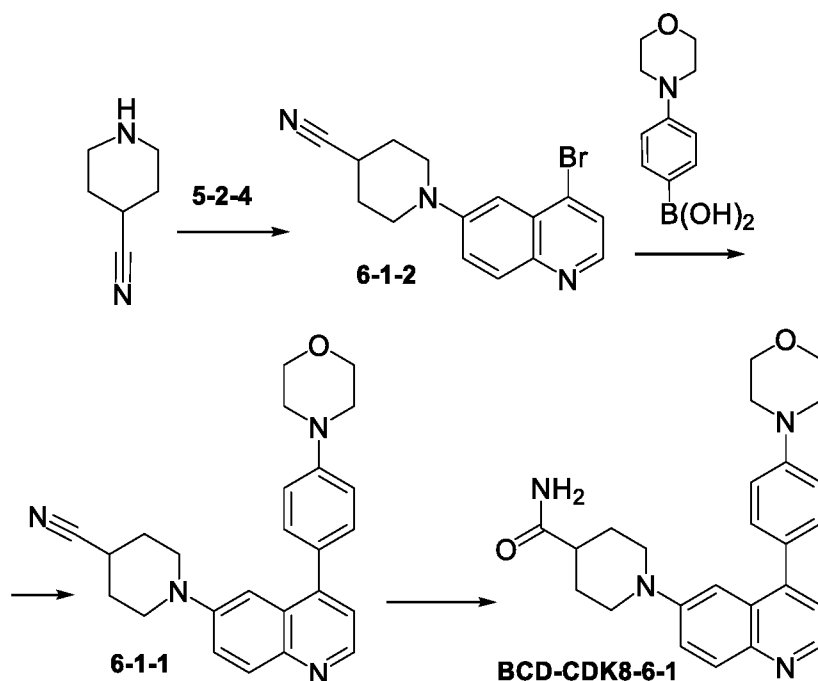
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-5-5Cl** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-1** (пример 3), используя **5-5C1-1** вместо **BCD-CDK8-1-6a**.

Пример 43. Способ получения соединения **BCD-CDK8-5-5**.



Соединение **BCD-CDK8-5-5** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-1** (пример 41), используя **BCD-CDK8-5-5Cl** вместо **BCD-CDK8-5-1Cl**.

Пример 44. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-1**.

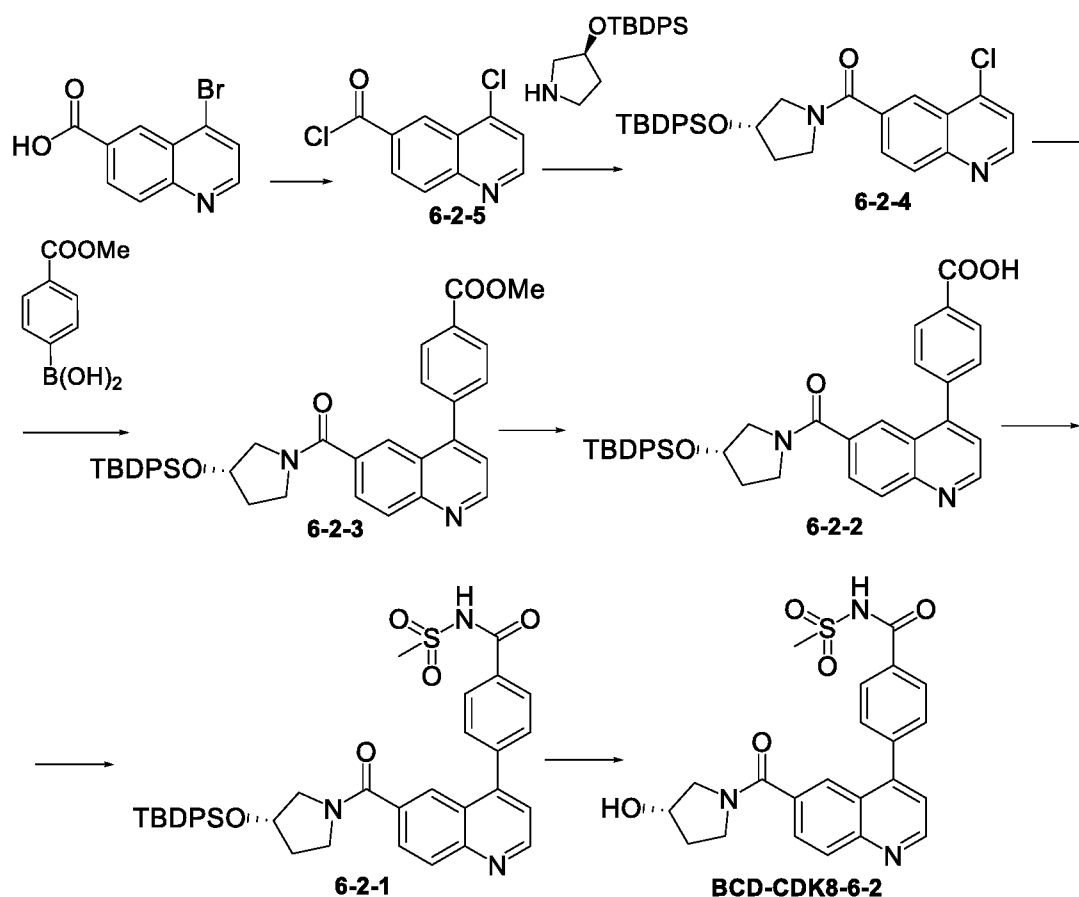


Стадия 1. Соединение **6-1-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-6** (пример 35, стадия 3), используя соединение **5-2-4** вместо соединения **5-6-1** и 4-пиперидинкарбонитрил вместо 2-пирролидона.

Стадия 2. Соединение **6-1-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-1-2** вместо соединения **5-2-4** и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 3. **6-1-1** (101 мг, 0.253 ммоль) растворили в 2 мл 80%-мас. H_2SO_4 и выдержали при комнатной температуре 48 ч. Далее реакционную смесь вылили в 50 мл воды, добавили насыщенный раствор Na_2CO_3 до pH 8, продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенный экстракт промыли насыщенным раствором $NaCl$, сушили Na_2SO_4 . Продукт **BCD-CDK8-6-1** выделили в виде жёлто-оранжевого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (97:3). Выход 61 мг (57%).

Пример 45. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-2**.



Стадия 1. К 4-бромхиолин -6-карбоновой кислоте (530 мг, 2.11 ммоль) при $0-5^\circ\text{C}$ добавили SOCl_2 (5 мл, 68.5 ммоль). Реакционную смесь выдержали при 100°C 3 ч. Далее удалили летучие компоненты при пониженном давлении. Продукт **6-2-5** получили в виде бежевого порошка и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 476 мг (100%).

Стадия 2. Суспензию **6-2-5** (476 мг, 2.11 ммоль) в 4 мл сухого дихлорметана добавили при перемешивании к раствору (S)-3-(терт-бутилдифенилсилилокси)пирролидина (755 мг, 2.32 ммоль) и триэтиламина (0.881 мл, 6.33 ммоль) в 10 мл сухого дихлорметана при $0-5^\circ\text{C}$. Реакционную смесь выдержали при комнатной температуре 6 ч. После концентрирования продукт **6-2-4** выделили в виде белого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат-дихлорметан (3:2:2). Выход 850 мг (72%).

Стадия 3. Соединение **6-2-3** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-2-4** вместо соединения **5-2-**

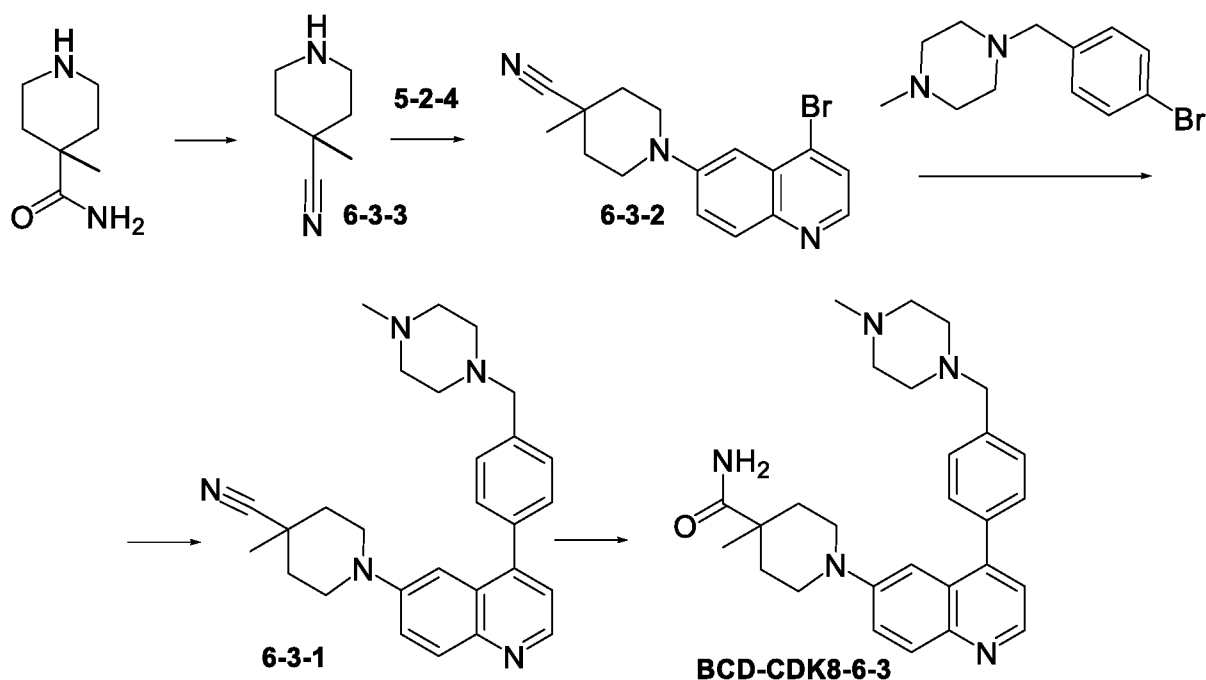
4 и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты .

Стадия **4**. К раствору **6-2-3** (934 мг, 1.52 ммоль) в 12 мл метанола добавили раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (96 мг, 2.28 ммоль) в 6 мл воды . Реакционную смесь кипятили 2 ч, отогнали метанол, добавили 0.1М раствор HCl до pH 4. Суспензию фильтровали, осадок промыли водой, получили продукт **6-2-2** в виде серого порошка .Выход 795 мг (87%).

Стадия **5**. К раствору **6-2-2** (350 мг, 0.58 ммоль), метансульфонамида (66 мг, 0.70 ммоль) и DMAP (11 мг, 0.09 ммоль) в 5 мл дихлорметана при перемешивании и охлаждении водяной баней добавили порциями $\text{EDC}\cdot\text{HCl}$ (128 мг, 0.67 ммоль). Реакционную смесь выдержали 16 ч при комнатной температуре . Затем отогнали растворитель, продукт **6-2-1** выделили в виде белого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан -метанол (94:6). Выход 90 мг (23%).

Стадия **6**. Соединение **BCD-CDK8-6-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-7i** (пример 37, стадия 2), используя соединение **6-2-1** вместо **5-7i-1**.

Пример **46**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-3**.



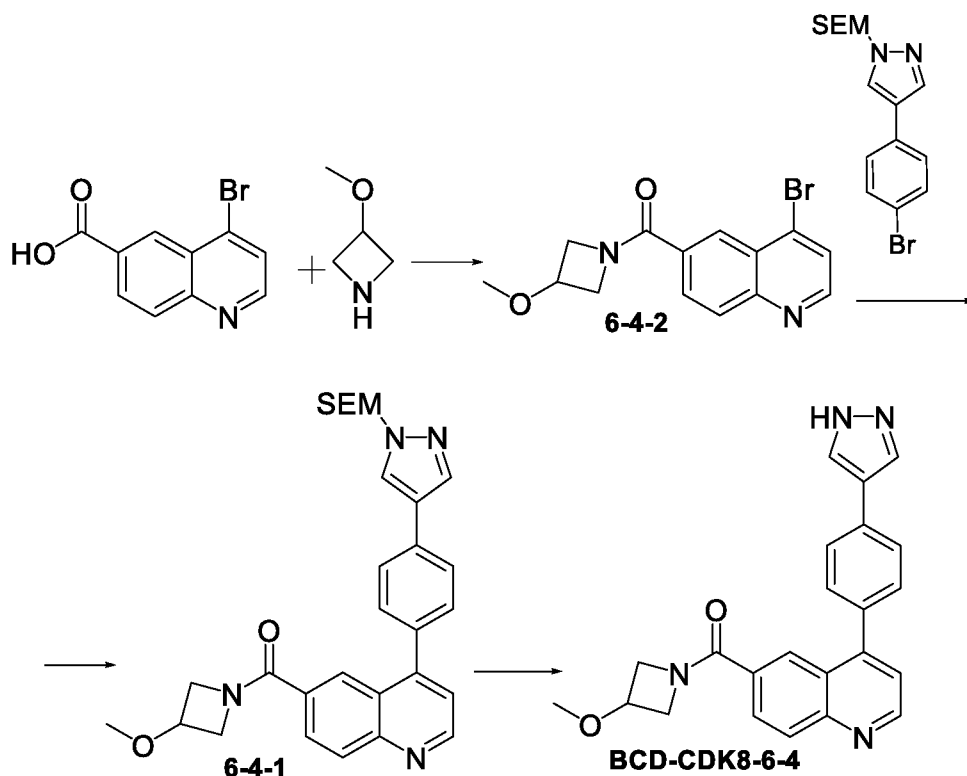
Стадия 1. К 4-метилпиперидин -4-карбоксамиду (786 мг, 5.54 ммоль) при 0-5° С добавили SOCl_2 (1.22 мл, 16.6 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 60°С 10 ч. Далее отогнали растворитель , к остатку при 0-5°С добавили 7М раствор NH_3 в метаноле . После концентрирования продукт **6-3-3** выделили в виде жёлтой жидкости при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан - NH_3 в метаноле (7М) (99: 1). Выход 433 мг (63%).

Стадия 2. Соединение **6-3-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-6** (пример 35, стадия 3), используя соединение **5-2-4** вместо соединения **5-6-1** и **6-3-3** вместо 2-пирролидона .

Стадия 3. Соединение **6-3-1** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-3-2** вместо соединения **5-2-4** и 1-((4-бромфенил)метил)-4-метилпиперазин вместо соединения **5-4-5**.

Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-6-3** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-6-1** (пример 44, стадия 3), используя соединение **6-3-1** вместо соединения **6-1-1**.

Пример 47. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-4**.

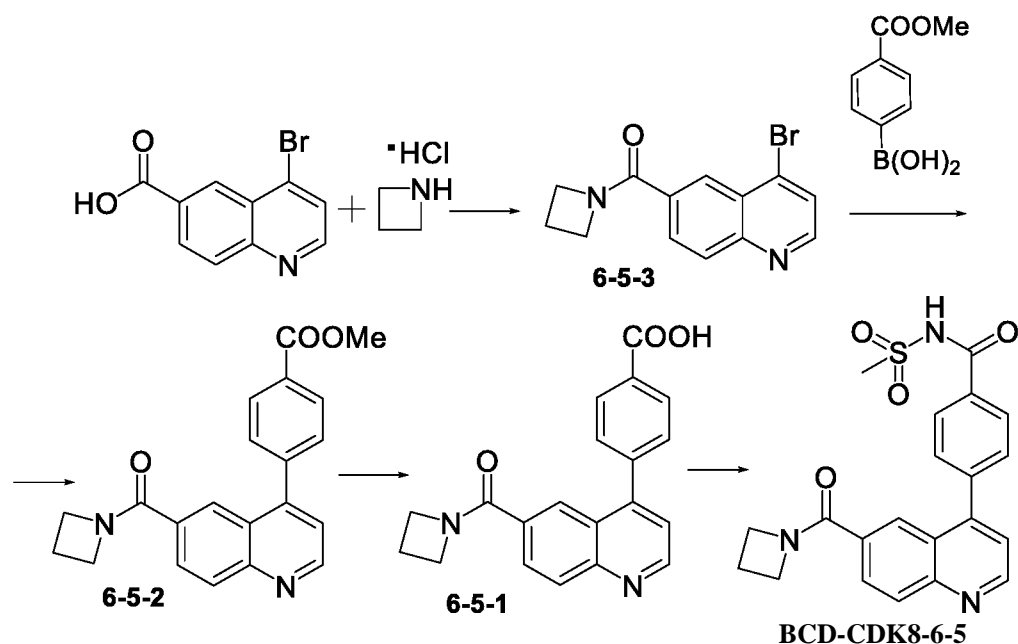


Стадия 1. Соединение **6-4-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхинолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения **5-2-1** и 3-метоксиазетидин вместо гидрохлорида (*l*)-3-гидроксипирролидина .

Стадия 2. Соединение **6-4-1** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-4-2** вместо соединения **5-2-4**.

Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-6-4** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-4** (пример 33, стадия 6), используя соединение **6-4-1** вместо соединения **5-4-1**.

Пример 48. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-5**.



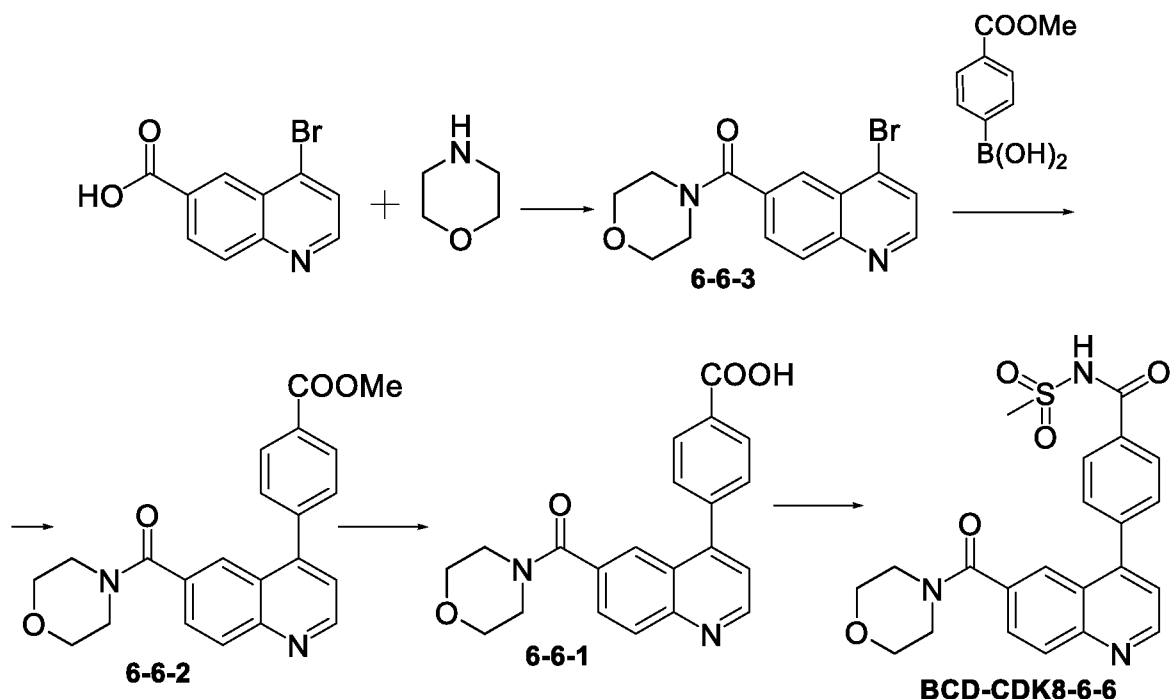
Стадия 1. Соединение **6-5-3** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхинолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения **5-2-1** и гидрохлорид азетидина вместо гидрохлорида (*l*)-3-гидроксипирролидина .

Стадия 2. Соединение **6-5-2** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-5-3** вместо соединения **5-2-4** и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты .

Стадия 3. Соединение **6-5-1** было получено аналогично соединению **6-2-2** (пример 45, стадия 4), используя соединение **6-5-2** вместо соединения **6-2-3**.

Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-6-5** было получено аналогично соединению **6-2-1** (пример 45, стадия 5), используя соединение **6-5-1** вместо соединения **6-2-2**.

Пример 49. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-6**.



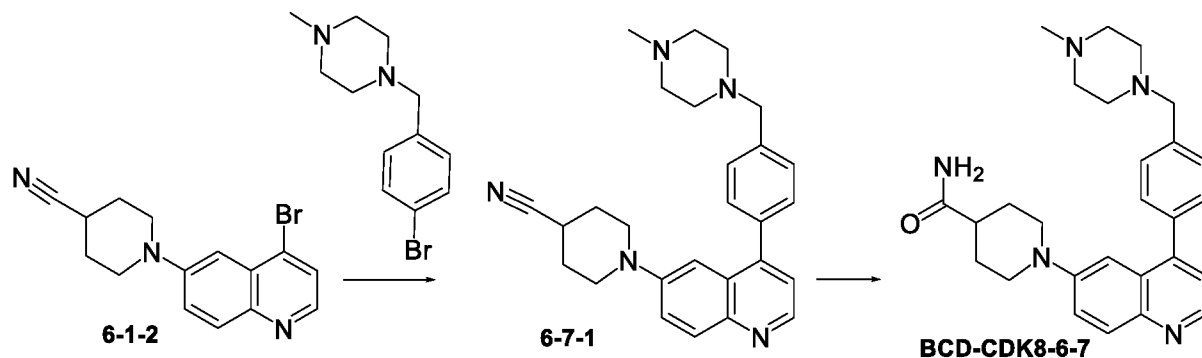
Стадия 1. Соединение **6-6-3** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя 4-бромхинолин-6-карбоновую кислоту вместо соединения **5-2-1** и морфолин вместо гидрохлорида (*l*)-3-гидрокси-пирролидина.

Стадия 2. Соединение **6-6-2** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-6-3** вместо соединения **5-2-4** и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 3. Соединение **6-6-1** было получено аналогично соединению **6-2-2** (пример 45, стадия 4), используя соединение **6-6-2** вместо соединения **6-2-3**.

Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-6-6** было получено аналогично соединению **6-2-1** (пример 45, стадия 5), используя соединение **6-6-1** вместо соединения **6-2-2**.

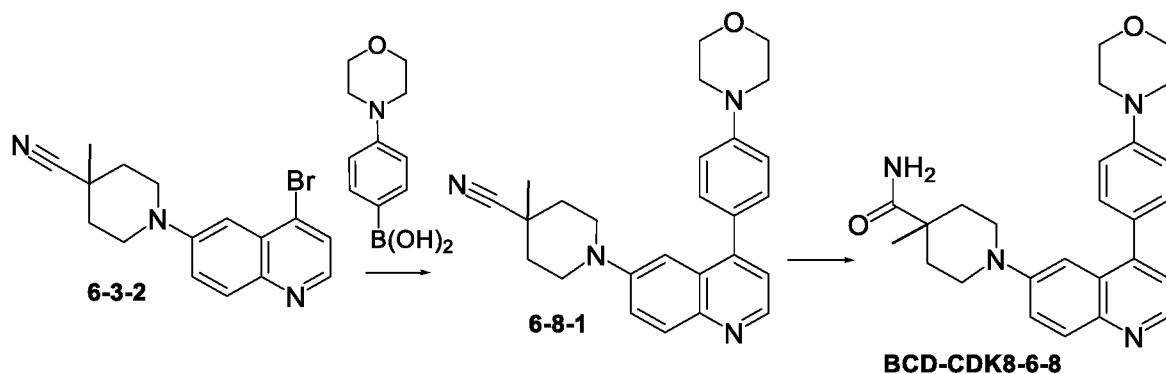
Пример 50. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-7**.



Стадия 1. Соединение **6-7-1** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-1-2** вместо соединения **5-2-4** и 1-((4-бромфенил)метил)-4-метилпиперазин вместо **5-4-5**.

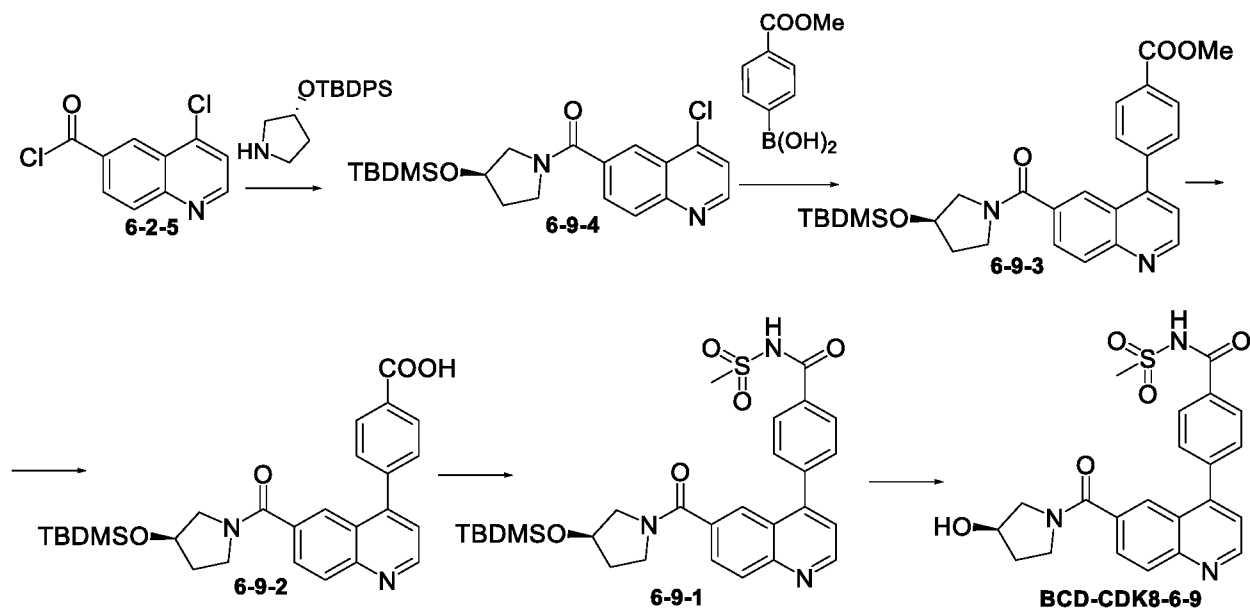
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-6-7** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-6-1** (пример 44, стадия 3), используя соединение **6-7-1** вместо соединения **6-1-1**.

Пример 51. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-8**.



Стадия 1. Соединение **6-8-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-3-2** вместо соединения **5-2-4** и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-6-8** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-6-1** (пример 44, стадия 3), используя соединение **6-8-1** вместо соединения **6-1-1**.

Пример 52. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-9**.

Стадия 1. Соединение **6-9-4** было получено аналогично соединению **6-2-4** (пример 45, стадия 2), используя (*R*)-3-(*tert*-бутилдиметилсилилокси) пирролидин вместо (*S*)-3-(*tert*-бутилдифенилсилилокси) пирролидина.

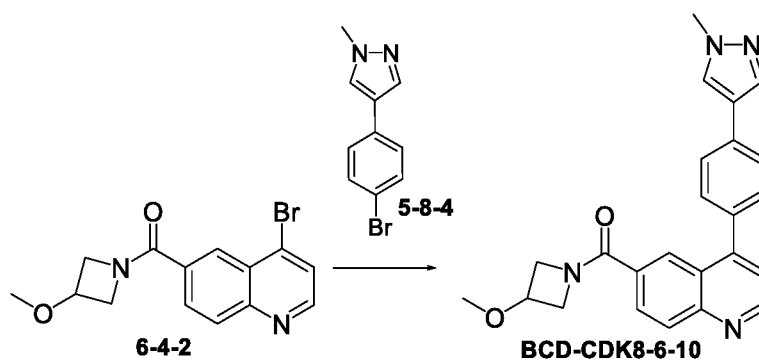
Стадия 2. Соединение **6-9-3** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **6-9-4** вместо соединения **5-2-4** и 4-метоксикарбонилфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенилбороновой кислоты.

Стадия 3. Соединение **6-9-2** было получено аналогично соединению **6-2-2** (пример 45, стадия 4), используя соединение **6-9-3** вместо соединения **6-2-3**.

Стадия 4. Соединение **6-9-1** было получено аналогично соединению **6-2-1** (пример 45, стадия 5), используя соединение **6-9-2** вместо соединения **6-2-2**.

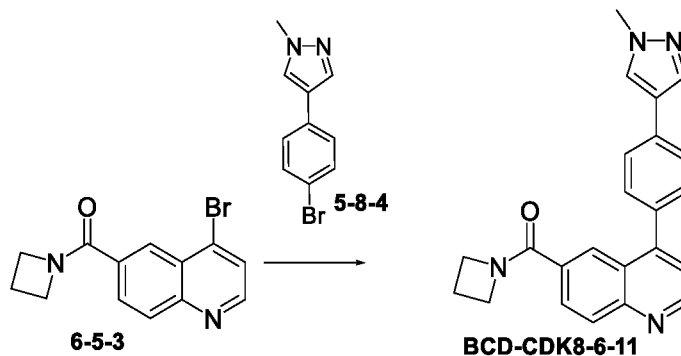
Стадия 5. Соединение **BCD-CDK8-6-9** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2i** (пример 30, стадия 2), используя соединение **6-9-1** вместо соединения **5-2i-1**.

Пример 53. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-10**.



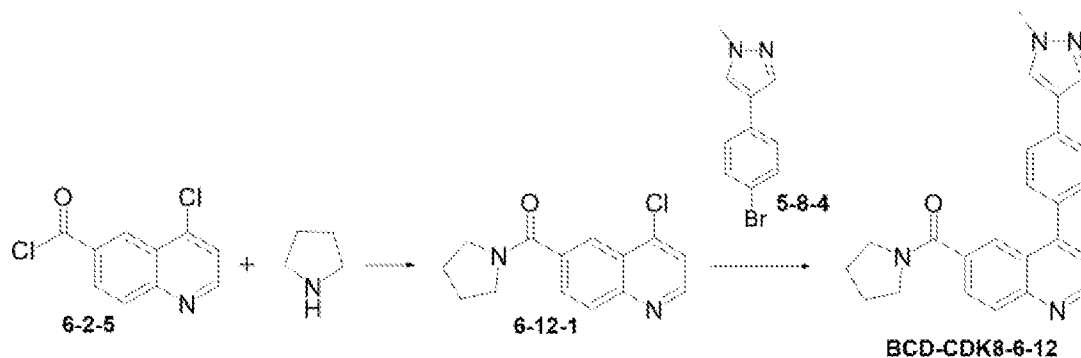
Соединение **BCD-CDK8-6-10** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-4-2** вместо соединения **5-2-4** и **5-8-4** вместо **5-4-5**.

Пример **54**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-11**.



Соединение **BCD-CDK8-6-11** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-5-3** вместо соединения **5-2-4** и **5-8-4** вместо **5-4-5**.

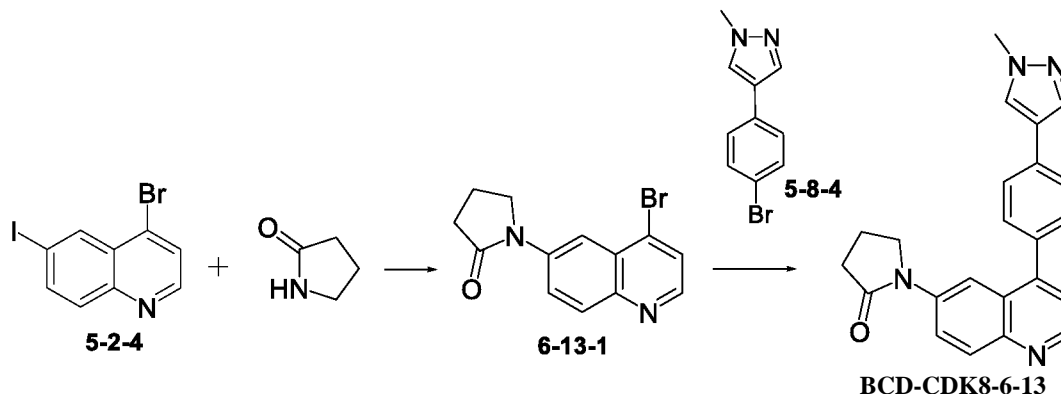
Пример **55**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-12**.



Стадия 1. Соединение **6-12-1** было получено аналогично соединению **6-2-4** (пример 45, стадия 2), используя пирролидин вместо (*S*)-3-(*нп* *ет*-бутилдифенилсилилокси) пирролидина .

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-6-12** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-12-1** вместо соединения **5-2-4** и **5-8-4** вместо **5-4-5**.

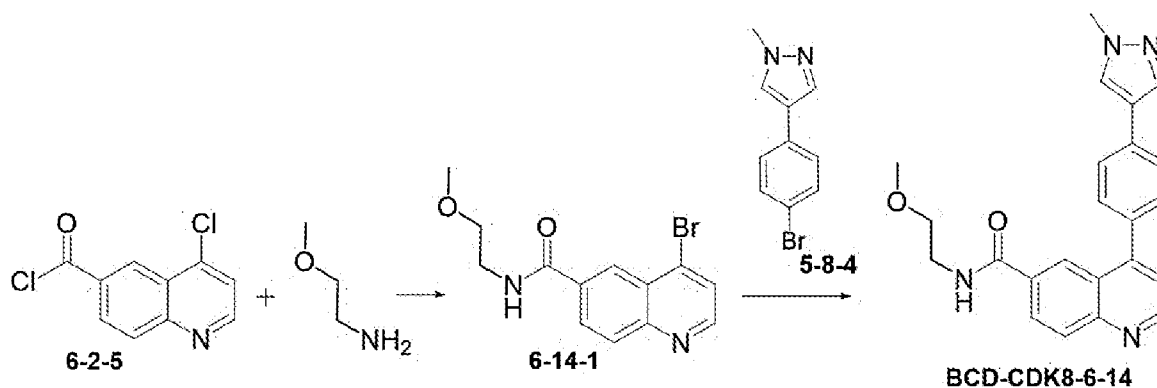
Пример 56. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-13**.



Стадия 1. Соединение **6-13-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-6** (пример 35, стадия 3), используя соединение **5-2-4** вместо соединения **5-6-1**.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-6-13** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-13-1** вместо соединения **5-2-4** и **5-8-4** вместо **5-4-5**.

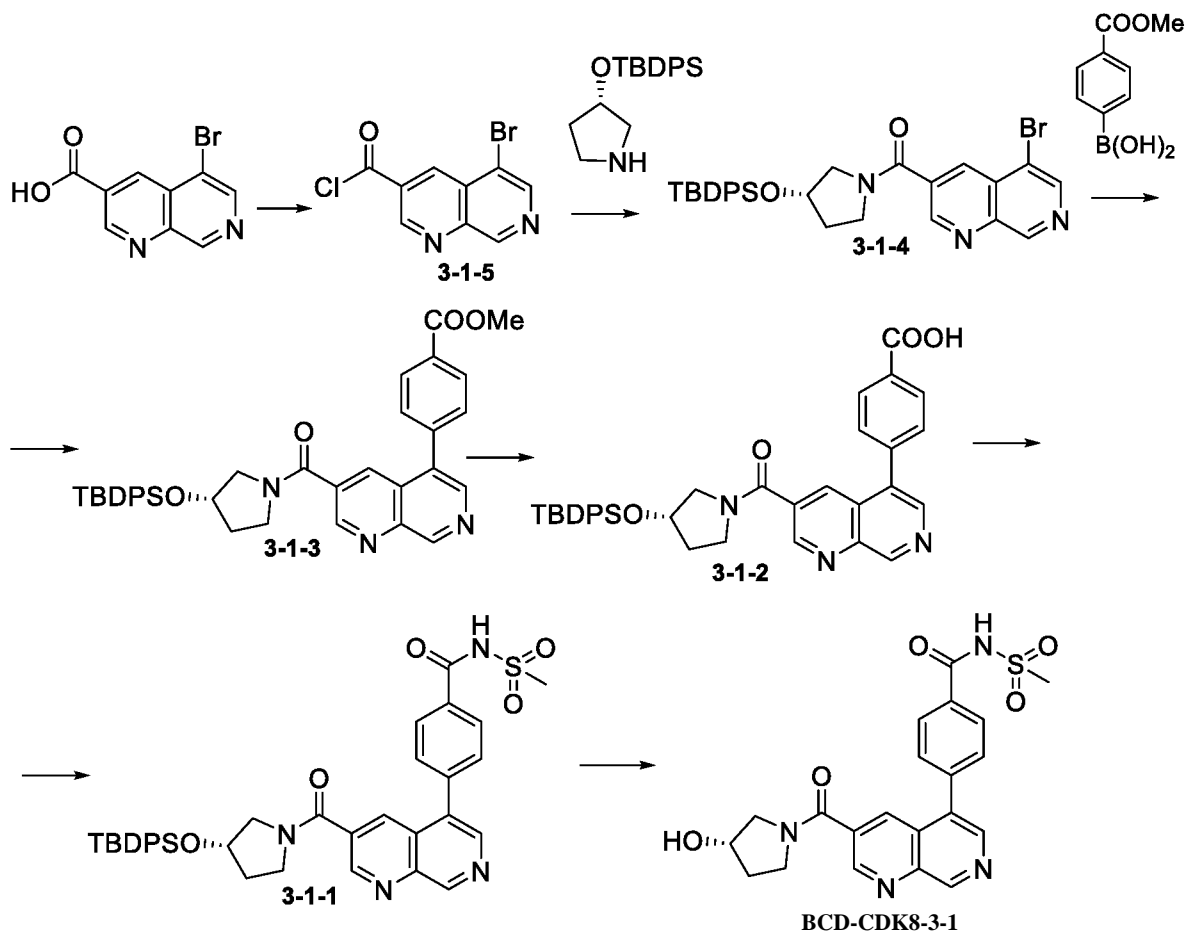
Пример 57. Способ получения соединения **BCD-CDK8-6-14**.



Стадия 1. Соединение **6-14-1** было получено аналогично соединению **6-2-4** (пример 45, стадия 2), используя 2-метоксиэтиламин вместо (*S*)-3-(трет-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-6-14** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **6-14-1** вместо соединения **5-2-4** и **5-8-4** вместо **5-4-5**.

Пример 58. Способ получения соединения BCD-CDK8-3-1.



Стадия 1. К 5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоте (1.00 г, 3.95 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2015/014768) прибавили SOCl_2 (5 мл, 60 ммоль) и одну каплю ДМФА. Реакционную смесь кипятили 5 ч, после чего удалили летучие компоненты при пониженном давлении. К остатку прилили 5 мл МТБЭ, сконцентрировали, остаток сушили в вакууме роторного испарителя. Продукт реакции **3-1-5**, выделенный в виде жёлто-зелёного порошка, использовали без дополнительной очистки. Выход 1.04 г (97%).

Стадия 2. К раствору (S)-3-(*tert*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина (959 мг, 2.94 ммоль), триэтиламина (1.234 мл, 8.84 ммоль) в 20 мл дихлорметана внесли по каплям раствор свежеприготовленного **3-1-5** (400 мг, 1.47 ммоль), триэтиламина (0.411 мл, 2.95 ммоль) в 15 мл дихлорметана в атмосфере азота при -5°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч. После чего реакционную массу промыли 1М раствором HCl

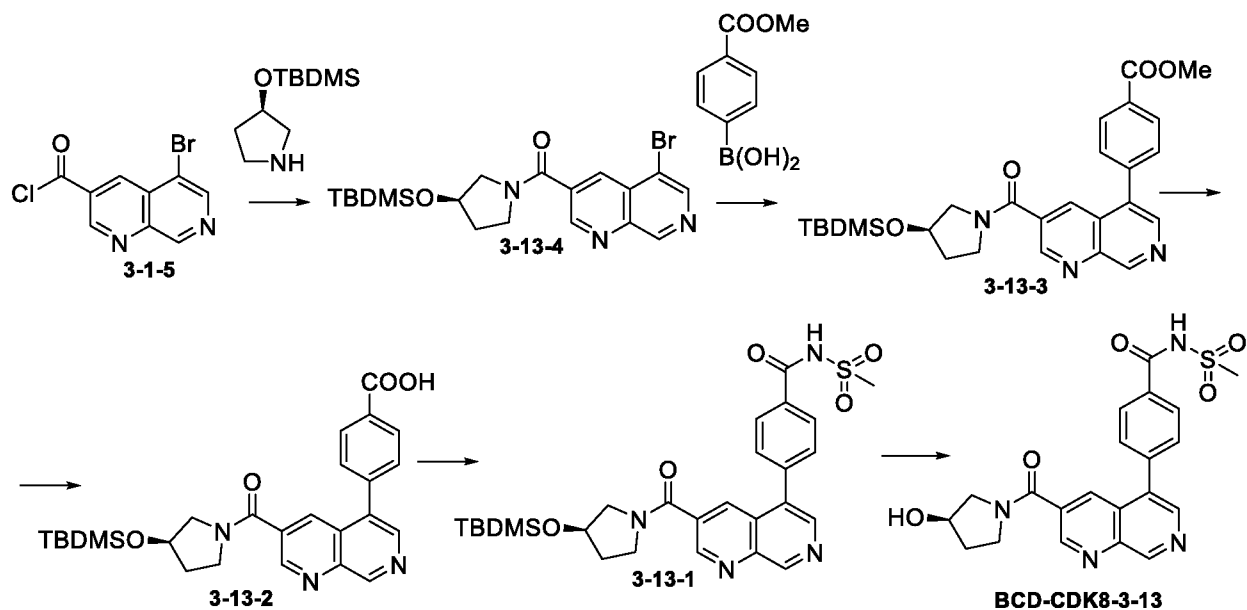
и экстрагировали дихлорметаном . Органический слой отделили , промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 . Продукт **3-1-4** в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (98:2). Выход 644 мг (78 %).

Стадия **3**. К раствору **3-1-4** (644 мг, 1.15 ммоль), 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты (248 мг, 1.37 ммоль), Cs_2CO_3 (749 мг, 2.23 ммоль) в 20 мл смеси 1,4-диоксан -вода (1:1) добавили $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (66 мг, 0.057 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре . Полученную смесь грели при 70°C 5 ч. После чего реакционную массу сконцентрировали в вакууме . Продукт **3-1-3** в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (98:2). Выход 410 мг (58%).

Стадия **4**. К раствору **3-1-3** (410 мг, 0.67 ммоль) в 10 мл метанола внесли по каплям раствор $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (42 мг, 1.00 ммоль) в 5 мл воды . Полученную смесь перемешивали 8 ч. Затем добавили 1М раствор HCl до pH 4. Суспензию отфильтровали , осадок промыли водой (3x20 мл), сушили в вакууме до постоянной массы , получив продукт **3-1-2** в виде белого порошка . Выход 360 мг (87%).

Стадия **5**. К раствору **3-1-2** (219 мг, 0.364 ммоль), метансульфонамида (42 мг, 0.437 ммоль) и DMAP (7 мг, 0.05 ммоль) в 15 мл дихлорметана добавили EDCI (91 мг, 0.473 ммоль) в атмосфере азота при комнатной температуре . Полученную смесь перемешивали 24 ч. Продукт **3-1-1** в виде белого порошка был выделен при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (9: 1). Выход 101 мг (41%).

Стадия **6**. К раствору **3-1-1** (94 мг, 0.138 ммоль) в 10 мл дихлорметана внесли по каплям 4 мл 4М раствора HCl в диэтиловом эфире . Спустя двое суток реакционную смесь отфильтровали , промыли диэтиловым эфиром (2x20 мл). Продукт **B_{CD}-CDK8-3-1** в виде белого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле , элюент дихлорметан -метанол (9: 1). Выход 59 мг (96%).

Пример 59. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-13**.

Стадия 1. Соединение **3-13-4** было получено аналогично соединению **3-1-4** (пример 58, стадия 2), используя (R) -3-(*tert*-бутилдиметилсилилокси)пирролидин вместо (S) -3-(*tert*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

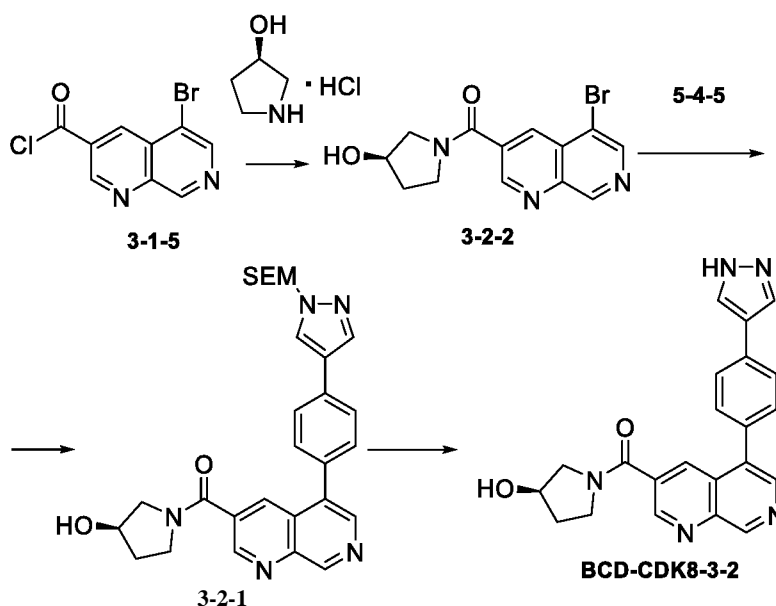
Стадия 2. Соединение **3-13-3** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя **3-13-4** вместо **3-1-4**.

Стадия 3. Соединение **3-13-2** было получено аналогично соединению **3-1-2** (пример 58, стадия 4), используя **3-13-3** вместо **3-1-3**.

Стадия 4. Соединение **3-13-1** было получено аналогично соединению **3-1-1** (пример 58, стадия 5), используя **3-13-2** вместо **3-1-2**.

Стадия 5. Соединение **BCD-CDK8-3-13** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-1** (пример 58, стадия 6), используя **3-13-1** вместо **3-1-1**.

Пример 60. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-2**.

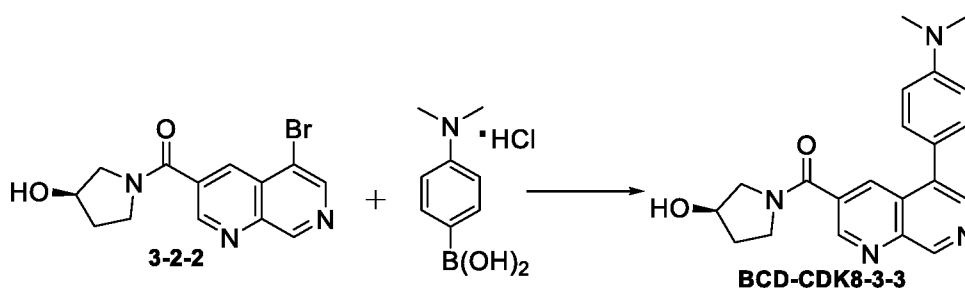


Стадия 1. Соединение **3-2-2** было получено аналогично соединению **3-1-4** (пример 58, стадия 2), используя гидрохлорид (*l*?)-3-гидрокси-пирролидина вместо (*S*)-3-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение **3-2-1** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **3-2-2** вместо **5-2-4**.

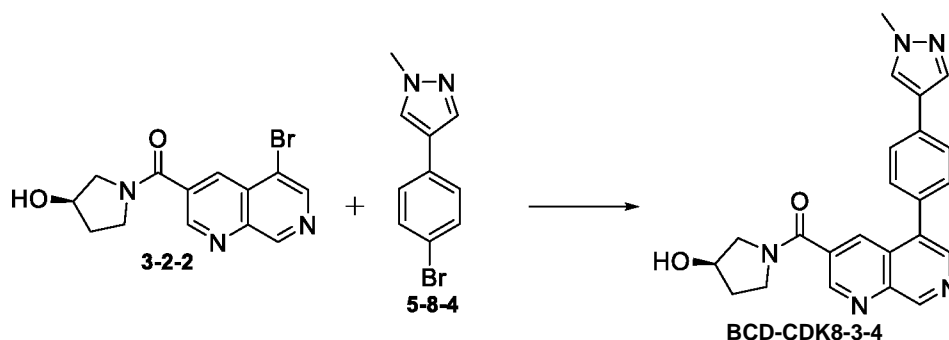
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-3-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-4** (пример 33, стадия б), используя **3-2-1** вместо **5-4-1**.

Пример 61. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-3**.



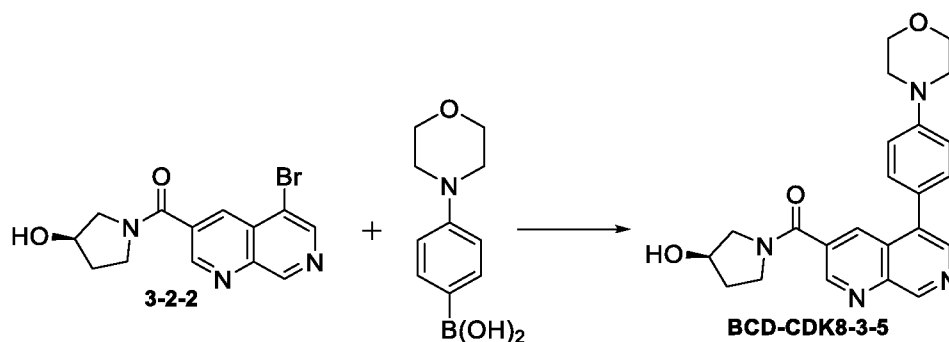
Соединение **BCD-CDK8-3-3** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя гидрохлорид 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты вместо 4-метоксикарбонилфенил бороновой кислоты.

Пример 62. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-4**.



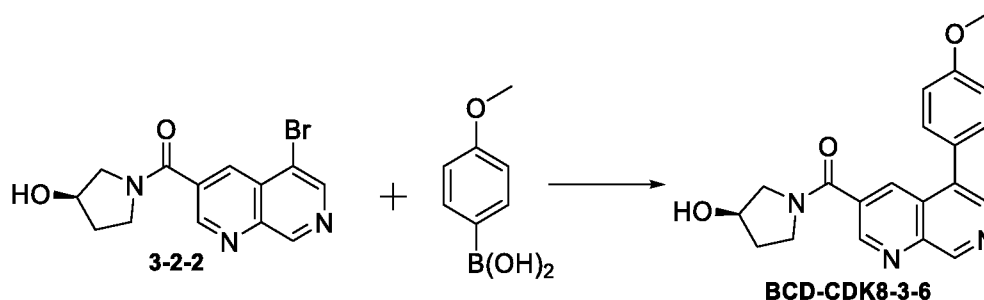
Соединение **BCD-CDK8-3-4** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **5-8-4** вместо соединения **5-4-5** и соединение **3-2-2** вместо соединения **5-2-4**.

Пример 63. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-5**.



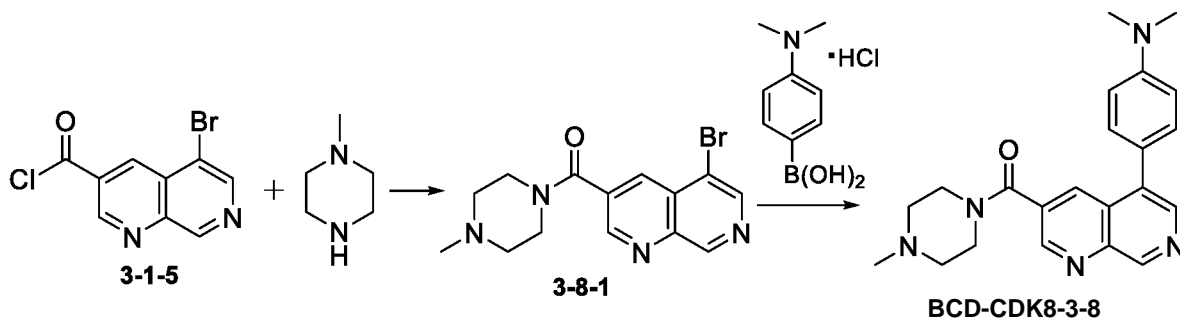
Соединение **BCD-CDK8-3-5** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

Пример 64. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-6**.



Соединение **BCD-CDK8-3-6** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

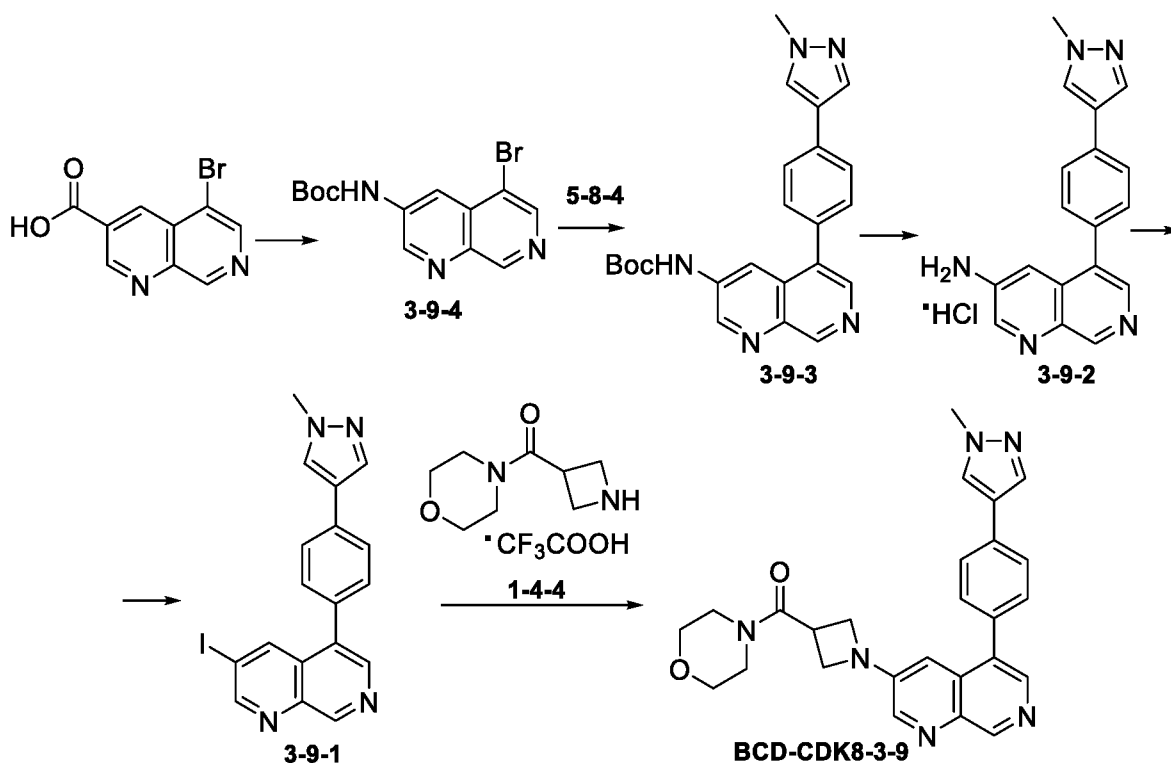
Пример 65. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-8**.



Стадия 1. Соединение **3-8-1** было получено аналогично соединению **3-1-4** (пример 58, стадия 2), используя *N*-метилпиперазин вместо (*S*)-3-(*tert*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-8** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя соединение **3-8-1** вместо соединения **3-1-4** и 4-(диметиламино)фенилбороновую кислоту вместо 4-метоксикарбонилфенилбороновой кислоты.

Пример 66. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-9**.



Стадия 1.

5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновую кислоту (2.22 г, 8.78 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2015/014768), DPPA (2.27 мл, 10.5 ммоль), триэтиламин (1.47 мл, 10.5 ммоль) суспендировали в безводном трет-

бутаноле (50 мл). Смесь кипятили 8 ч. Реакционную смесь сконцентрировали в вакууме, остаток растворили в 50 мл этилацетата, промыли водой (2x40 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (50 мл) и насыщенным раствором NaCl (50 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 . Продукт **3-9-4** в виде светло-желтого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (96:4). Выход 1,64 г (58 %).

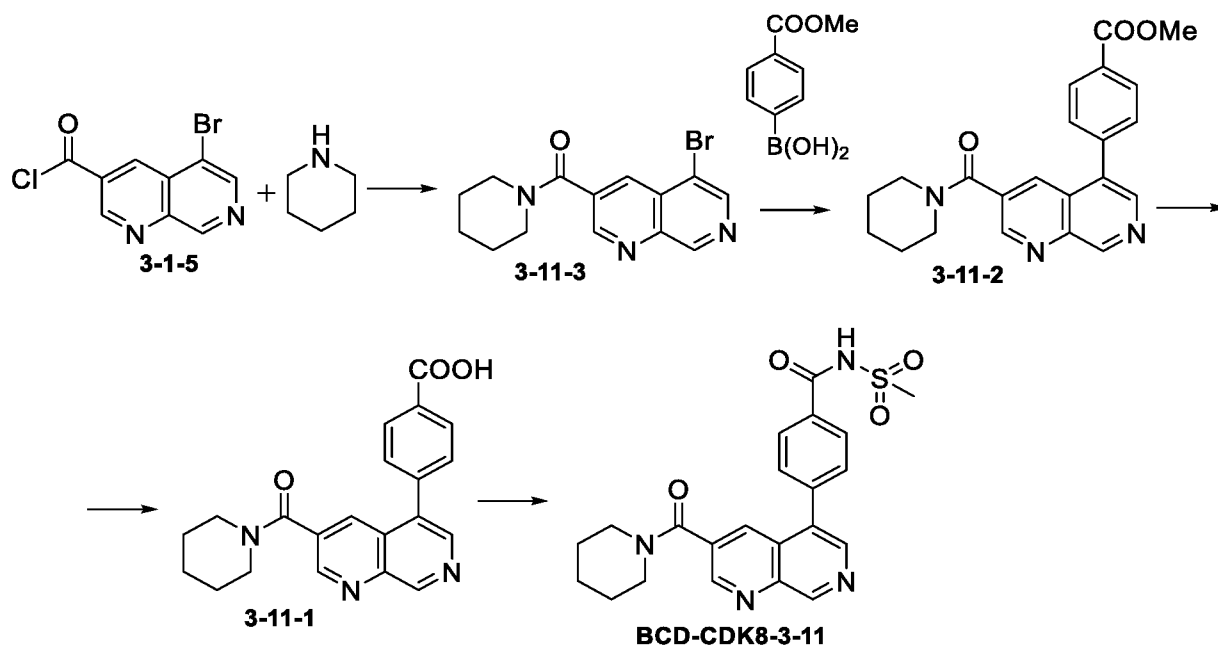
Стадия 2. Соединение **3-9-3** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **3-9-4** вместо соединения **5-2-4** и соединение **5-8-4** вместо **5-4-5**.

Стадия 3. К раствору соединения **3-9-3** (205 мг, 0.51 ммоль) в 10 мл дихлорметана при перемешивании добавили 5 мл 4М раствора HCl в диэтиловом эфире. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, после отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром, сушили в вакууме до постоянной массы. Получили **3-9-2**. Выход 169 мг (98%).

Стадия 4. К раствору соединения **3-9-2** (169 мг, 0.50 ммоль) в 1 мл 6М раствора HCl , добавили раствор NaNO_2 (52 мг, 0.75 ммоль) в 0.5 мл H_2O при -5°C . Через 1 ч добавили раствор KI (415 мг, 2.50 ммоль) в 0.5 мл H_2O . Через 1 ч реакционную смесь нагрели до 80°C и перемешивали 3 ч. Реакционную смесь влили в насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические слои промыли раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . Продукт **3-9-1** в виде желтого порошка выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол (98:2). Выход 132 мг (64%).

Стадия 5. Соединение **BCD-CDK8-3-9** было получено аналогично соединению **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя соединение **3-9-1** вместо соединения **1-1-3** и соединение **1-4-4**, вместо соединения **1-1-2**.

Пример 67. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-11**.



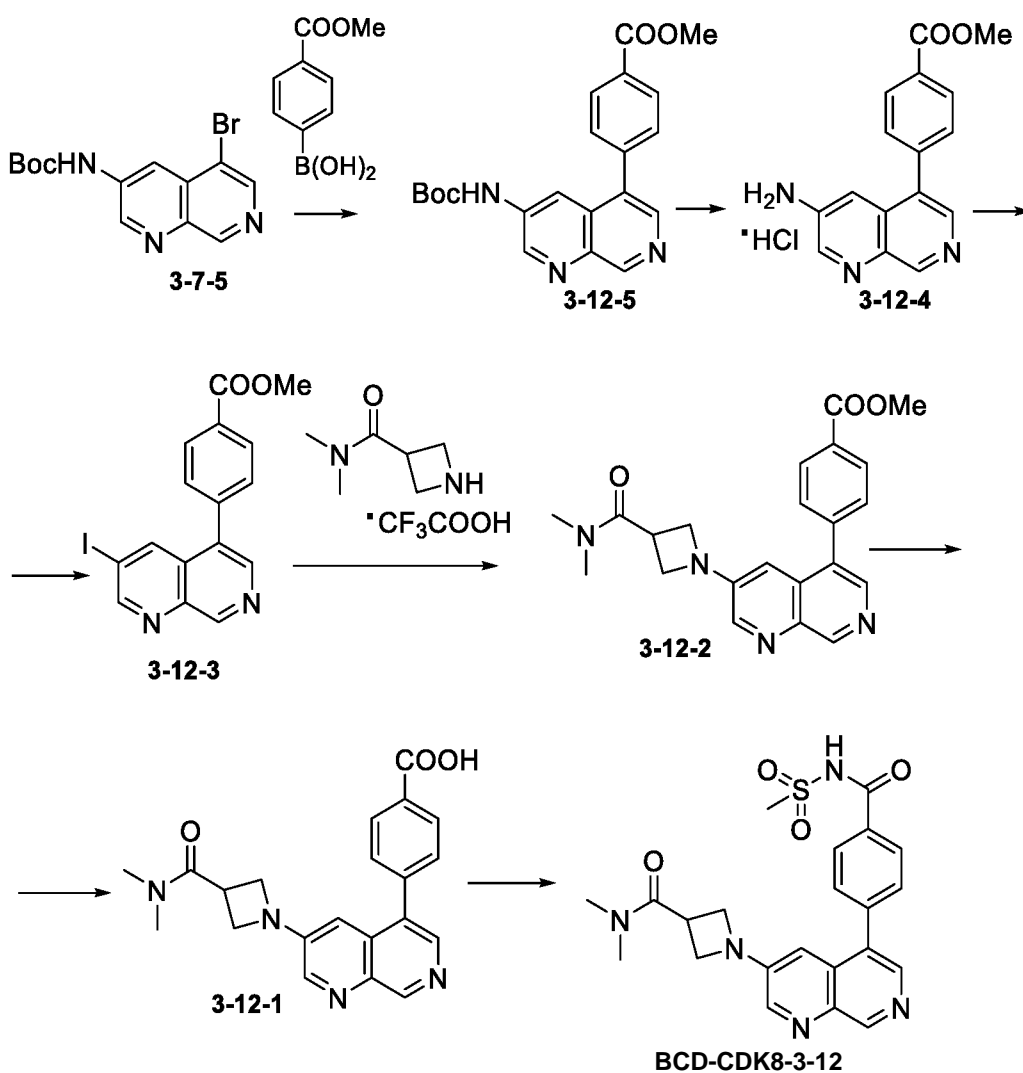
Стадия 1. Соединение **3-11-3** было получено аналогично соединению **3-1-4** (пример 58, стадия 2), используя пиперидин вместо гидрохлорида (*S*)-3-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 2. Соединение **3-11-2** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя соединение **3-11-3** вместо **3-1-4**.

Стадия 3. Соединение **3-11-1** было получено аналогично соединению **3-1-2** (пример 58, стадия 4), используя соединение **3-11-2** вместо **3-1-3**.

Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-3-11** было получено аналогично соединению **3-1-1** (пример 58, стадия 5), используя соединение **3-11-1** вместо **3-1-2**.

Пример 68. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-12**.



Стадия 1. Соединение **3-12-5** было получено аналогично соединению **3-1-3** (пример 58, стадия 3), используя соединение **3-7-5** вместо соединения **3-1-4**.

Стадия 2. Соединение **3-12-4** было получено аналогично соединению **3-9-2** (пример 66, стадия 3), используя соединение **3-12-5** вместо **3-9-3**.

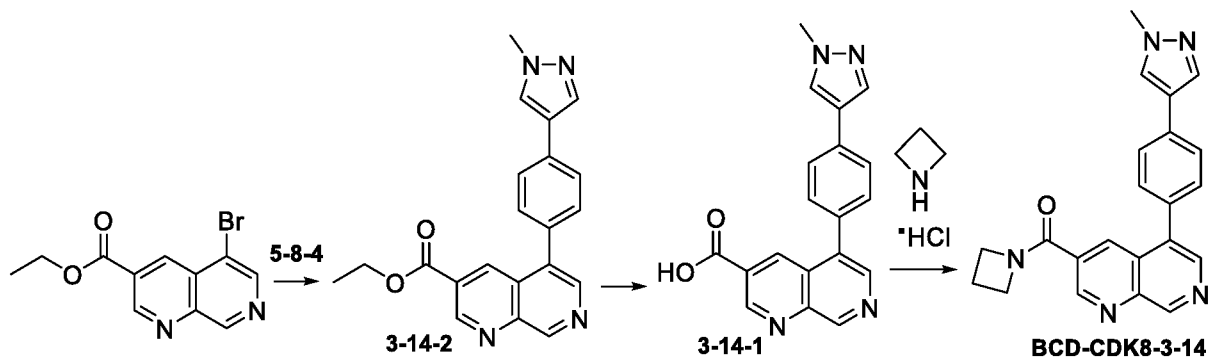
Стадия 3. Соединение **3-12-3** было получено аналогично соединению **3-9-1** (пример 66, стадия 4), используя соединение **3-12-4** вместо соединения **3-9-2**.

Стадия 4. Соединение **3-12-2** было получено аналогично соединению **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя соединение **3-12-3** вместо **1-1-3** и *N,N*-диметилазетидин -3-карбоксамид трифторуксусной кислоты (получен по методике из *Journal of Medicinal Chemistry*, 53(9), 3645-3674; 2010) вместо соединения **1-1-2**.

Стадия 5. Соединение **3-12-1** было получено аналогично соединению **3-1-2** (пример 58, стадия 4), используя соединение **3-12-2** вместо соединения **3-1-3**.

Стадия 6. Соединение **BCD-CDK8-3-12** было получено аналогично соединению **3-1-1** (пример 58, стадия 5), используя соединение **3-12-1** вместо соединения **3-1-2**.

Пример 69. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-14**.

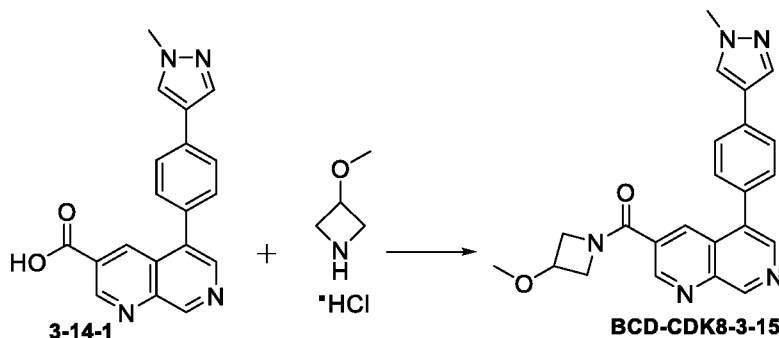


Стадия 1. Соединение **3-14-2** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя этиловый эфир 5-бром-1,7-нафтиридин-3-карбоновой кислоты (получен по методике, описанной в WO 2015/014768) вместо **5-2-4** и соединение **5-8-4** вместо **5-4-5**.

Стадия 2. Соединение **3-14-1** было получено аналогично соединению **3-1-2** (пример 58, стадия 4), используя соединение **3-14-2** вместо **3-1-3**.

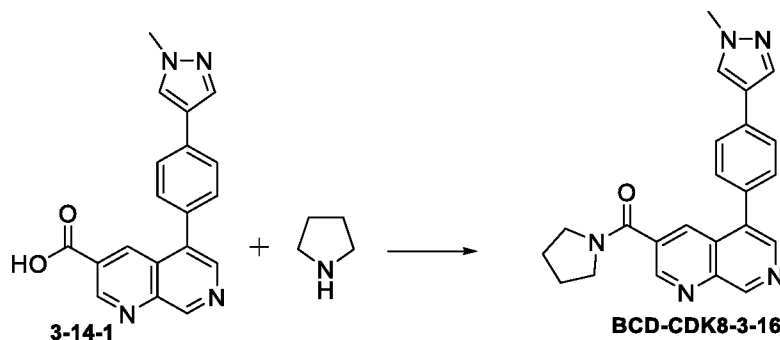
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-3-14** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1) используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 70. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-15**.



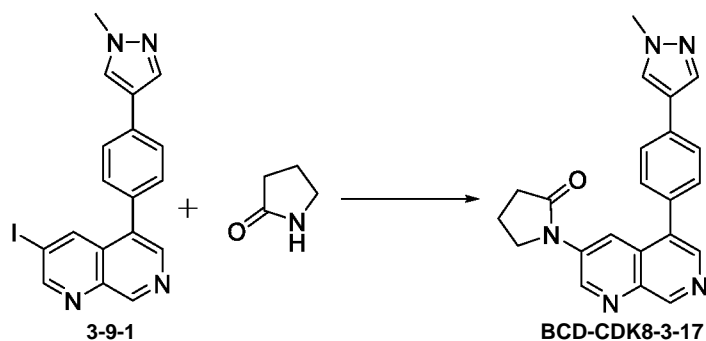
Соединение **BCD-CDK8-3-15** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя гидрохлорид 3-метоксиазетидина вместо гидрохлорида азетидина и соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример **71**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-16**.



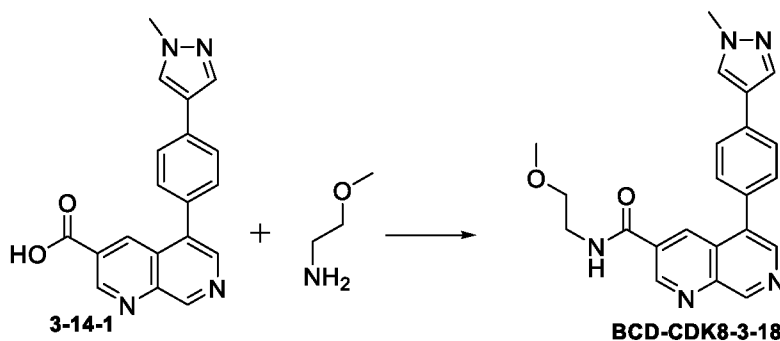
Соединение **BCD-CDK8-3-16** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя пирролидин вместо гидрохлорида азетидина и соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример **72**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-17**.



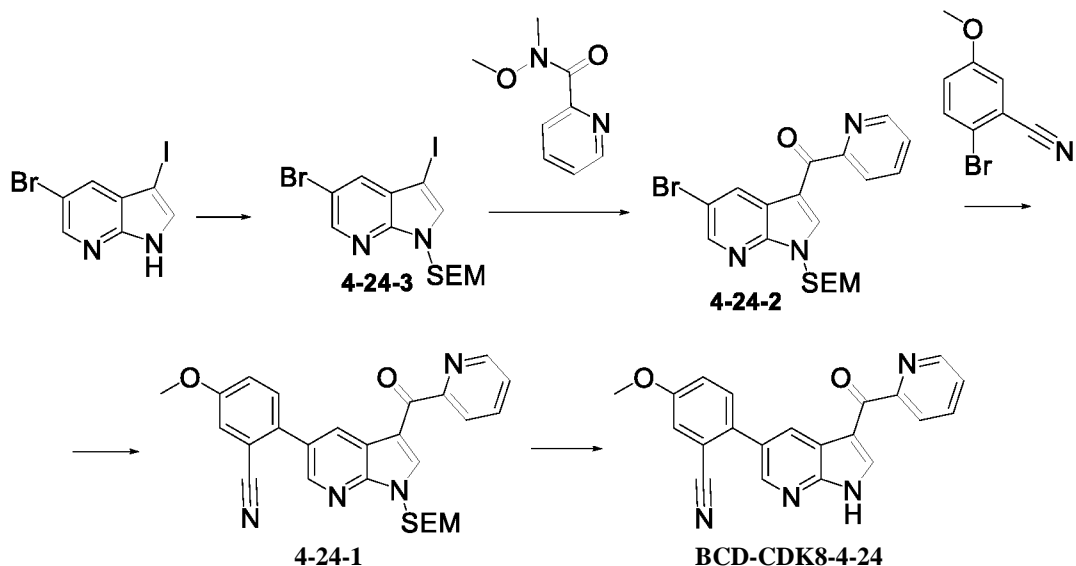
Соединение **BCD-CDK8-3-17** было получено аналогично соединению **1-1-1** (пример 1, стадия 3), используя **3-9-1** вместо **1-1-3** и 2-пирролидон вместо **1-1-2**.

Пример **73**. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-18**.



Соединение **BCD-CDK8-3-18** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя 2-метоксиэтиламин вместо гидрохлорида азетидина и соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты.

Пример 74. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-24**.



Стадия 1. К раствору 5-бром-3-йод-1*H*-пиролло [2,3]пиридина (6.78 г, 21 ммоль) в 70 мл ТГФ, при охлаждении на ледяной бане, добавили NaH (1.51 г, 63 ммоль). Суспензию перемешивали 15 мин, после чего был добавлен SEMCl (4.1 мл, 23.1 ммоль). Реакционную массу оставили перемешиваться на ночь. Затем добавили 250 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором NaCl и сушили MgSO₄. Продукт **4-24-3** выделили в виде светло-жёлтой вязкой жидкости с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат-гексан (2:8). Выход 9.01 г (95%).

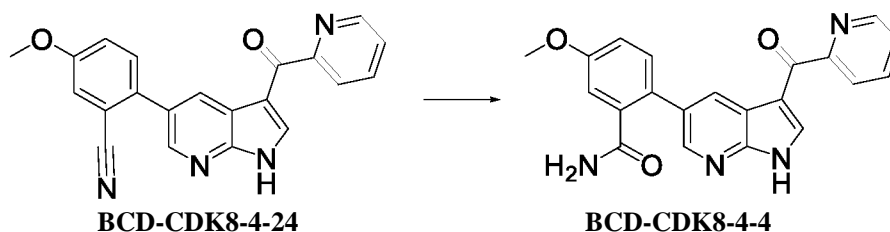
Стадия 2. Раствор соединения **4-24-3** (3.00 г, 6.50 ммоль) в сухом ТГФ дегазировали аргоном и охладили до -77° С. Затем добавили 2.5 М раствор бутиллития в гексане (3.1 мл, 7.54 моль), перемешивали при той же температуре 15 мин. К полученному раствору был прибавлен *N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид (990 мг, 5.90 ммоль) (получен по методике, описанной в *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4639-4642; 2009). Через 20 мин реакционную массу разбавили 200 мл насыщенного раствора NH₄Cl, продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой

сушили $MgSO_4$. Продукт **4-24-2** выделили в виде светло-жёлтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат - гексан (1:9). Выход 1.90 г (64%).

Стадия 3. К раствору 2-бром-5-метоксибензонитрила (250 мг, 1.18 ммоль), растворенному в 1.5 мл 1,4-диоксана прибавили бис(пинаколато)диборан (449 мг, 1.77 ммоль), ацетат калия (139 мг, 1.41 ммоль), X-Phos (112 мг, 0.236 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (26 мг, 0.118 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при $85^\circ C$ в течение 2.5 ч. К полученной суспензии было добавлено соединение **4-24-2** (510 мг, 1.18 ммоль), Cs_2CO_3 (1.15 г, 3.54 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (115 мг, 0.117 ммоль) и 0.5 мл воды. Реакционную массу перемешивали в инертной атмосфере 6 ч при $90^\circ C$. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили $MgSO_4$. Продукт **4-24-1** выделили в виде светло-жёлтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон - гексан (2:8). Выход 414 мг (91%).

Стадия 4. К суспензии соединения **4-24-1** (414 мг, 0.85 ммоль) в 1.5 мл дихлорметана при охлаждении ледяной баней добавили трифторуксусную кислоту (0.75 мл, 9.8 ммоль). Реакционную массу перемешивали 8 ч при комнатной температуре. Затем разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили $MgSO_4$. Продукт реакции **BCD-CDK8-4-24** выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии в системе ацетон - гексан (5:5). Выход 157 мг (52%).

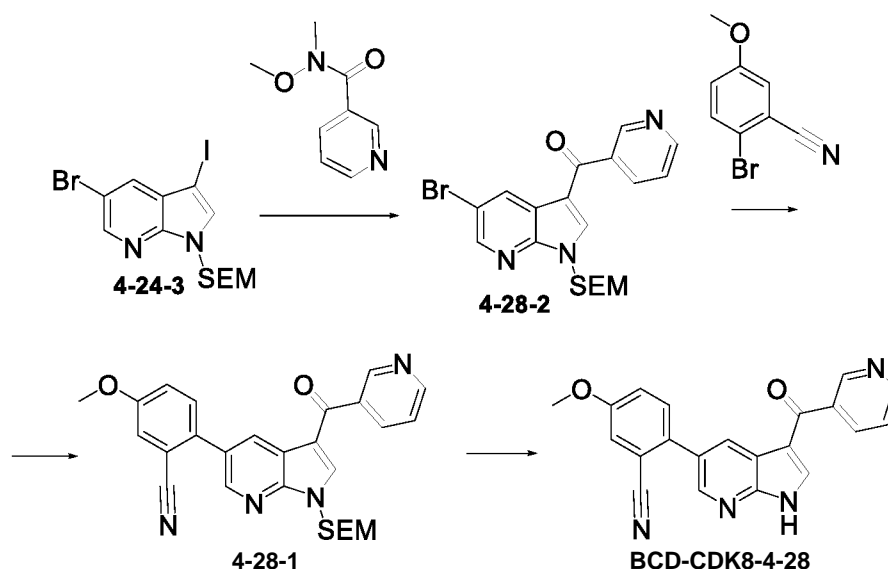
Пример 75. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-4**.



К раствору соединения **BCD-CDK8-4-24** (90 мг, 0.25 ммоль) в 1 мл ДМСО добавили K_2CO_3 (38 мг, 0.275 ммоль) и 0.25 мл 30% H_2O_2 . Реакционную массу

перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили MgSO₄. Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе ацетон-гексан (5:5). Выход 35 мг (37%).

Пример 76. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-28**.

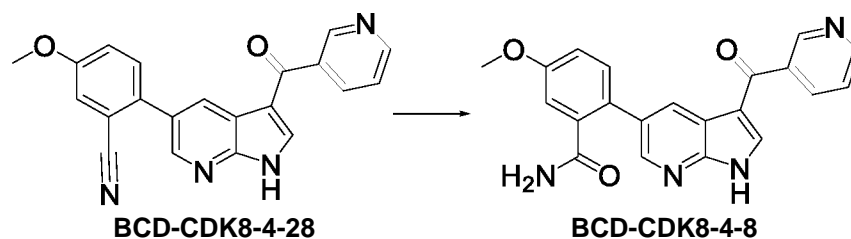


Стадия 1. Соединение **4-28-2** было получено аналогично соединению **4-24-2** (пример 74, стадия 2), используя *N*-метокси-*N*-метилпиридин-3-карбоксамид (получен по методике, описанной в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 19(16), 4639-4642, 2009) вместо *N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид.

Стадия 2. Соединение **4-28-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-28-2** вместо соединения **4-24-2**.

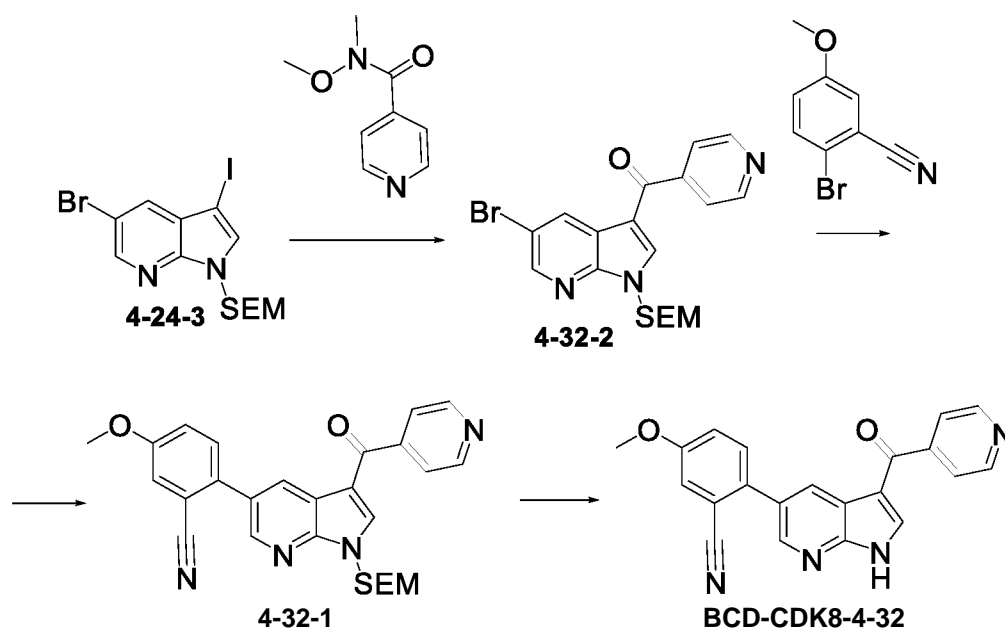
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-4-28** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-28-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 77. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-8**.



Соединение **BCD-CDK8-4-8** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-28** вместо соединения **BCD-CDK8-4-24**.

Пример 78. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-32**.

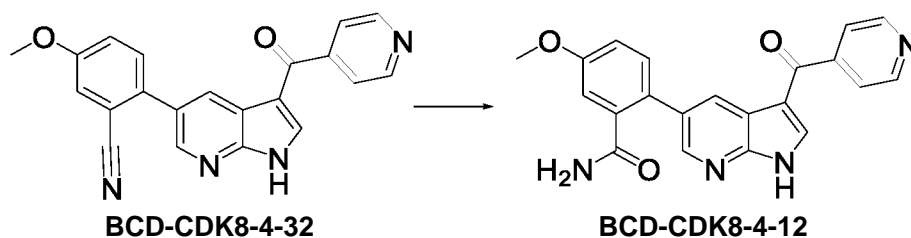


Стадия 1. Соединение **4-32-2** было получено аналогично соединению **4-24-2** (пример 74, стадия 2), используя *N*-метокси-*N*-метилпиридин-4-карбоксамид (получен по методике, описанной в *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(3), 790-793, 2014), вместо *N*-метокси-*N*-метилпиридин-2-карбоксамид.

Стадия 2. Соединение **4-32-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-32-2** вместо соединения **4-24-2**.

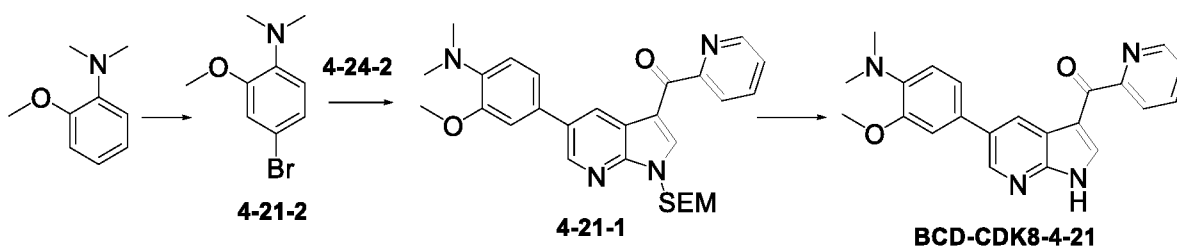
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-4-32** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-32-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 79. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-12**.



Соединение **BCD-CDK8-4-12** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-32** вместо соединения **BCD-CDK8-4-24**.

Пример 80. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-21**.

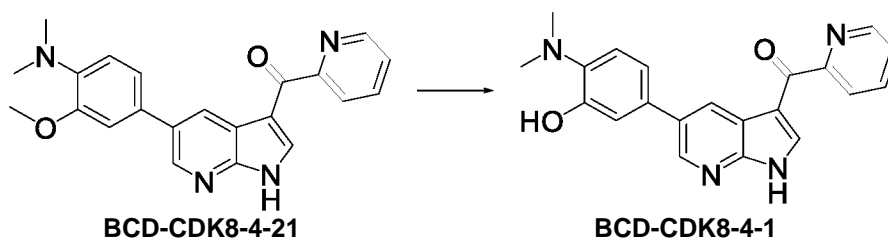


Стадия 1. К раствору 2-метокси-N,N-диметиланилина (3.00 г 19.8 ммоль) (получен по методике, описанной в *Angewandte Chemie International Edition*, 55(23), 6776-6779, 2016) в 50 мл ацетонитрила был прибавлен N-бромсукцинимид (3.71 г, 20.8 ммоль) при охлаждении на ледяной бане. Через 30 мин смесь разбавили 250 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали водой, раствором NaCl и сушили MgSO₄. Продукт использовали без дополнительной очистки. Выход 3.5 г (77%).

Стадия 2. Соединение **4-21-1** было получено аналогично **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-21-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

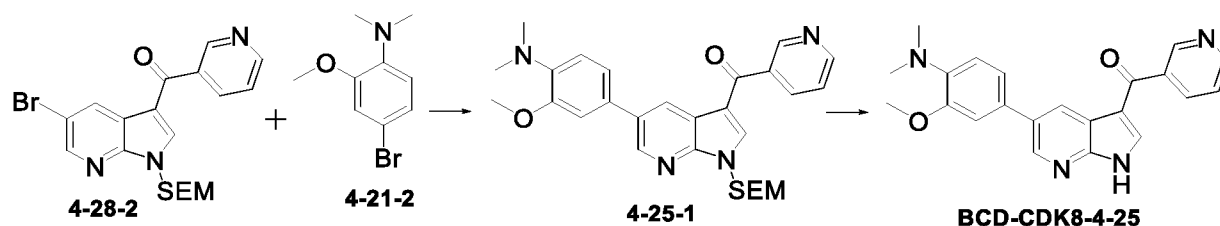
Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-4-21** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-21-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 81. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-1**.



К раствору соединения **BCD-CDK8-4-21** (92 мг, 0.222 ммоль) в 20 мл дихлорэтана был прибавлен **A1C13** (296 мг 2.22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течении 8 ч. Растворитель удалили в вакууме. К остатку добавили насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили MgSO_4 . Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе дихлорметан -метанол (95:5). Выход 46 мг (52%).

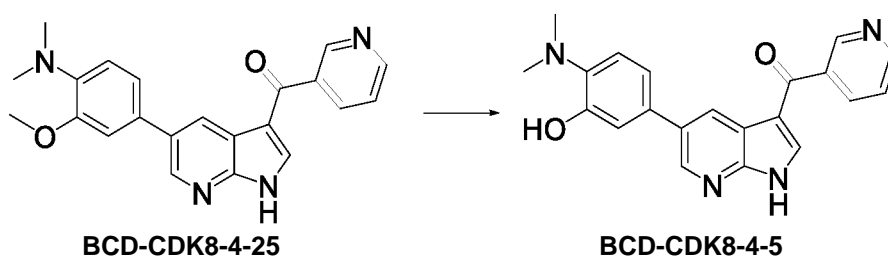
Пример 82. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-25**.



Стадия 1. Соединение **4-25-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя **4-28-2** вместо **4-24-2** и **4-21-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

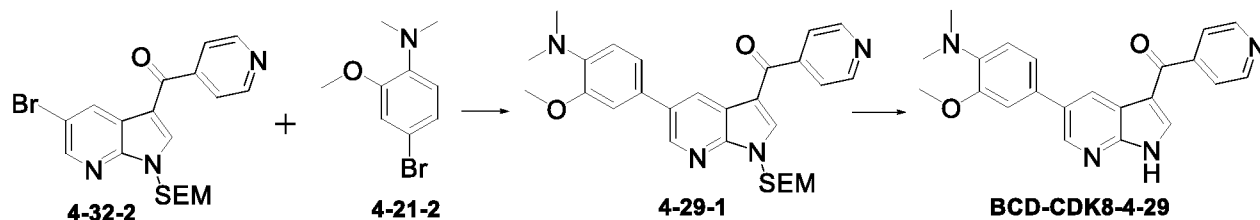
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-25** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-25-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 83. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-5**.



Соединение **BCD-CDK8-4-5** было получено аналогично **BCD-CDK8-4-1** (пример 81), используя соединение **BCD-CDK8-4-25** вместо соединения **BCD-CDK8-4-21**.

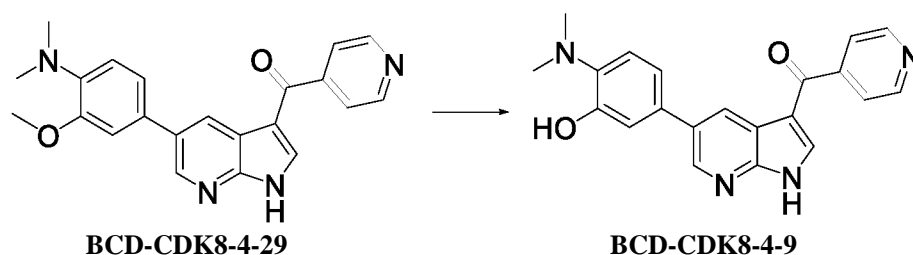
Пример 84. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-29**.



Стадия 1. Соединение **4-29-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя **4-32-2** вместо **4-24-2** и **4-21-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

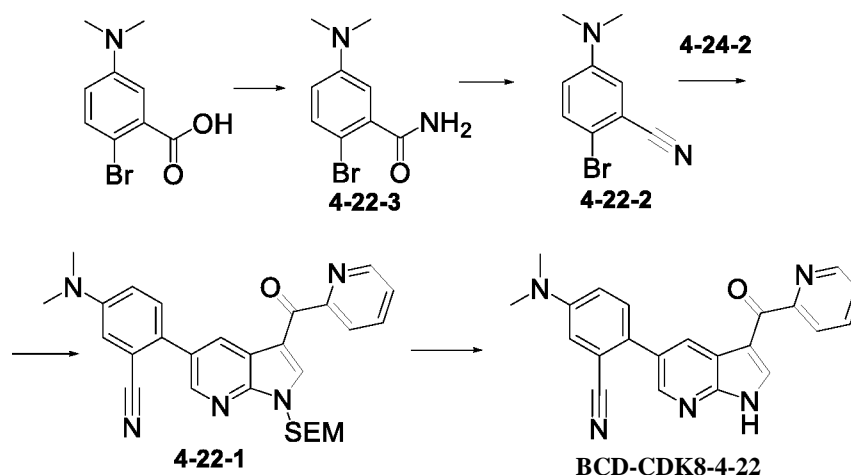
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-29** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-29-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 85. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-9**.



Соединение **BCD-CDK8-4-9** было получено аналогично **BCD-CDK8-4-1** (пример 81), используя соединение **BCD-CDK8-4-29** вместо соединения **BCD-CDK8-4-21**.

Пример 86. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-22**.



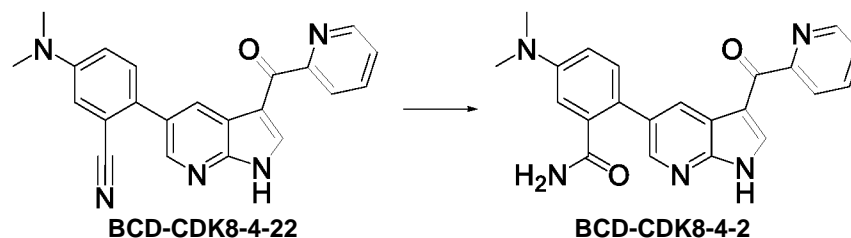
Стадия 1. К раствору 2-бром-5-(диметиламино)бензойной кислоты (7.48 г, 30.6 ммоль) (получена по методике, описанной в WO 2008/079277) в 50 мл ДМФА, добавили NH_4Cl (4.92 г, 91.8 ммоль), EDOHC1 (7.34 г, 38.3 ммоль), HOBT (5.18 г, 38.3 ммоль) и триэтиламин (6.4 мл, 45.9 ммоль). Реакционную массу перемешивали 12 ч, после чего разбавили 150 мл воды и экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили MgSO_4 . Растворитель удалили при пониженном давлении. Продукт реакции, полученный в виде белого порошка, использовали без дополнительной очистки. Выход 6.85 г (92%).

Стадия 2. К суспензии соединения 4-22-3 (2.97 г, 12 ммоль) в 35 мл хлороформа добавили POCl_3 (1.71 мл, 18 ммоль). Реакционную массу перемешивали при кипении. Через 2.5 ч растворитель удалили при пониженном давлении, остаток вылили в воду со льдом, добавили NaHCO_3 . Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили MgSO_4 . Продукт реакции выделили в виде белого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле в системе этилацетат-гексан (1:9). Выход 1.732 г (63%).

Стадия 3. Соединение 4-22-1 было получено аналогично соединению 4-24-1 (пример 74, стадия 3), используя соединение 4-22-2 вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

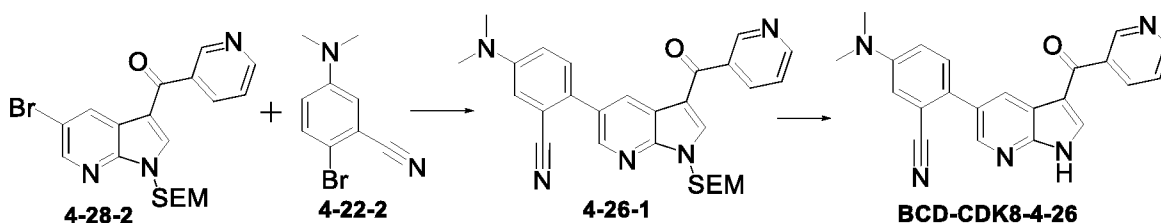
Стадия 4. Соединение BCD-CDK8-4-22 было получено аналогично BCD-CDK8-4-24 (пример 74, стадия 4), используя соединение 4-22-1 вместо соединения 4-24-1.

Пример 87. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-2**.



Соединение **BCD-CDK8-4-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-22** вместо **BCD-CDK8-4-24**.

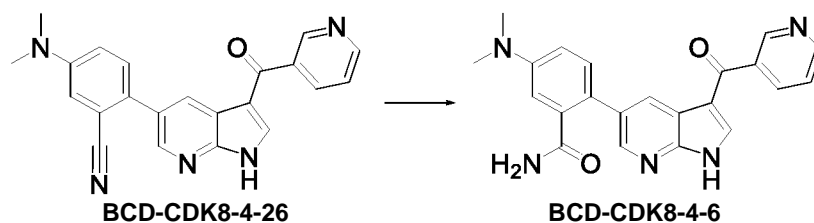
Пример 88. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-26**.



Стадия 1. Соединение **4-26-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-22-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение **4-28-2** вместо соединения **4-24-2**.

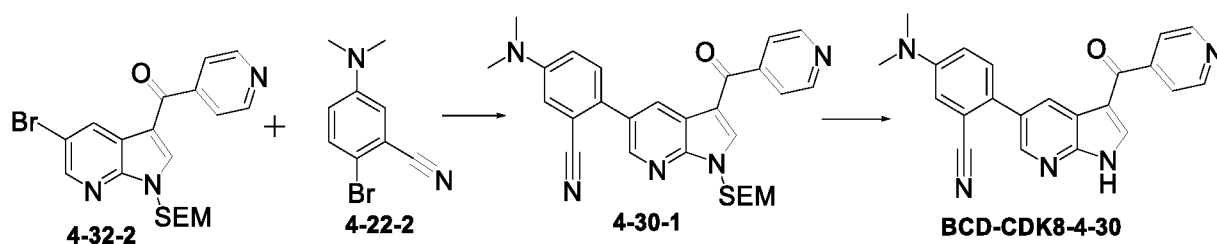
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-26** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-26-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 89. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-6**.



Соединение **BCD-CDK8-4-6** было получено аналогично **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-26** вместо **BCD-CDK8-4-24**.

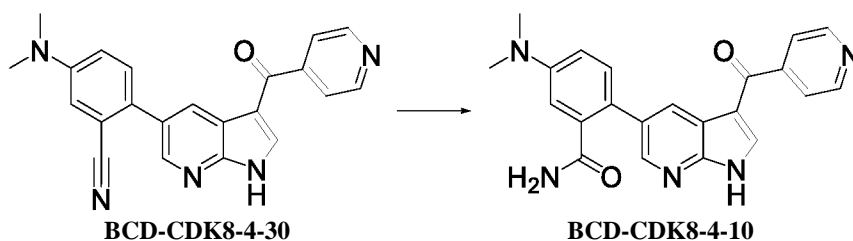
Пример 90. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-30**.



Стадия 1. Соединение **4-30-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-22-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение **4-32-2** вместо соединения **4-24-2**.

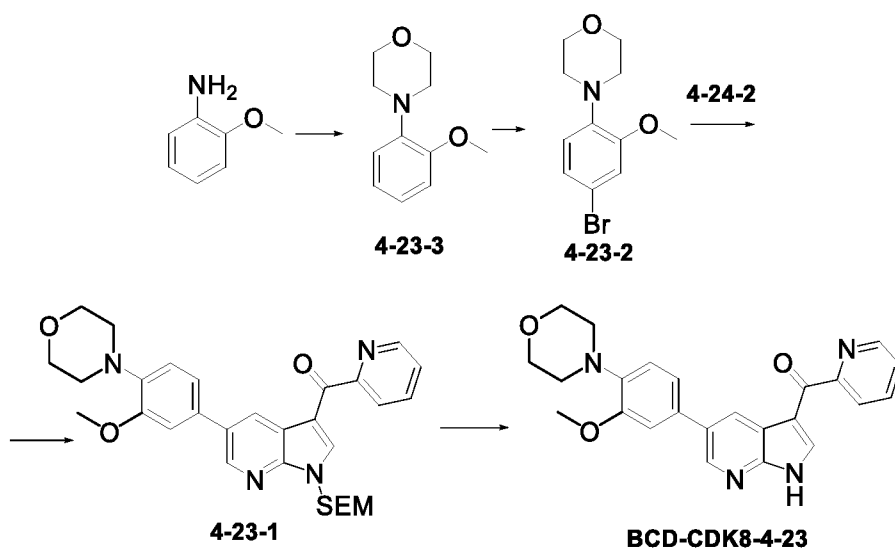
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-30** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-30-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 91. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-10**.



Соединение **BCD-CDK8-4-10** было получено аналогично **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-30** вместо **BCD-CDK8-4-24**.

Пример 92. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-23**.



Стадия 1. К раствору *o*-метоксианилина (2.50 г, 20 ммоль) в 20 мл ДМФА добавили 2,2'-дихлордиэтилового эфира (3.00 г, 21 ммоль), K_2CO_3 (4.30

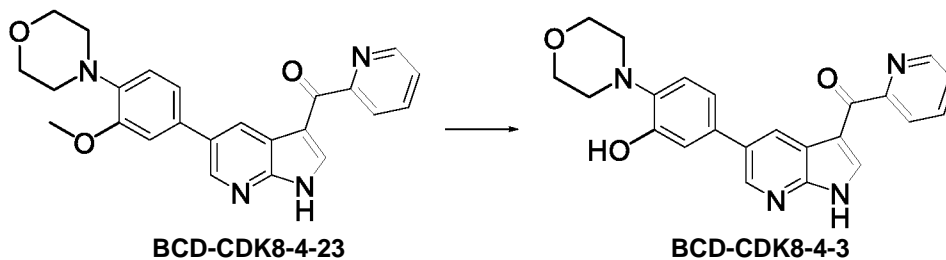
г, 40 моль) и KI (3.10 г, 20 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C 5 ч. Далее добавили 100 мл воды, продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделили, промыли водой, сушили Na_2SO_4 . Продукт выделили в виде серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (95:5). Выход 3.35 г (87%).

Стадия 2. К раствору соединения **4-23-3** (3.35 г, 17 ммоль) в 40 мл ацетонитрила добавили тв-бромсукцинимид (3.15 г, 18 ммоль) при температуре -10°C . Через 1 ч растворитель отогнали в вакууме, остаток растворили в дихлорметане, промыли водой, сушили Na_2SO_4 . Продукт выделили в виде тёмно-серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (95:5). Выход 4.28 г (92%).

Стадия 3. Соединение **4-23-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-23-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила.

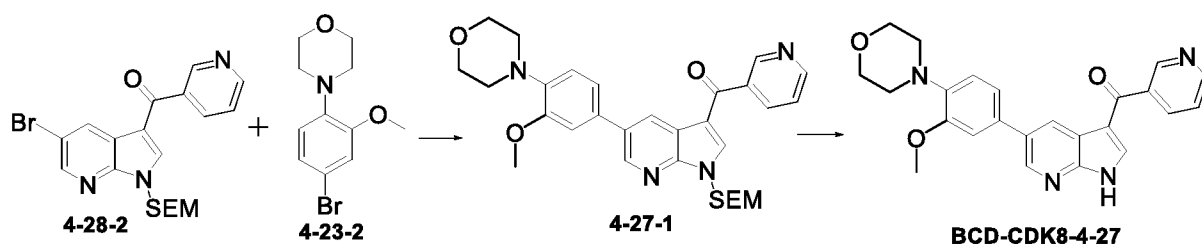
Стадия 4. Соединение **B CD-CDK8-4-23** было получено аналогично соединению **B CD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-23-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 93. Способ получения соединения **B CD-CDK8-4-3**.



Соединение **B CD-CDK8-4-3** было получено аналогично соединению **B CD-CDK8-4-1** (пример 81), используя соединение **B CD-CDK8-4-23** вместо соединения **B CD-CDK8-4-21**.

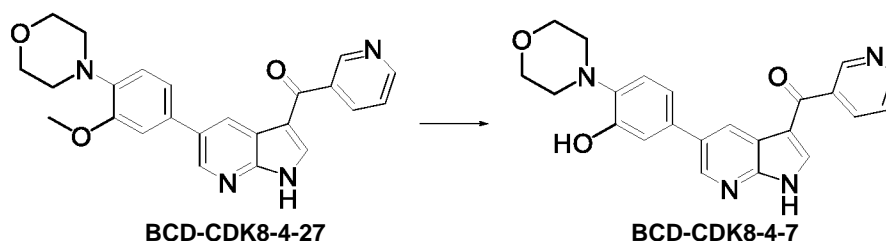
Пример 94. Способ получения соединения **B CD-CDK8-4-27**.



Стадия 1. Соединение **4-27-1** было получено аналогично **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-23-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение **4-28-2** вместо соединения **4-24-2**.

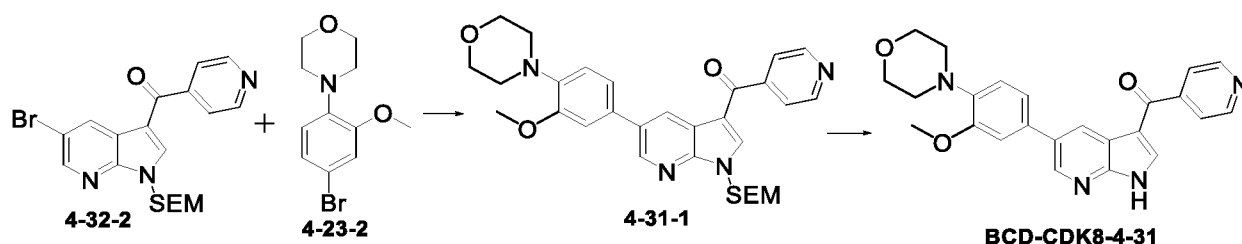
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-27** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-27-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 95. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-7**.



Соединение **BCD-CDK8-4-7** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-1** (пример 81), используя соединение **BCD-CDK8-4-27** вместо соединения **BCD-CDK8-4-21**.

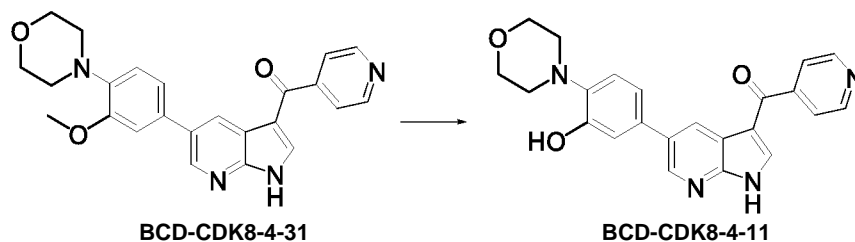
Пример 96. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-31**.



Стадия 1. Соединение **4-31-1** было получено аналогично **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-23-2** вместо 2-бром-5-метоксибензонитрила и соединение **4-32-2** вместо соединения **4-24-2**.

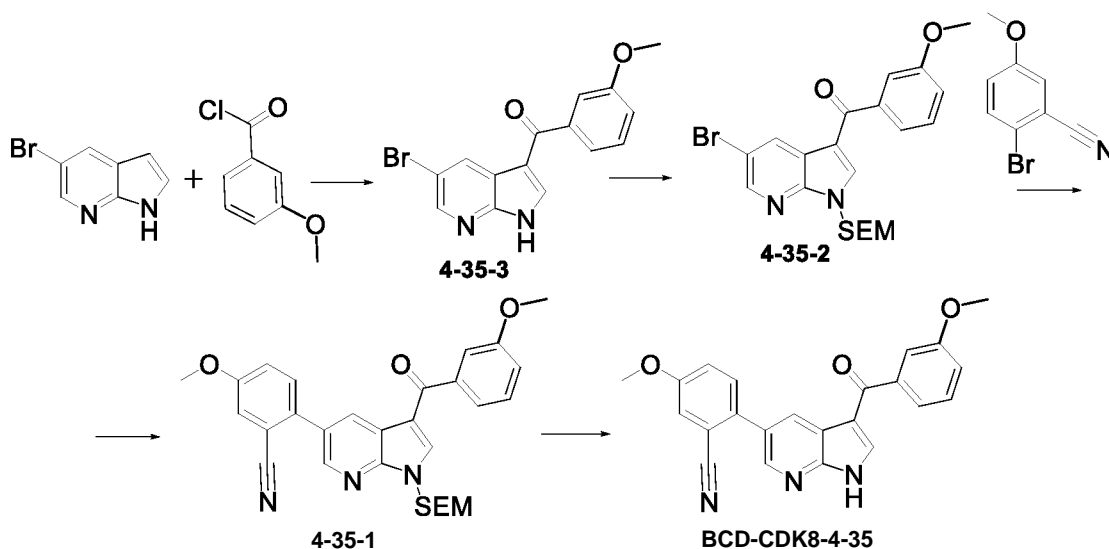
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-31** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-31-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 97. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-11**.



Соединение **BCD-CDK8-4-11** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-1** (пример 81), используя соединение **BCD-CDK8-4-31** вместо соединения **BCD-CDK8-4-21**.

Пример 98. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-35**.



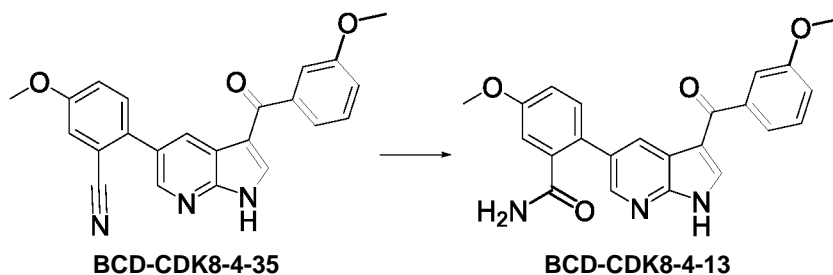
Стадия 1. К раствору 5-бром -1*H*-пирроло [2,3]пиридина (1.00 г, 5.07 ммоль) в 30 мл дихлорэтана добавили А С Із (2.71 г, 20.3 ммоль), полученную суспензию перемешивали 15 минут , затем был добавлен раствор хлорангидрида *m*-метоксибензойной кислоты (862 мг, 5.07 ммоль) в 10 мл дихлорэтана . Реакционную массу перемешивали при температуре кипения растворителя 1.5 ч. Растворитель удалили в вакууме . К остатку прибавили воду со льдом и насыщенный раствор NaHCO_3 . Суспензию отфильтровали , осадок сушили в вакуумном шкафу , получив продукт реакции в виде белого порошка . Выход 928 мг (56%).

Стадия 2. Соединение **4-35-2** было получено аналогично соединению **4-24-3** (пример 74, стадия 1), используя соединение **4-35-3** вместо 5-бром -3-йод -1*H*-пирролло [2,3]пиридина .

Стадия 3. Соединение **4-35-1** было получено аналогично соединению **4-24-1** (пример 74, стадия 3), используя соединение **4-35-2** вместо соединения **4-24-2**.

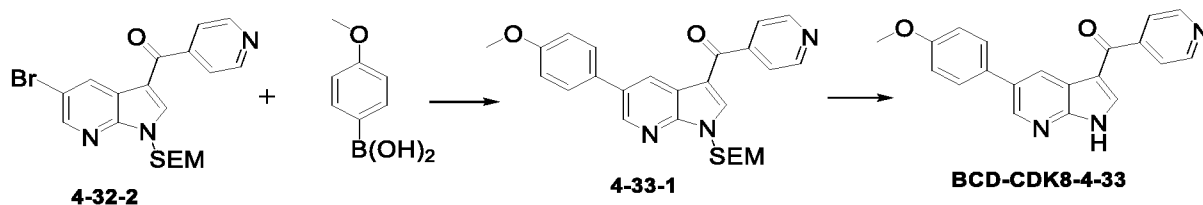
Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-4-35** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-35-1** вместо соединения **4-24-1**.

Пример 99. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-13**.



Соединение **BCD-CDK8-4-13** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-4** (пример 75), используя соединение **BCD-CDK8-4-35** вместо соединения **BCD-CDK8-4-24**.

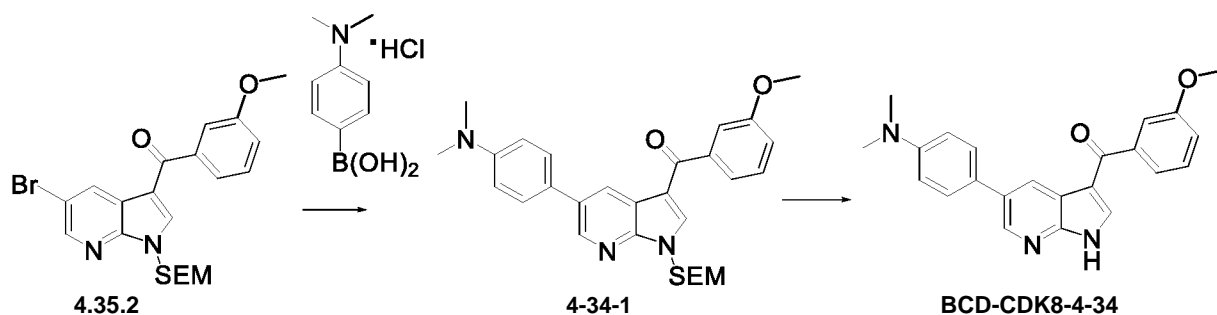
Пример 100. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-33**.



Стадия 1. Соединение **4-33-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **4-32-2** вместо соединения **5-2-4** и 4-метоксифенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-33** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-33-1** вместо соединения **4-24-1**.

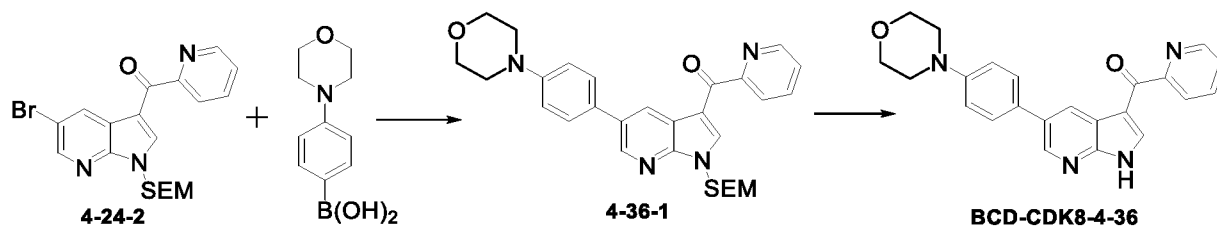
Пример 101. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-34**.



Стадия 1. Соединение **4-34-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **4-35-2** вместо соединения **5-2-4**.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-34** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-34-1** вместо соединения **4-24-1**.

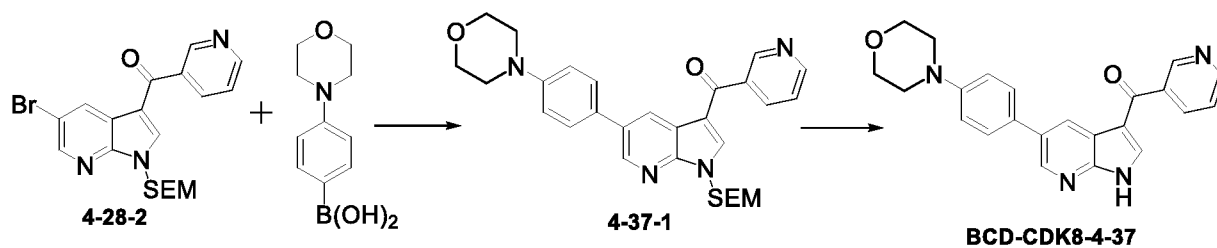
Пример 102. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-36**.



Стадия 1. Соединение **4-36-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **4-24-2** вместо соединения **5-2-4** и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-36** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-36-1** вместо **4-24-1**.

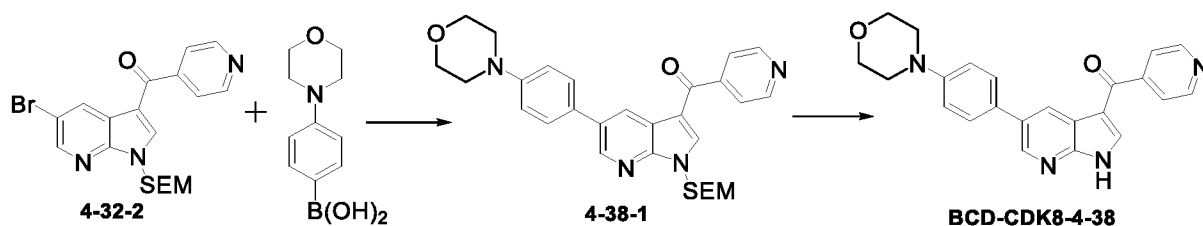
Пример 103. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-37**.



Стадия 1. Соединение **4-37-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя **4-28-2** вместо **5-2-4** и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-37** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-37-1** вместо **4-24-1**.

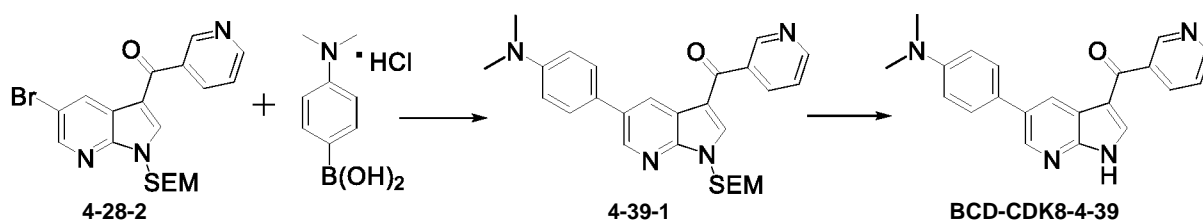
Пример 104. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-38**.



Стадия 1. Соединение **4-38-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя **4-32-2** вместо **5-2-4** и 4-морфолинфенилбороновую кислоту вместо гидрохлорида 4-(диметиламино)фенил бороновой кислоты.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-38** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-38-1** вместо соединения **4-24-1**.

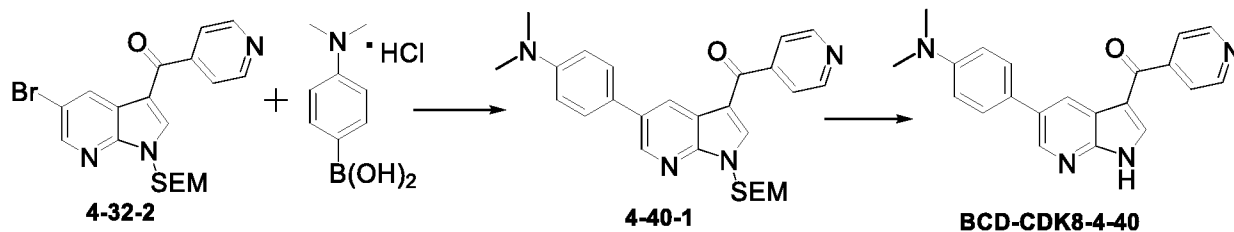
Пример 105. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-39**.



Стадия 1. Соединение **4-39-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя соединение **4-28-2** вместо соединения **5-2-4**.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-39** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-39-1** вместо соединения **4-24-1**.

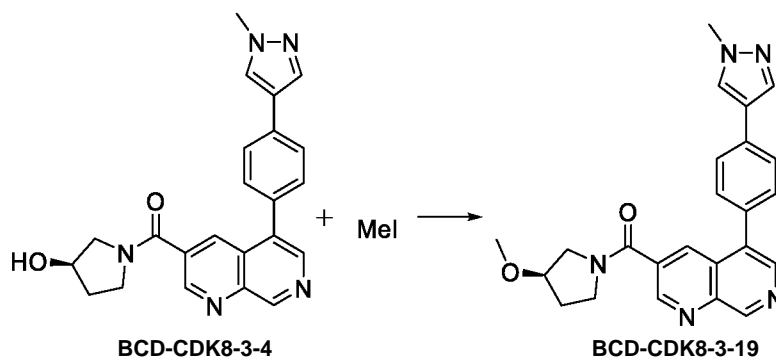
Пример 106. Способ получения соединения **BCD-CDK8-4-40**.



Стадия 1. Соединение **4-40-1** было получено аналогично соединению **5-2-3** (пример 29, стадия 2), используя **4-32-2** вместо **5-2-4**.

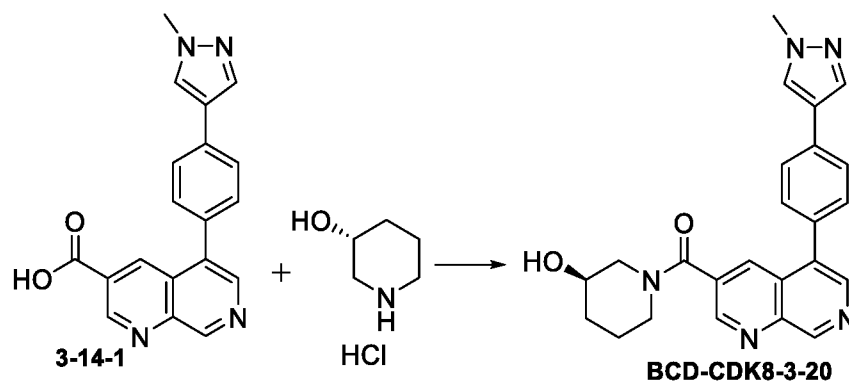
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-4-40** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-4-24** (пример 74, стадия 4), используя соединение **4-40-1** вместо **4-24-1**.

Пример 107. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-19**.



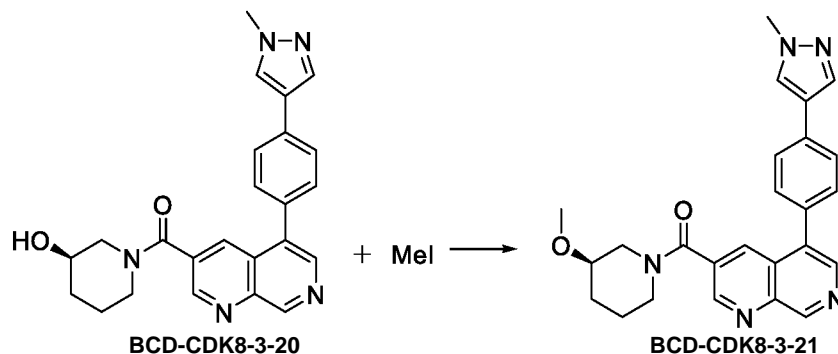
BCD-CDK8-3-4. (35 мг, 0.088 ммоль, 1.00 экв.) растворили в 2 мл ТГФ и присыпали порциями NaH (5 мг, 0.114 ммоль, 1.30 экв., 60% суспензия в минеральном масле) при охлаждении ледяной баней. Смесь перемешивали в течение 15 мин при охлаждении, а затем еще 30 мин при комнатной температуре. Далее при перемешивании и охлаждении водяной баней по каплям добавили йодистый метил (9 мкл, 0.150 ммоль, 1.7 экв.), через 5 мин реакционную смесь довели до комнатной температуры. Через 1 ч влили 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (2×15 мл). Органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Продукт выделили при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан - метанол (96:4) в виде светло-жёлтого порошка. Выход 18 мг (50%).

Пример 108. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-20**.



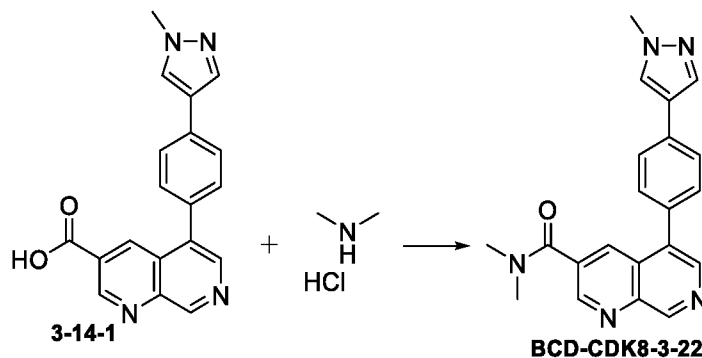
Соединение **BCD-CDK8-3-20** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и гидрохлорид (5S)-3-гидроксипиперидин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 109. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-21**.



Соединение **BCD-CDK8-3-21** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-19** (пример 107), используя соединение **BCD-CDK8-3-20** вместо **BCD-CDK8-3-4**.

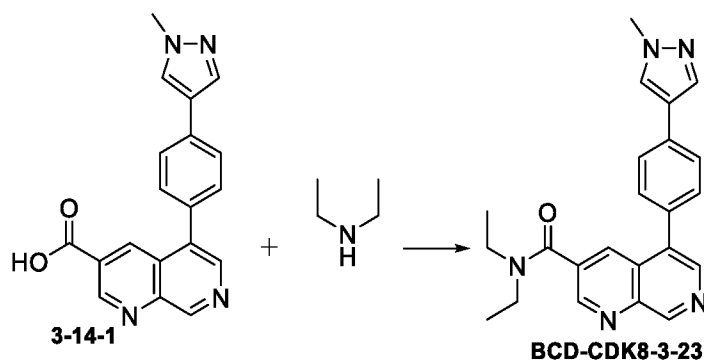
Пример 110. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-22**.



Соединение **BCD-CDK8-3-22** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-

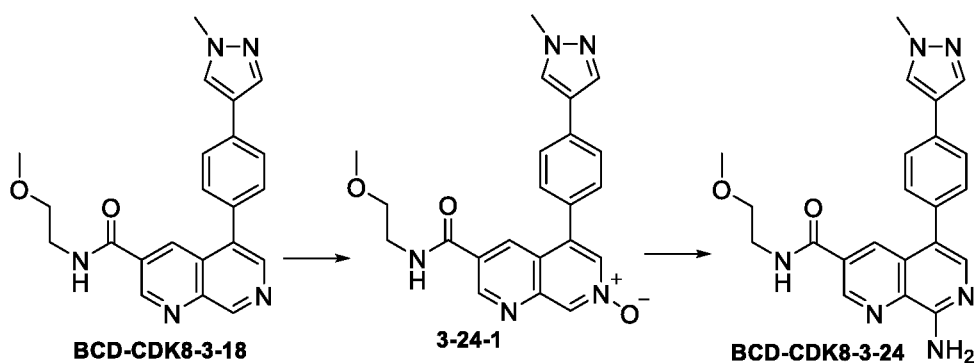
фторбензойной кислоты и гидрохлорид диметиламина вместо гидрохлорида азетидина .

Пример 111. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-23**.



Соединение **BCD-CDK8-3-23** было получено аналогично соединению 1-2-4 (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро -3-фторбензойной кислоты и диэтиламин вместо гидрохлорида азетидина .

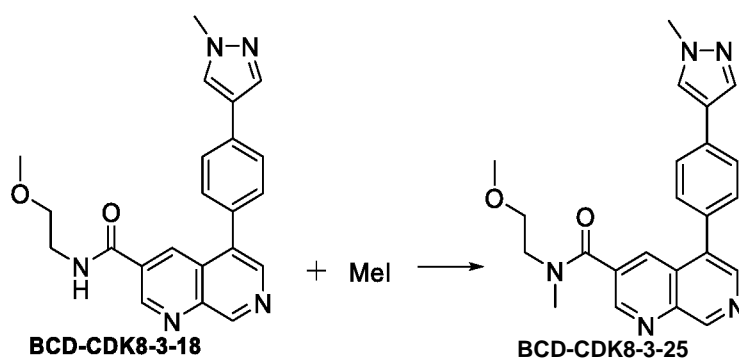
Пример 112. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-24**.



Стадия 1. Соединение **BCD-CDK8-3-18** (П Омг, 0.283 ммоль , 1.00 экв .) растворили в 5 мл дихлорметана и присыпали порциями *m*-хлорпербензойную кислоту (66 мг, 0.326 ммоль , 1.15 экв .). Через 1 ч влили 15 мл воды и 5 мл дихлорметана , добавили 1М раствор гидроксида натрия до pH 8. Органический слой отделили , водный слой дополнительно проэкстрагировали дихлорметаном . Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 . Продукт реакции выделили в виде желтого порошка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием элюента этилацетат -дихлорметан -метанол (5:4.7:0.3). Выход 65 мг (57%).

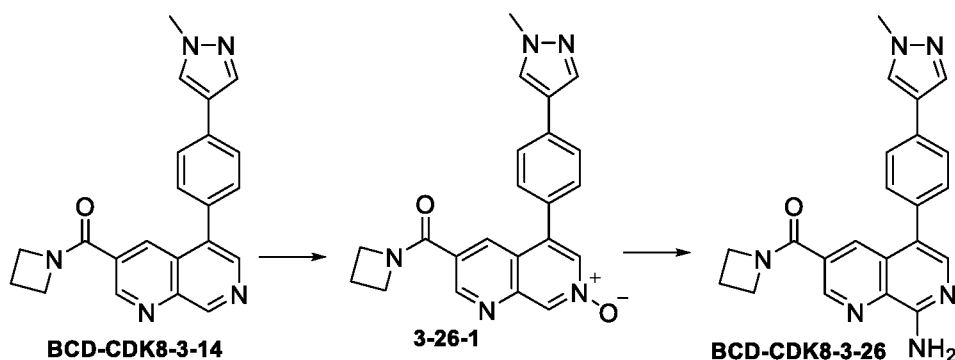
Стадия 2. Соединение **CDK8-3-24-1** (30 мг, 0.074 ммоль, 1.00 экв.) растворили в 2 мл пиридина и присыпали *n*-тозилхлорид (17 мг, 0.089 ммоль, 1.20 экв.). Оставили при перемешивании на 1 ч при комнатной температуре. Отогнали растворитель, прилили к реакционной смеси 3 мл этаноламина, перемешивали при 35 °С (в водяной бане) в течение 3 ч, после чего к реакционной смеси прилили 50 мл воды. Суспензию отфильтровали, осадок промыли водой, сушили в вакууме, получили продукт в виде жёлтого порошка. Выход 25 мг (83%).

Пример 113. Способ получения соединения **B CD-CDK8-3-25**.



Соединение **B CD-CDK8-3-25** было получено аналогично соединению **B CD-CDK8-3-19** (пример 107), используя соединение **B CD-CDK8-3-18** вместо **B CD-CDK8-3-4**, а также ДМФА вместо ТГФ в качестве растворителя.

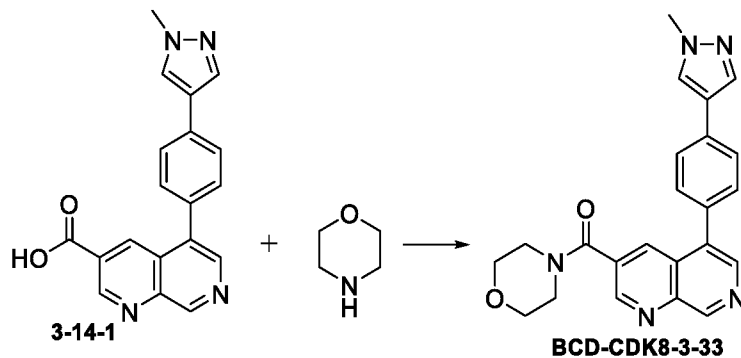
Пример 114. Способ получения соединения **B CD-CDK8-3-26**.



Стадия 1. Соединение **3-26-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **B CD-CDK8-3-14** вместо соединения **B CD-CDK8-3-18**.

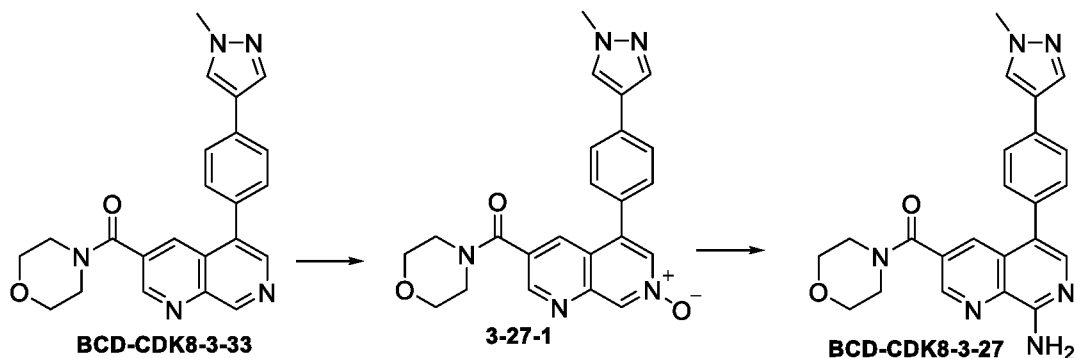
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-26** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-26-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 115. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-33**.



Соединение **BCD-CDK8-3-33** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и морфолин вместо гидрохлорида азетидина.

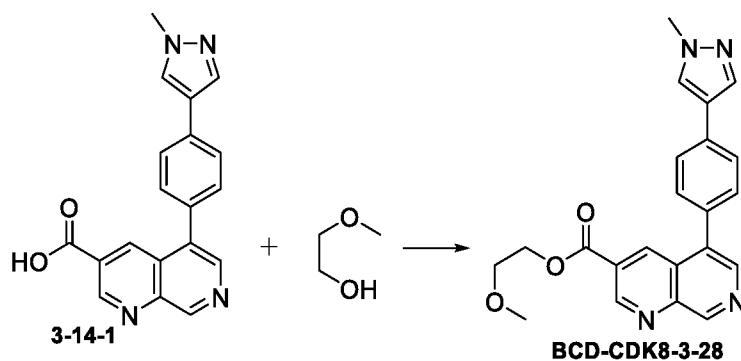
Пример 116. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-27**.



Стадия 1. Соединение **3-27-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-33** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

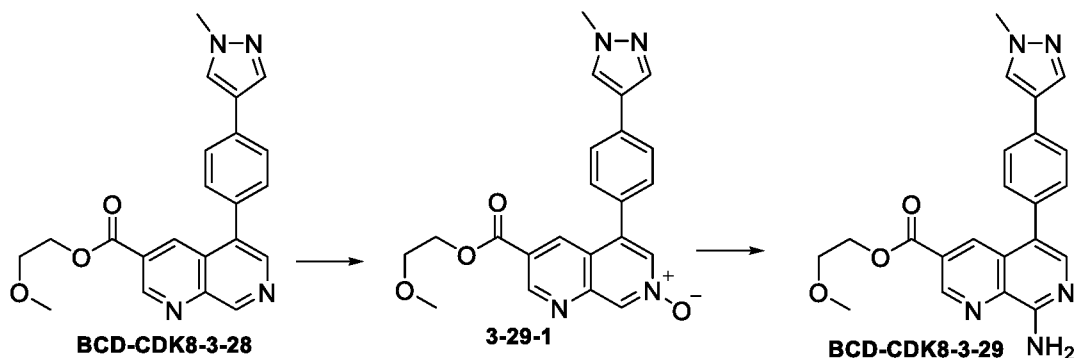
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-27** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-27-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 117. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-28**.



Соединение **BCD-CDK8-3-28** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и 2-метоксиэтанол вместо гидрохлорида азетидина.

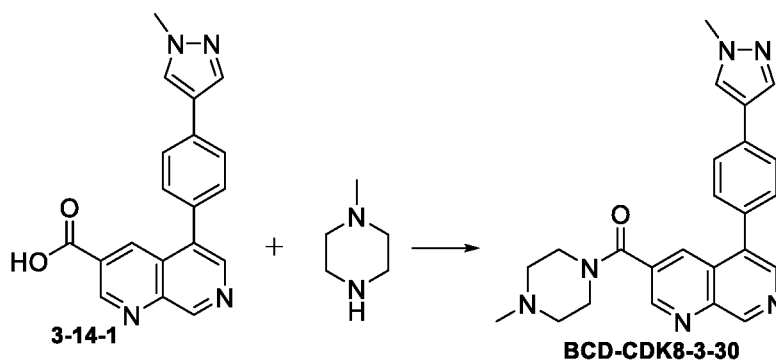
Пример 118. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-29**.



Стадия 1. Соединение **3-29-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-28** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

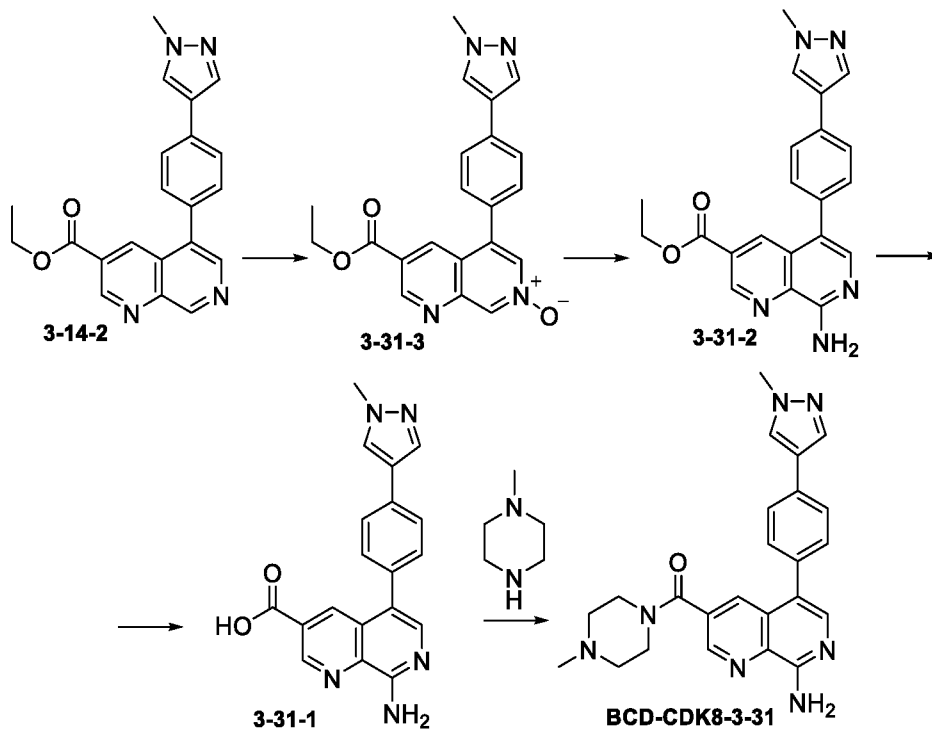
Стадия 2. К раствору соединения **3-29-1** (132 мг, 0.323 ммоль) в 5 мл пиридина добавили *n*-тозилхлорид (80 мг, 0.42 ммоль), реакционную массу перемешивали 1 час при комнатной температуре. К полученному раствору добавили этаноламин (20 мг 0.323 ммоль). После часа перемешивания дополнительно добавили этаноламин (30 мг, 0.484 ммоль). Через 1.5 часа перемешивания реакционную массу вылили в воду, продукт экстрагировали этилацетатом, сушили Na₂SO₄. Продукт реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент дихлорметан-метанол 95:5. Выход 48 мг (37%).

Пример 119. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-30**.



Соединение **BCD-CDK8-3-30** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и *N*-метилпиперазин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 120. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-31**.



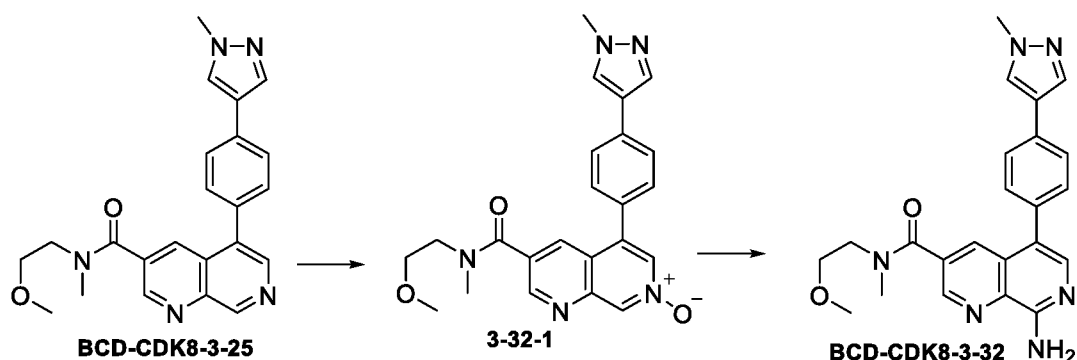
Стадия 1. Соединение **3-31-3** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **3-14-2** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

Стадия 2. Соединение **3-31-2** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-29** (пример 118, стадия 2), используя соединение **3-31-3** вместо соединения **3-29-1**.

Стадия 3. Соединение **3-31-1** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-1-6a** (пример 2), используя соединение **3-31-2** вместо соединения **BCD-CDK8-1-6e**.

Стадия 4. Соединение **BCD-CDK8-3-31** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-5-2** (пример 29, стадия 5), используя соединение **3-31-1** вместо соединения **5-2-1** и *N*-метилпиперазин вместо гидрохлорида (*R*)-3-гидрокси-пирролидина.

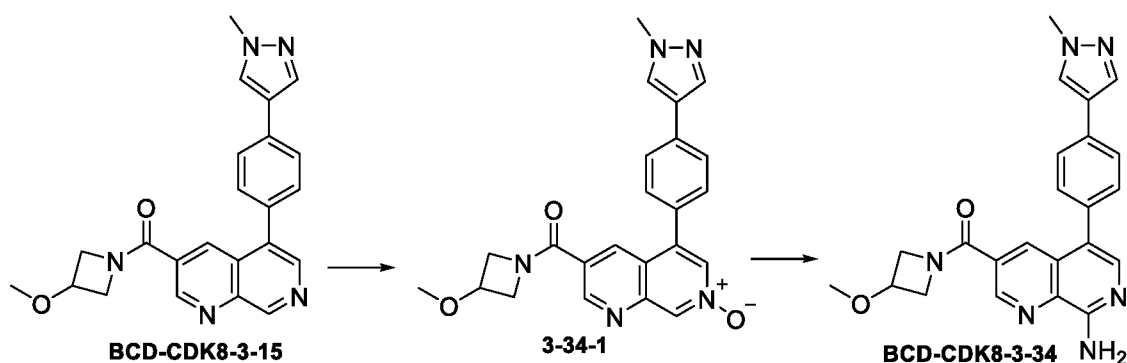
Пример 121. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-32**



Стадия 1. Соединение **3-32-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-25** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-32** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-32-1** вместо соединения **3-24-1**.

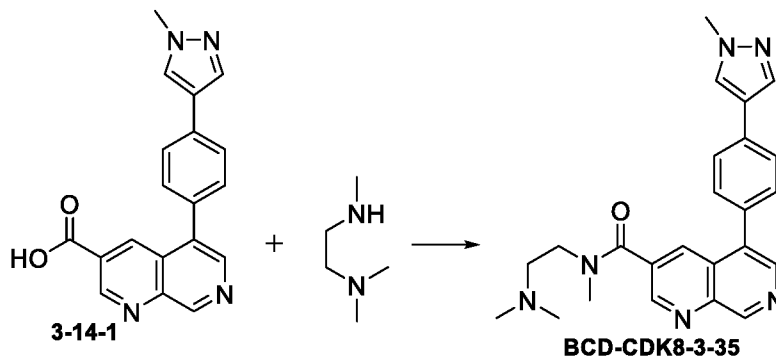
Пример 122. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-34**.



Стадия 1. Соединение **3-34-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-15** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

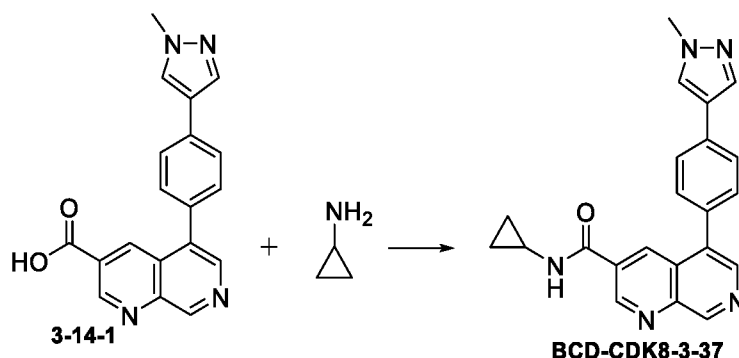
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-34** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-34-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 123. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-35**.



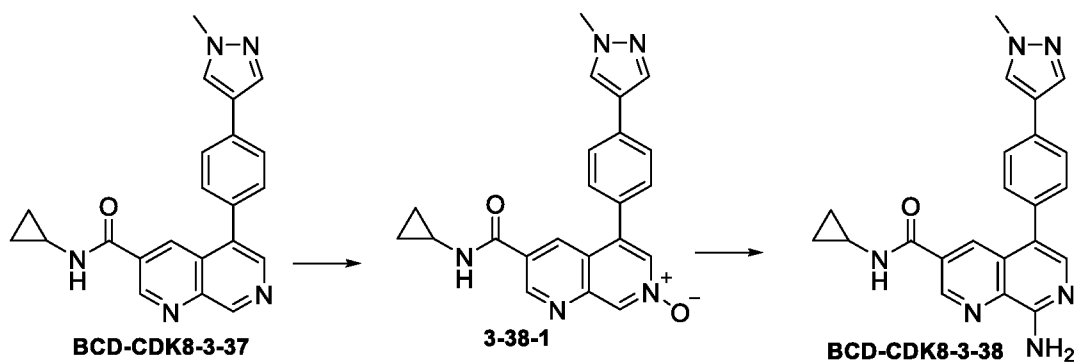
Соединение **BCD-CDK8-3-35** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и *N,N,N'*-триметилэтилендиамин вместо гидрохлорида азетидина.

Пример 124. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-37**.



Соединение **BCD-CDK8-3-37** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и циклопропиламин вместо гидрохлорида азетидина.

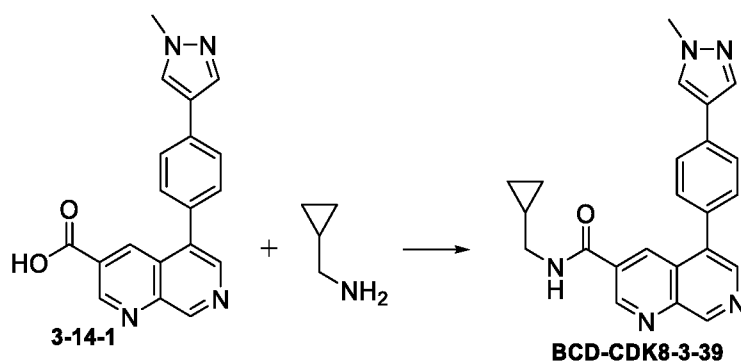
Пример 125. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-38**.



Стадия 1. Соединение **3-38-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-37** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

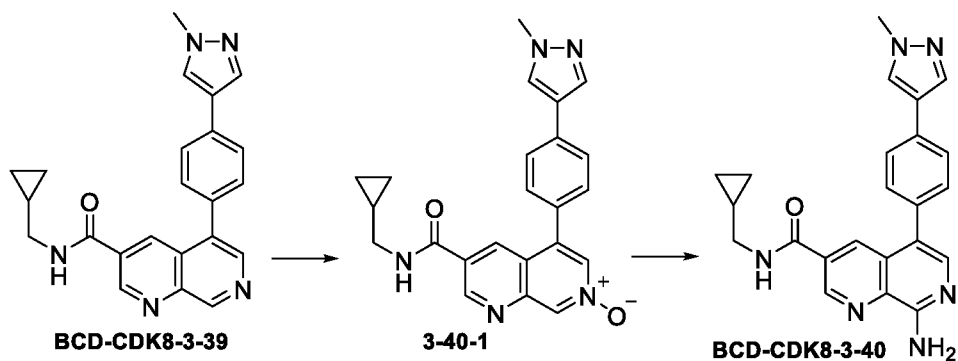
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-38** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-38-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 126. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-39**.



Соединение **BCD-CDK8-3-39** было получено аналогично соединению **1-2-4** (пример 5, стадия 1), используя соединение **3-14-1** вместо 4-нитро-3-фторбензойной кислоты и циклопропилметанамина вместо гидрохлорида азетидина.

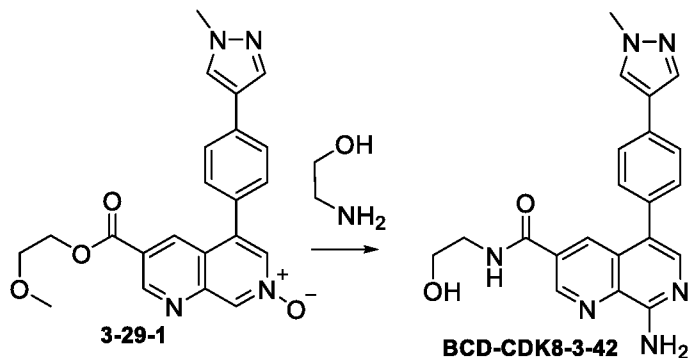
Пример 127. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-40**.



Стадия 1. Соединение **3-40-1** было получено аналогично соединению **3-24-1** (пример 112, стадия 1), используя соединение **BCD-CDK8-3-39** вместо соединения **BCD-CDK8-3-18**.

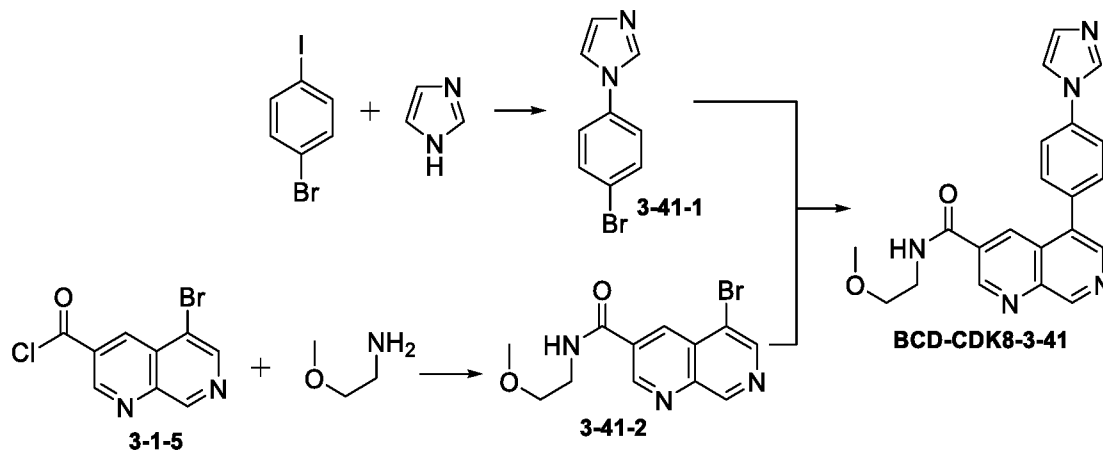
Стадия 2. Соединение **BCD-CDK8-3-40** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-40-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 128. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-42**.



Соединение **BCD-CDK8-3-42** было получено аналогично соединению **BCD-CDK8-3-24** (пример 112, стадия 2), используя соединение **3-29-1** вместо соединения **3-24-1**.

Пример 129. Способ получения соединения **BCD-CDK8-3-41**.



Стадия 1. Через суспензию бензотриазола (84 мг, 0.7 ммоль, 0.2 экв) и йодида меди (I) (135 мг, 0.7 ммоль, 0.2 экв) в 20 мл ДМСО пропускали азот в течении 30 мин. Затем внесли 1-бром-4-йодбензол (1.00 г, 3.5 ммоль, 1 экв.), имидазол (265 мг, 3.8 ммоль, 1.1 экв) и трет-бутилат калия (595 мг, 5.3 ммоль, 1.5 экв). Реакционную смесь перемешивали в закрытой колбе в течении 3-х часов при 140 °С, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь

отфильтровали через целит, осадок промыли 3 раза этилацетатом, маточный раствор промыли водой и раствором NaCl (2x50 мл). Органический слой отделили, промыли водой, сушили Na_2SO_4 . Продукт выделили в виде серого порошка при помощи колоночной хроматографии на силикагеле, элюент гексан-этилацетат (7:3). Выход 430 мг (55%).

Стадия 2. Соединение **3-41-2** было получено аналогично соединению **3-1-4** (пример 58, стадия 2), используя 2-метоксиэтиламин вместо (*S*)-3-(*трет*-бутилдифенилсилилокси)пирролидина.

Стадия 3. Соединение **BCD-CDK8-3-41** было получено аналогично соединению **5-4-4** (пример 33, стадия 2), используя соединение **3-41-2** вместо соединения **5-2-4** и соединение **3-41-1** вместо соединения **5-4-5**.

Пример 130. Анализ полученных соединений.

Чистота и строение полученных соединений была подтверждена методом хромато-масс-спектрометрии LC/MS и спектроскопии ^1H ЯМР (Табл. 1).

Данные на оборудование:

Хромато-масс-спектрометрия

Наименование	Производитель, страна
Жидкостный хроматограф Agilent Triple Quad LC/MS:	Agilent, США
Автосамплер Agilent 1200	
Колоночный термостат Agilent 1200	
Дегазатор Agilent 1200	
Термостат автосэмплера Agilent 1200	
МС-детектор Agilent 6410 QQQ	
УФ-детектор Agilent 1200	
Насос Agilent 1200	

Спектрометр ЯМР

Наименование	Производитель, страна	Модель, основные характеристики
ЯМР спектрометр	Германия	AVANCE III, 400 MHz

Таблица . 1. Аналитические данные для примеров соединений

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, δ , мд
BCD-CDK8-1-1	490.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.95–11.55 (br s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.69–6.60 (m, 2H), 4.16–4.07 (m, 2H), 4.02–3.96 (m, 2H), 3.77–3.68 (m, 1H), 3.42 (s, 3H).
BCD-CDK8-1-2	399.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-3	372.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.2 Hz, 1H), 3.71–3.25 (m, 4H), 1.60–1.50 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-4	429.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H) 6.52–6.50 (m, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.85–3.78 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 4H), 3.47–3.45 (m, 2H), 3.35–3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-5	344.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.05 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28–8.06 (m, 2H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 4.32 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 2.31–2.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-6E	427.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 3H), 7.31 (t, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.64 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 8.6, 1.8 Hz, 1H),

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ó, мд
		4.09 (t, 2H), 3.97 (t, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-6A	413.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> MSO- <i>d</i> ₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.62 (s, 3H), 7.31 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.72 (s, 1H).
BCD-CDK8-1-6	412.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.08 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 3H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19-4.06 (m, 2H), 4.05-3.94 (m, 2H), 3.79-3.67 (s, 1H).
BCD-CDK8-1-7E	445.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>i</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.49-6.33 (m, 2H), 4.12-4.05 (m, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7A	431.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.48-6.36 (m, 2H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.99-3.96 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-7	430.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.06 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15-8.07 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.45-6.37 (m, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.97 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-8	447.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.36-8.25 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.37 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.3 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.10-4.05 (m, 2H),

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
		3.96-3.88 (m, 2H), 3.87-3.75 (m, ш), 3.61-3.52 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-9	406.3	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.48 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.37 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.35 - 3.32 (m, 2H), 2.98 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-10	321.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 8.50 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, <i>J</i> = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.34-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-11	338.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.53 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.28-4.20 (m, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.24 (s, 3H).
BCD-CDK8-1-12	393.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.18 (s, 1H), 7.57-7.53 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.49 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.34 (t, 2H).
BCD-CDK8-1-13	424.3	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 8.01 (s, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.24 (dd, <i>J</i> = 12.3, 1.3 Hz, 1H), 6.13 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.85-3.74 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 4H), 3.51-3.43 (m, 2H), 3.37-3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-1-14	447.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.13 (t, 2H), 4.01 (t, 2H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.55 (s, 4H), 3.47-3.45 (m, 2H), 3.33 (s, 2H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
BCD-CDK8-1-15E	354.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> MSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 2.29-2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15A	340.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO - <i>d</i> ₆) δ 8.59 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.76 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.0 Hz, 1H), 4.08-4.03 (m, 4H), 2.32-2.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-15	339.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (s, 1H), 8.14-8.02 (m, 3H), 7.71 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.4 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 4H), 2.36-2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-16	386.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO - <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 3H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.70-3.34 (m, 4H), 1.66-1.41 (m, 6H).
BCD-CDK8-1-17	443.4	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> MSO- <i>d</i> ₆) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 13.7 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.09-4.02 (m, 2H), 3.95-3.88 (m, 5H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.61-3.53 (m, 4H), 3.49-3.44 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-18	358.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> MSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 4H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (dd, <i>J</i> = 8.5, 1.4 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-19	461.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.36 (dd, <i>J</i> = 12.6, 1.8 Hz, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87-3.76 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.49-3.40 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 2H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
BCD-CDK8-1-20	461.3	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.17-4.09 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.49-3.43 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H).
BCD-CDK8-1-21A	467.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.17 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.04 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 3.92-3.74 (m, 2H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H).
BCD-CDK8-1-21	466.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.11-8.09 (m, <i>J</i> = 8.6 Hz, 3H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.57 (dd, <i>J</i> = 13.3, 1.6 Hz, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 2H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H).
BCD-CDK8-3-1	441.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.19 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> = 6.0, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 5.09, 5.02 (2d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, ротaмеры), 4.33, 4.25 (2s, 1H, ротaмеры), 3.23-3.59 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 1.83-1.99 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-2	386.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 13.03 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.59 (dd, <i>J</i> = 8.0, 2.1 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 28.6, 3.6 Hz, 1H), 4.40-4.18 (m, 1H), 3.68-3.14 (m, 4H), 2.06-1.66 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-3	363.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (s, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.01 (dd, <i>J</i> = 32.7, 3.7 Hz, 1H),

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
		4.30 (d, <i>J</i> = 36.4 Hz, 1H), 3.67-3.20 (m, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.01-1.76 (d, 2H).
BCD-CDK8-3-4	400.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 9.46 (s, 1H), 9.17 (t, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 7.57 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.2 Hz, 2H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 25.8, 3.7 Hz, 1H), 4.40-4.21 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.67-3.40 (m, 4H), 2.04-1.73 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-5	405.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 9.41 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 5.13-4.88 (br d, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.68-3.38 (m, 5H), 3.26 (m, 4H), 2.04-1.79 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-6	350.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 9.46 (s, 1H), 9.19 (t, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.18 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 5.05, 4.97 (2d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H, ротамеры), 4.35, 4.25 (2s, 1H, ротамеры), 3.87 (s, 3H), 3.65-3.19 (m, 4H), 2.03-1.75 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-8	376.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 9.39 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.39 (m, 2H), 2.29 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-9	455.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 9.11 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 2H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.36-3.27 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-11	439.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 12.30 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.12 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 8.71 (s, 1H), 8.12-8.20 (m, 3H), 7.77 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.35 (2H в сигнале H ₂ O), 1.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 4H), 1.47 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 2H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ó, мд
BCD-CDK8-3-12	454.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 13.12-1 1.51 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.21-4.1 1 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-13	441.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 12.25 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.22 - 9.14 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.79-7.71 (m, 2H), 4.40-4.32, 4.30-4.23 (2m, 1H, ротамеры), 3.63-3.16 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.05-1.77 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-14	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i> ₆) δ 9.49 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 9.26 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 0.5 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.33-2.26 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-15	400.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 9.49 (s, 1H), 9.27 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 4.50-4.48 (m, 1H), 4.33-4.23 (m, 2H), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.95-3.87 (m, 4H), 3.22 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-16	384.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 9.48 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.87-7.72 (m, 2H), 7.69-7.50 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.30-3.36 (m, 4H), 2.00-1.73 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-17	370.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 9.44 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 9.35 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.58 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 2.18-2.06 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-18	388.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 9.51 (s, 1H), 9.46 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 9.1 1 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, δ , мд
		(s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.84–4.25 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-19	414.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.74 (m, 2H), 7.65–7.55 (m, 2H), 4.08–3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.66–3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 1.5H), 3.16 (s, 1.5H), 2.05–1.89 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-20	414.2	-
BCD-CDK8-3-21	428.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.10–9.04 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34–8.20 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84–7.76 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 2H), 4.05–3.92 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55–3.15 (m, 4H), 3.31 (в сигнале H ₂ O, 3H), 1.89–1.30 (s, 4H).
BCD-CDK8-3-22	358.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 – 8.28 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-23	386.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.09 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.99–7.97 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.48–3.46 (m, 2H), 3.26–3.25 (m, 2H), 1.19–1.14 (m, 3H), 1.10–1.06 (m, 3H).
BCD-CDK8-3-24	403.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.24 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 9.2 – 9.12 (m, 1H), 8.54 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.50 – 3.41 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-25	402.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 9.13–9.01 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.35–8.26 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.54 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-3-26	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.35–2.23 (m, 2H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, δ , мд
BCD-CDK8-3-27	415.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.86 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16–8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.20 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-28	389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.56 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 9.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.85–8.82 (m, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.51–4.46 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.30 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-29	404.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.25 (s, 2H), 4.48–4.44 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.69–3.65 (m, 2H), 3.29 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-30	207.2 [M+2H] ⁺ /2, 413.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29–8.24 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.75–3.6 (m, 2H), 3.5–3.3 (m, 2H), 2.45–2.20 (m, 4H), 2.20 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-31	214.6 [M+2H] ⁺ /2, 428.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75–3.55 (m, 2H), 3.51–3.40 (m, 2H), 2.43–2.25 (m, 4H), 2.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-32	417.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 8.81 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.88 (br s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.61–3.39 (m, 4H), 3.18 (br s, 3H), 3.01 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-33	400.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.48 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.34–8.30 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.74–3.36 (m, 8H).
BCD-CDK8-3-34	415.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.99 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 4.52–4.42 (m, 1H), 4.32–4.20 (m, 2H), 4.19–4.10 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.90–3.85 (m, 1H), 3.22 (s, 3H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, δ , мд
BCD-CDK8-3-35	415.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO, 80 °C) δ 9.46 (s, 1H), 9.12–9.02 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.30–8.22 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.47–3.25 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.50–2.35 (m, 2H), 2.05 (br s, 6H).
BCD-CDK8-3-37	370.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.49 (s, 1H), 9.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.97 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.91–2.86 (m, 1H), 0.75–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-38	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.14 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.88 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96–7.92 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.89–2.85 (m, 1H), 0.74–0.72 (m, 2H), 0.61–0.59 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-39	384.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.10 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.21–3.17 (m, 2H), 1.08–1.01 (m, 1H), 0.47–0.43 (m, 2H), 0.26–0.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-40	399.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 9.00 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.55 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.97–7.91 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.18 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 1.04–1.02 (m, 1H), 0.46–0.43 (m, 2H), 0.25–0.23 (m, 2H).
BCD-CDK8-3-41	374.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.53 (s, 1H), 9.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 9.12–9.03 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03–7.86 (m, 3H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 3.52–3.42 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
BCD-CDK8-3-42	389.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 8.90 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 4.80–4.75 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.56–3.50 (m, 2H), 3.41–3.35 (m, 2H).
BCD-CDK8-4-1	359.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.80–8.76 (m, 2H), 8.58 (d, $J =$

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
		2.2 Hz, ш), 8.12 - 8.03 (m, 2H), 7.67 (ddd, <i>J</i> = 6.8, 4.8, 2.0 Hz, IH), 7.16 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, IH), 7.13 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.0 Hz, IH). 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, IH), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-2	193.6 386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 - 12.59 (m, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, IH), 8.80 (dt, <i>J</i> = 4.7, 1.3 Hz, IH), 8.65 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.33 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.69 - 7.64 (m, IH), 7.63 (s, IH), 7.31 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, IH), 7.26 (s, IH), 6.94 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.6 Hz, IH), 6.88 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, IH), 3.01 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-3	401.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, IH), 9.36 (s, IH), 9.00 (s, IH), 8.81 (s, IH), 8.80 (s, IH), 8.59 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.20 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, IH), 7.16 (dd, <i>J</i> = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, IH), 3.82-3.72 (m, 4H), 3.08-2.96 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-4	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.68 (s, IH), 8.99 (s, IH), 8.81 (s, IH), 8.67 (s, IH), 8.34 (s, IH), 8.15-8.03 (m, 2H), 7.78-7.62 (m, 2H), 7.47-7.29 (m, 2H), 7.18-7.02 (m, 2H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-5	180.1 359.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.78 (s, IH), 9.31 (s, IH), 9.00 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.8 Hz, IH), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, IH), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, IH), 8.27-8.16 (m, 2H), 7.60 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 4.9, 0.9 Hz, IH), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, IH), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-6	193.6 386.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.73 (s, IH), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, IH), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.6 Hz, IH), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.65-7.57 (m, 2H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, IH), 7.25 (s, IH), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, IH), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, IH), 2.99 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-7	201.1 401.1	¹ H NMR (400 MHz, OMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, IH), 9.05 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, IH), 8.86 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, IH), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, IH), 8.63 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.32 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz,

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
		¹ H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 8.0, 5.2 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 4H), 3.23-3.05 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-8	373.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> MSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (dd, <i>J</i> = 7.7, 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-9	180.2 359.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.51-11.76 (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.81 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 2H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 2.75 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-10	386.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 2.99 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-11	201.0 401.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.83-8.77 (m, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 4H), 3.06-2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-12	373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>i</i> / ₆) δ 8.80 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 3H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.12 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-13	402.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.67 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.20

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
		(dd, $J = 8.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.5, 2.7$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.85 (2s, 6H).
BCD-CDK8-4-21	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 12.72 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-22	368.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.69 (s, 1H), 9.05 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.82-8.74 (m, 2H), 8.44 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.03 (td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.17-7.08 (m, 2H), 3.06 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-23	415.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 12.62 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.79 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.04 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 4H), 3.09-3.01 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-24	355.0	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.87 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 8.85-8.78 (m, 2H), 8.52 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.12-8.03 (m, 2H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-25	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>i</i> l ₆) δ 12.80 (s, 1H), 9.04-8.94 (m, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.73-8.65 (m, 2H), 8.27-8.19 (m, 2H), 7.61 (ddd, $J = 7.8, 4.9, 0.9$ Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-26	368.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>O</i> M <i>S</i> O- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 - 8.20 (m, 1H), 7.61 (ddd, $J = 7.9, 4.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
BCD-CDK8-4-27	415.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 12.83 (s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.70 (dd, <i>J</i> = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 8.29-8.17 (m, 2H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 7.8, 4.9 Hz, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.79-3.73 (m, 4H), 3.06 - 2.99 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-28	355.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 12.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 8.82 (dd, <i>J</i> = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 8.24 (dt, <i>J</i> = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-29	187.1 373.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 3.3 Hz, 2H), 8.74-8.64 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.76 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-30	368.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13.00 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-31	415.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.91 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.21 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.82-3.74 (s, 4H), 3.11-3.03 (d, <i>J</i> = 9.8 Hz, 4H).
BCD-CDK8-4-32	355.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 13.02 (s, 1H), 8.80 (dd, <i>J</i> = 4.4, 1.5 Hz, 2H), 8.67 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 4.5, 1.5 Hz, 2H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-33	330.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 12.87 (s, 1H), 8.83 - 8.78 (m, 2H), 8.69 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 1H), 7.74 (dd, <i>J</i> =

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
		4.5, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-34	372.2	¹ H NMR (400 MHz, OMSO-d ₆) δ 12.68 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.01 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-35	384.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.86 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), ε 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H).
BCD-CDK8-4-36	385.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.83-8.77 (m, 2H), 8.63 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12-8.05 (m, 2H), 7.71-7.62 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-37	385.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84-3.72 (m, 4H), 3.23-3.14 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-38	385.3	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.83 (s, 1H), 8.84-8.76 (m, 2H), 8.67 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.63 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.25-3.13 (m, 4H).
BCD-CDK8-4-39	343.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.74 (s, 1H), 8.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.81 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.65 (dd, J = 12.0, 2.3 Hz, 2H), 8.23-8.18 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 3H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-4-40	343.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.80 (s, 1H), 8.83-8.78 (m, 2H), 8.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 2.3

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
		Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.76-7.71 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 2.97 (s, 6H).
BCD-CDK8-5-1	438.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 12.24 (br s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.19-3.3.05 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H), 1.54-1.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-1C1	472.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 12.25 (s, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 3.86-3.70 (m, 2H), 3.33 (s, 3H, в сигнале H ₂ O), 3.22-3.11 (m, 2H), 1.73-1.58 (m, 4H), 1.56-1.24 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2i	361.3	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 8.86 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 5.11-4.82 (m, 1H), 4.51-4.03 (m, 1H), 3.80-3.36 (m, 2H), 3.25-2.56 (m, 8H), 2.14-1.58 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-2	362.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 8.91 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.8 Hz, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.53-7.44 (m, 1H), 6.91-6.80 (m, 2H), 5.41-4.55 (m, 1H), 4.45-4.36, 4.26-4.16 (2m, ротaмеры, 1H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.19-3.09, 2.99-2.90 (2m, ротaмеры, 1H), 2.98 (s, 6H), 2.11-1.71 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-3i	403.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 9.69-8.74 (br s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 4.06-3.84 (m, 4H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.65-3.30 (m, 4H), 3.14-3.05 (m, 4H).
BCD-CDK8-5-3	404.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 8.92 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 2H), 7.90-7.86 (m, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 7.11 (d,

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ó, мд
		$J = 8.9$ Hz, 2H), 3.98-3.67 (m, 8H), 3.65-3.34 (m, 2H), 3.27-3.07 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4i	382.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 13.04 (s, 1H), 8.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.34-7.97 (m, 5H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.28, 6.67 (2 brs, 1H), 3.65-3.09 (m, 4H), 1.67-1.36 (m, 6H).
BCD-CDK8-5-4	383.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 13.02 (s, 1H), 8.95 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.37-7.87 (m, 5H), 7.86-7.69 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 3.96-3.63 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 1.78-1.53 (m, 4H), 1.52-1.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-5	410.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 12.26 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-5C1	444.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.27 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 4.29-4.13 (m, 2H), 4.13-3.97 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.37-2.18 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-6	319.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.98 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.62 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.34-2.25 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-7i	361.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.87 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17-6.47 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 5.21-4.79 (m, 1H), 4.52-4.04 (m, 1H), 3.81-4.45 (m, 2H), 3.17-2.65 (m, 2H), 2.97 (s, 6H), 2.05-1.61 (m, 2H).

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ¹³ C, мд
BCD-CDK8-5-7	362.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.90 (dd, <i>J</i> = 4.3, 0.7 Hz, 1H), 8.15-8.05 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 1H), 6.92-6.80 (m, 2H), 5.11, 4.98 (2d, <i>J</i> = 3.1, 3.4 Hz, ротамеры ДН), 4.45-4.37, 4.25-4.17 (2m, ротамеры , 1H), 3.81-3.60 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 1H), 3.18-3.09, 2.99-2.89 (2m, ротамеры , 1H), 2.98 (s, 6H), 2.08-1.71 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8i	396.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.41 (d, <i>J</i> = 4.1 Hz, 1H), 7.08 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.48-3.09 (m, 4H), 1.68-1.56 (m, 2H), 1.52-1.36 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-5-8	397.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.95 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 2H), 7.81-7.70 (m, 4H), 7.50 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.86-3.68 (m, 2H), 3.20-3.05 (m, 2H), 1.76-1.57 (m, 4H), 1.53-1.20 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-1	417.4	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.19 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.85-3.74 (m, 4H), 3.72 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.32-2.19 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.57 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-2	440.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 9.23 (s, 1H), 9.05 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.24-8.07 (m, 3H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.65 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 5.11-4.87 (m, 1H), 4.40-4.17 (m, 1H), 4.20-3.99 (m, 1H), 3.69-3.42 (m, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.04-1.68 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-3	229.8 [M+2H] ²⁺ 12	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.66 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.57 (s,

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H , ó, мд
	458.4 [M+H] ⁺	2H), 3.35 (m, 2H, в сигнале H ₂ O), 2.96-2.84 (т, 2H), 2.51- 2.25 (т, 8H), 2.18 (s, 3H), 2.12-2.01 (т, 2H), 1.52- 1.39 (т, 2H), 1.11 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-4	385.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 13.00 (br s, 1H), 9.00 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.28-7.90 (m, 2H), 8.21-8.09 (m, 2H), 7.98 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 9.4, 6.4 Hz, 3H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.32-4.18 (m, 2H), 4.16-4.01 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.23 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-5	410.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>DMSO-d₆</i>) δ 2.34 (s, 1H), 9.07 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 8.23-8.11 (m, 3H), 8.06-7.99 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.27 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.33-2.21 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-6	440.4	¹ H NMR (400 MHz, <i>MQOO-d₄</i>) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 3.86-3.45 (m, 8H), 3.42 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-7	222.8 444.4	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 4H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.77-2.63 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 8H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-8	431.3	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 8.62 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 9.4, 2.5 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 3.83-3.73 (m, 4H), 3.43-3.32 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 4H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.54-1.40 (m, 2H), 1.12 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-9	440.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d₆</i>) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.20-8.09 (m, 3H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 3H), 5.03, 4.97 (2d, <i>J</i> = 3.3 Hz, ротaмеры, 1H),

Шифр	ESI-MS. [M+H] ⁺	ЯМР ¹ H, ¹³ C, мд
		4.36-4.28, 4.27-4.20 (2м, ротамеры, Ш), 3.66-3.40 (м, 3H), 3.49-3.32, 3.26-3.19 (2м, ротамеры, Ш), 2.96 (s, 3H), 2.04-1.73 (м, 2H).
BCD-CDK8-6-10	399.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 9.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35-8.31 (m, 2H), 8.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.63-4.54 (m, 1H), 4.44-4.37 (m, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.39 (s, 3H).
BCD-CDK8-6-11	369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.02 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61-7.54 (m, 3H), 4.34-4.24 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H).
BCD-CDK8-6-12	383.1	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-d</i> ₆) δ 8.98 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93-7.85 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.56-3.34 (m, 4H), 1.96-1.78 (m, 4H).
BCD-CDK8-6-13	369.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.00 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.30 (m, 3H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69-7.60 (m, 3H), 3.95-3.88 (m, 5H), 2.58-2.52 (m, 2H), 2.08 (qv, 2H).
BCD-CDK8-6-14	387.2	¹ H NMR (400 MHz, <i>OMSO-dg</i>) δ 9.08 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.83-8.76 (m, 1H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.39 (m, 4H), 3.26 (s, 3H).

Пример 131. Определение химической стабильности.

Химическую стабильность соединений, описанных в настоящем документе, определяли в искусственном кишечном соке и плазме крови человека.

В качестве искусственного кишечного сока использовали SGF без ферментов концентрат, pH=1,4 (Sigma Ireland, cat#01651). Исходный раствор кандидата (10 мМ в ДМСО) разводили рабочим раствором SGF до концентрации 10 мкМ (испытуемый раствор). Испытуемый раствор выдерживали в твердотельном термостате 2 часа при температуре 37°C. Методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) определяли площади пиков соединений в испытуемых образцах, соответствующие начальному времени испытания (до выдерживания) и конечному времени испытания (после выдерживания в твердотельном термостате 2 часа при температуре 37°C). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Определяли количество вещества в образце в % после термостатирования.

Определение стабильности в плазме крови человека проводили с использованием пулированной плазмы крови человека, взятой у десяти здоровых доноров. Исходный раствор кандидата (10 мМ в ДМСО) разводили пулированной плазмой крови до концентрации 10 мкМ (испытуемый раствор). Испытуемый раствор выдерживали в твердотельном термостате 4 часа при температуре 37°C. Методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) определяли площади пиков соединений в испытуемых образцах, соответствующие начальному времени испытания (до выдерживания) и конечному времени испытания (после выдерживания в твердотельном термостате 4 часа при температуре 37°C) с предварительным осаждением белков ацето нитрилом. Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. Определяли количество вещества в образце в % после термостатирования.

Оценивали стабильность соединений. Соединения, описанные в настоящем документе, имеют значения химической стабильности более 75%, т.е. являются химически стабильными в кислой среде искусственного желудочного сока и в плазме крови человека (таблица 2).

Таблица 2. Результаты определения химической стабильности соединений .

Номер соединения	Стабильность в SGF, %	Стабильность в плазме крови, %
CDK8-1-3	100	97,7
CDK8-1-4	98,2	100
CDK8-1-5	99,5	98,1
CDK8-1-6	98,9	100
CDK8-1-8	100	97,8
CDK8-1-12	98,1	98
CDK8-1-14	92,5	100
CDK8-1-16	100	100
CDK8-1-17a	99,6	93,2
CDK8-1-18	100	100
CDK8-1-20	99,4	100
CDK8-3-4	100	100
CDK8-3-8	95,4	98
CDK8-3-9	100	100
CDK8-3-14	100	100
CDK8-3-15	99,3	75,1
CDK8-3-16	100	100
CDK8-3-17	100	100
CDK8-3-18	100	100
CDK8-4-3	100	100
CDK8-4-5	99,2	100
CDK8-4-7	99,1	93,8
CDK8-4-9	99,5	100
CDK8-4-11	98,1	88,5
CDK8-4-21	100	100

CDK8-4-23	100	87,4
CDK8-4-25	100	100
CDK8-4-26	100	100
CDK8-4-27	100	100
CDK8-4-28	100	100
CDK8-4-31	99,9	-
CDK8-4-33	100	100
CDK8-4-34	99,5	100
CDK8-4-36	100	100
CDK8-4-37	100	100
CDK8-4-38	100	100
CDK8-4-39	100	100
CDK8-4-40	100	100
CDK8-5-4	99,9	100
CDK8-5-4i	98,8	100
CDK8-5-8	100	98,2
CDK8-6-3	100	-
CDK8-6-4	100	100
CDK8-6-13	99,7	98,9
CDK8-6-14	100	100

Номер соединения	Стабильность в плазме крови, %
CDK8-3-24	89,7
CDK8-3-26	95,8
CDK8-3-27	94,2
CDK8-3-32	100
CDK8-3-37	100
CDK8-3-42	100

Пример 132. Определение ферментативной стабильности в микросомах печени человека .

Определение ферментативной стабильности кандидатов позволило оценить устойчивость соединений по настоящему изобретению к действию ферментов микросом печени .

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°C реакционной смеси , содержащей 0,5 мг/мл пулированных микросом печени человека (XenoTech, США , cat# N2620), Юмкм соединения , 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth, UK, cat#NN10871) и 4 мМ хлорида магния в 0,1М натрий -фосфатном буфере pH=7,4. Реакцию останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси . После остановки реакции образцы центрифугировали 10 минут при 10000 об/мин . Надосадочную жидкость анализировали хромато графическим методом с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин . Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени . Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования k, на основе которой рассчитывали период полураспада препарата $t_{1/2}$ и скорость разложения CL_m :

Elimination rate constant (k) = (- gradient)

$$\text{Half life } (t_{1/2}) \text{ (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$V \text{ (}\mu\text{L/min)} = \frac{\text{volume of incubation } (\mu\text{V})}{\text{protein in the incubation (mg)}}$$

$$\text{Intrinsic Clearance } (CL_m) \text{ (}\mu\text{L/min/mg protein)} = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в микросомах печени человека . Соединения по настоящему изобретению показали достаточную устойчивость к действию

ферментов микросом печени человека и имели скорость ферментативного разложения Cl_m менее 47 мкл/мин/мг. Результаты приведены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты определения ферментативной стабильности соединений

Номер соединения	Стабильность в микросомах, Cl_m , мкл/мин/мг	Номер соединения	Стабильность в микросомах, Cl_m , мкл/мин/мг
CDK8-1-3	24,8	CDK8-4-9	21,6
CDK8-1-4	18,8	CDK8-4-11	15,0
CDK8-1-6	23,4	CDK8-4-23	12,8
CDK8-1-8	23,4	CDK8-4-25	22,2
CDK8-1-12	3,0	CDK8-4-26	17,6
CDK8-1-14	12,4	CDK8-4-27	7,2
CDK8-1-17a	14,4	CDK8-4-28	6,8
CDK8-1-18	14,6	CDK8-4-33	21,2
CDK8-1-20	12,4	CDK8-4-34	24,2
CDK8-3-8	18,0	CDK8-4-38	20,0
CDK8-3-9	8,8	CDK8-4-39	23,6
CDK8-3-14	13,6	CDK8-4-40	35,0
CDK8-3-15	15,2	CDK8-5-4	37,0
CDK8-3-16	27,8	CDK8-5-4i	19,0
CDK8-3-17	10,7	CDK8-6-3	18,6
CDK8-3-18	10,4	CDK8-6-4	16,2
CDK8-4-3	22,0	CDK8-6-13	22,6
CDK8-4-5	26,6	CDK8-6-14	11,8
CDK8-4-7	23,2	-	-

Пример 133. Определение ферментативной стабильности в s9 фракциях печени человека .

Определение ферментативной стабильности кандидатов позволило оценить устойчивость соединений по настоящему изобретению к действию ферментов S9 фракций печени человека .

Скорость ферментативного разложения соединения определяли путем выдерживания в твердотельном термостате при температуре 37°C реакционной смеси , содержащей 0,5 мг/мл пулированных S9 фракций печени человека (XenoTech, США , cat#H0610), Юкм соединения , 2 мМ β-никотинамидадениндинуклеотида (Carbosynth,UK, cat#NN10871) и 4 мМ хлорида магния в 0,1М натрий -фосфатном буфере pH=7,4. Реакцию останавливали ацетонитрилом из расчета 100 мкл ацетонитрила на 100 мкл реакционной смеси . После остановки реакции образцы центрифугировали 10 минут при 10000 об/мин . Надосадочную жидкость анализировали хромато графическим методом с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США). Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин . Строили график зависимости логарифма площади пика вещества от времени . Зависимый коэффициент этой прямой соответствовал константе элиминирования k , на основе которой рассчитывали период полураспада препарата $t_{1/2}$ и скорость разложения CL_{m_t} :

Elimination rate constant (k) \approx (- gradient)

$$\text{Half life } (\bar{t}_{1/2}) \text{ (min)} = \frac{0.693}{k}$$

$$V \text{ (}\mu\text{L/mg)} = \frac{\text{volume of incubation (}\mu\text{L)}}{\text{protein in the incubation (mg)}}$$

$$\text{Intrinsic Clearance } (CL_{int}) \text{ (}\mu\text{L/min/mg protein)} = \frac{V \times 0.693}{t_{1/2}}$$

На основе полученных данных делали вывод о ферментативной стабильности кандидатов в S9 фракциях печени человека . Соединения по настоящему изобретению показали достаточную устойчивость к действию ферментов S9 фракций печени и имели скорость ферментативного разложения CL_{m_t} менее 13 мкл /мин /мг . Результаты приведены в таблице 4.

Таблица 4. Результаты определения ферментативной стабильности соединений

Номер соединения	Стабильность в S9, Cl_{int} , мкл/мин/мг
CDK8-3-19	2,9
CDK8-3-20	6,5
CDK8-3-21	12,9
CDK8-3-22	3.0
CDK8-3-23	9,2
CDK8-3-24	4,6
CDK8-3-25	3,3
CDK8_3_26	3,25
CDK8_3_27	1,55
CDK8_3_32	3,8
CDK8_3_37	10.05
CDK8_3_39	10.3
CDK8_3_40	2.95
CDK8_3_42	0.5

Пример 134. Определение проницаемости через монослой клеток Caco-2.

Определение проницаемости через монослой клеток Caco-2 позволяет оценить способность веществ проникать через биологические мембраны как посредством активного, так и пассивного транспорта.

Клетки кишечного эпителия Caco-2 культивировали во вставках с фильтрами (с порами 0,4 мкм, BD Falcon with High Density) в течение 21 дня, после чего проверяли целостность монослоя с помощью красителя Lucifer Yellow (Sigma-Aldrich, США) по стандартному протоколу. При постановке переноса А->В (перенос «просвет кишечника» - «кровоток»), растворы исследуемых веществ вносили в буфере pH 6.5 (HBSS, 10 мМ HEPES, 15 мМ р-р Глюкозы) в концентрации 10 мкМ в верхнюю камеру; нижнюю камеру при

этом заполняли буфером с pH 7.4 (HBSS, 10 mM HEPES, 15 mM р-р Глюкозы , 1% BSA). При постановке переноса В->А (перенос «кровоток»- «просвет кишечника»), верхнюю камеру заполняли буфером pH 6.5, а растворы исследуемых веществ вносили в буфере pH 7.4 в концентрации 10 мкМ в нижнюю камеру. В качестве контроля использовали пропранолол, как вещество высокой проницаемости.

После инкубации в течение 2 ч при 37°C в атмосфере с 5% CO₂, определяли количества исследуемых веществ в верхних и нижних камерах методом ВЭЖХ с использованием хроматографа Agilent1200 (Agilent, США) с предварительным осаждением белков ацетонитрилом. Хроматографический анализ проводили в градиентном режиме элюирования при скорости потока 1 мл/мин. На хроматограммах определяли площади пиков, соответствующие соединениям. На основе значений площади пиков соединения в калибровочных стандартах, определяли концентрацию соединения в исходном растворе и в образцах из лунок верхней и нижней камер.

Проницаемость через слой клеток P_{app} рассчитывали по формуле:

$$P_{app} = (C_{(t)} * V) / (C_{(0)} * t * Area), \text{ где}$$

P_{app} - эффективная константа проницаемости, м/с

V - объем раствора (в тесте А->В - 0,8 мл, в тесте В->А - 0,2 мл), мл

Area - площадь поверхности мембраны (0,33 см²), см²

t - время выдерживания (7200 сек), сек

C₍₀₎ - концентрация исходного раствора, мкМ

C_(t) - концентрация раствора после 2 часов (в тесте А->В - концентрация в образце из лунки нижней камеры; в тесте В->А - концентрация в образце из лунки верхней камеры), мкМ

Коэффициент эффлюкса показал способность клеток элиминировать вещество из кровотока. Значение рассчитывали по формуле:

$$efflux = P_{app \text{ В-А}} / P_{app \text{ А-В}}, \text{ где}$$

P_{app А-В} - значение проницаемости прямого анализа А->В;

$P_{app\ B-A}$ - значение проницаемости обратного анализа $B \rightarrow A$.

Соединения по настоящему изобретению показали высокую скорость прямого транспорта «просвет кишечника» - «кровоток», при этом коэффициент эффлюкса не превышал 2, что указывает на то, что транспортер P_{gr} не накладывает ограничения на биодоступность вещества. Результаты приведены в Таблице 5.

Таблица 5. Результаты определения проницаемости соединений через монослой клеток Caco-2.

Номер соединения	A – B, P_{app} см/с	efflux
CDK8-1-3	64,1	0,44
CDK8-1-8	19,7	2,9
CDK8-1-14	39,9	0,79
CDK8-3-14	39,8	1,35
CDK8-3-18	46,9	0,9
CDK8-3-24	17,0	1,1
CDK8-3-25	29,3	0,6
CDK8_3_26	53,7	0,3
CDK8_3_27	22,6	0,9
CDK8_3_32	24,9	0,7
CDK8_3_37	18,9	1,0
CDK8_3_39	22,3	0,8
CDK8_3_42	11,8	1,6
CDK8-4-5	87,6	0,12
CDK8-4-7	64,5	0,34
CDK8-4-11	13,9	1,54
CDK8-4-21	106,1	0,09
CDK8-4-23	36,9	0,14
CDK8-4-27	84,6	0,25
CDK8-4-28	68,9	0,03

CDK8-4-31	36,1	0,35
CDK8-4-33	13,4	1,5
CDK8-4-37	8,63	1,08
CDK8-4-38	13,9	0,28
CDK8-6-14	64,1	0,44

Пример 135. Антипролиферативная активность в отношении CDK8-чувствительных клеточных линий *in vitro*.

Антипролиферативную активность ингибиторов CDK8 по настоящему изобретению измеряли в клеточном тесте на перевиваемых культурах клеток MV4-1 1 (бифенотипический миеломоноцитарный лейкоз, ATCC® CRL-9591™), KG-1 (острый миелогенный лейкоз, ATCC® CCL-246™), HL-60 (острый промиелоцитарный лейкоз, ATCC® CCL-240™) с помощью прижизненного красителя AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1 100). Клетки выращивали в среде RPMI-1640 (ПанЭко, #C330п) с добавлением 10% FBS (Gibco, #16140-071), промывали и повторно высевали на питательную среду с 10% FBS (Gibco, #16140-071) в 96-луночные культуральные планшеты (Corning, #3599) в количестве $\approx 10 \cdot 10^3$ клеток в 100 мкл среды на лунку. Исследуемые соединения растворяли в ДМСО и разбавляли средой с 10% FBS (Gibco, #16140-071) до конечной концентрации в пределах от 0 до 100 мкМ. Разбавленные соединения в объеме 50 мкл затем добавляли в каждую лунку (конечная концентрация ДМСО составляла не более 1%) и инкубировали при 37 °C в инкубаторе с 5% CO₂ в течение 120 ч. По окончании инкубации добавляли в лунки по 15 мкл реагента AlamarBlue (ThermoFisher, #DAL1 100), перемешивали содержимое планшетов на орбитальном шейкере (Biosan, Латвия), затем дополнительно инкубировали от 3 до 5 ч при 37 C в инкубаторе с 5% CO₂. Детектировали количество живых клеток на микропланшетном спектрофотометре (Tecan Infinite M 200Pro, Швейцария), измеряя флуоресцентный сигнал при длине волны возбуждения (λ_{Ex}) 540 нм и длине волны испускания (λ_{Em}) 590 нм.

Величину IC_{50} определяли с использованием программы Magellan 7.2 (Тесап, Швейцария), аппроксимируя экспериментальные точки по четырехпараметрической модели с оптимизацией по Левенбергу-Маркарту (таблица 7, таблица 7).

Величину CC_{50} определяли в тесте на цитотоксичность. Исследования проводили на клетках HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома, ATCC® HB-8065™). Клетки рассеивали в 96-луночные планшеты (Corning, #3599) в концентрации $\approx 20 \times 10^3$ клеток в 100 мкл среды на лунку и инкубировали в течение 72 ч с внесенными соединениями в диапазоне концентраций от 200 до 0.78 мкМ. Жизнеспособность клеток оценивали по методу, описанному выше. Результаты приведены в таблице 6.

Таблица 6. Результаты специфической активности соединений в клеточном антипролиферативном тесте на клеточной линии (MV-4-11) и результаты общей токсичности на клеточной линии HepG2. Данные представлены в виде средних значений активности, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	MV-4-11	Hep-G2	Номер соединения	MV-4-11	Hep-G2
	IC_{50} , мкМ	CC_{50} , мкМ		IC_{50} , мкМ	CC_{50} , мкМ
CDK8-1-3	2,08	59,1	CDK8-4-9	2,10	>200
CDK8-1-4	0,70	>100	CDK8-4-11	1,33	>200
CDK8-1-5	1,24	81,1	CDK8-4-21	0,74	4,7
CDK8-1-6	1,64	>100	CDK8-4-23	0,10	>100
CDK8-1-7E	>2,5	>100	CDK8-4-25	0,05	4,7
CDK8-1-8	3,92	>200	CDK8-4-26	1,28	>100
CDK8-1-12	3,38	>100	CDK8-4-27	0,05	>100
CDK8-1-14	0,24	>100	CDK8-4-28	>1	>200
CDK8-1-16	>2,5	>50	CDK8-4-31	0,61	>100
CDK8-1-17a	12,44	>100	CDK8-4-33	19,68	>100

Номер соединения	MV-4-11	Нep-G2	Номер соединения	MV-4-11	Нep-G2
	IC50, mkM	С С 50, mkM		IC50, mkM	С С 50, mkM
CDK8-1-18	4,80	>100	CDK8-4-34	0,14	2,6
CDK8-1-20	> 1	>200	CDK8-4-36	0,46	17,0
CDK8-3-4	7,51	76,4	CDK8-4-37	0,13	117,5
CDK8-3-8	7,52	>200	CDK8-4-38	0,39	>100
CDK8-3-9	10,04	>20	CDK8-4-39	0,19	>100
CDK8-3-14	0,20	>100	CDK8-4-40	5,56	>100
CDK8-3-15	2,45	>100	CDK8-5-4	9,56	66,1
CDK8-3-16	2,87	>100	CDK8-5-4i	4,32	>100
CDK8-3-17	8,85	>20	CDK8-5-8	3,73	>50
CDK8-3-18	0,19	>200	CDK8-6-3	3,18	>60
CDK8-4-3	1,49	>200	CDK8-6-4	7,79	66,6
CDK8-4-5	0,62	7,7	CDK8-6-13	19,74	>200
CDK8-4-7	0,39	>200	CDK8-6-14	11,72	>50
CDK8-3-19	0,912	>100	CDK8_3_28	0,871	48,4
CDK8-3-20	5,044	>100	CDK8-3-30	0,412	100,0
CDK8-3-21	0,764	>100	CDK8-3-32	0,010	20,7
CDK8-3-22	0,432	>100	CDK8-3-33	2,059	100,0
CDK8-3-23	0,413	>100	CDK8-3-35	1,844	77,4
CDK8-3-24	0,099	>200	CDK8-3-37	0,022	98,2
CDK8-3-25	0,134	>100	CDK8-3-39	0,055	50,2
CDK8-3-26	0,01 1	4,9	CDK8-3-40	0,009	200,0
CDK8-3-27	0,066	19,4	CDK8-3-41	0,572	200,0
-	-	-	CDK8-3-42	0,028	15,9

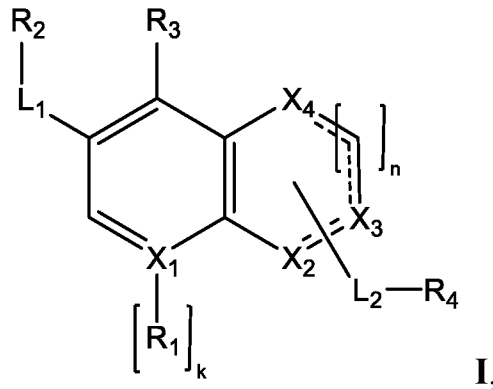
Таблица 7. Результаты специфической активности соединений в клеточном антипролиферативном тесте на панели клеточных линий (KG-1, HL-60). Данные представлены в виде средних значений активности, полученных в нескольких постановках.

Номер соединения	KG-1	HL-60	Номер соединения	KG-1	HL-60
	IC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ		IC ₅₀ , мкМ	IC ₅₀ , мкМ
CDK8-1-3	27,60	81,44	CDK8-4-27	5,21	>100
CDK8-1-5	4,71	>60	CDK8-4-31	21,66	-
CDK8-1-6	>10	8,18	CDK8-4-34	0,20	0,081
CDK8-1-14	23,25	33,94	CDK8-4-36	1,59	-
CDK8-1-16	-	60,68	CDK8-4-37	5,00	-
CDK8-1-18	2,13	>100	CDK8-4-38	60,00	-
CDK8-3-14	0,05	69,76	CDK8-4-39	27,72	-
CDK8-3-15	1,13	>60	CDK8-4-40	25,00	-
CDK8-3-16	0,94	>60	CDK8-5-8	17,52	24,79
CDK8-3-17	3,93	46,48	CDK8-6-13	12,32	>60
CDK8-3-18	0,08	34,98	CDK8-6-14	9,60	66,45

Номер соединения	KG-1
	IC ₅₀ , мкМ
CDK8-3-26	0,003
CDK8-3-31	0,002
CDK8-3-32	<0,01
CDK8-3-34	0,005
CDK8-3-37	0,004
CDK8-3-38	<0,01
CDK8-3-39	0,005
CDK8-3-42	0,009

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, или его стереоизомер,

где X_i представляет собой N, C, CH;

X_2, X_3, X_4 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR_{13}$;

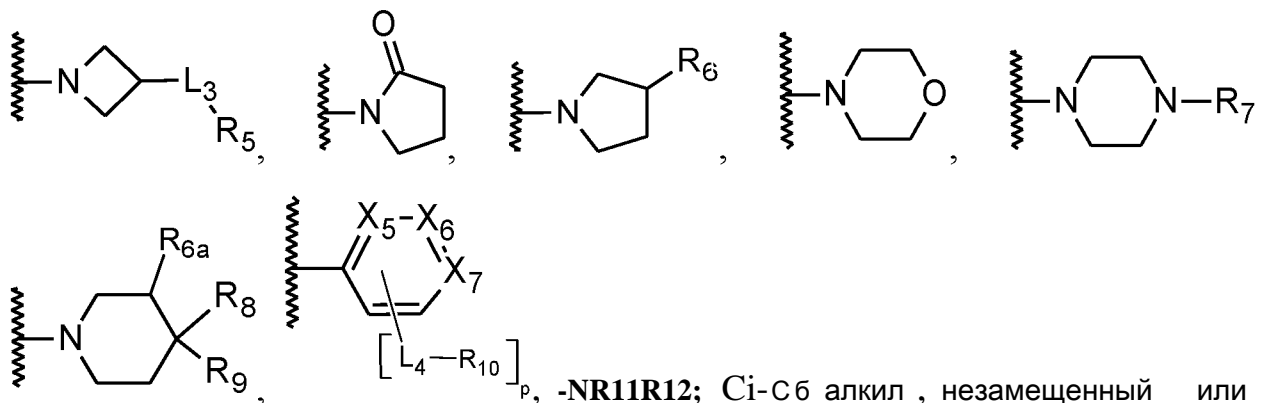
L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_i)-$;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

m представляет собой 0, 1, 2;

R_i, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, Si-C6 алкил, NH_2 ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, x_6, x_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_{7a}-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; C_1-C_6 алкил; C_1-C_6 алкилокси; C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси, $NR_{15}R_{16}$;

R_6 , R_{6a} , R_6 каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси;

R_7 , R_{7a} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

R_8 , R_9 каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, $-CN$, $-C(O)-OR_{20}$; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, C_1-C_6 алкила;

R_{10} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, C_1-C_6 алкила, гидрокси, циано, C_1-C_6 алкилокси, C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкила, $-NR_{23}R_{24}$; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкила;

R_{11} , R_{12} каждый независимо представляет собой H; C_1-C_6 алкил, незамещенный или замещенный гидрокси, C_3-C_6 циклоалкилом, $-NR_{23a}R_{24a}$; C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкил; C_3-C_6 циклоалкил;

R_{14} каждый независимо представляет собой Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$, C_1-C_6 алкокси;

R_{15} , R_{16} , R_{19} , R_{20} , R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} , R_{23a} , R_{24a} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

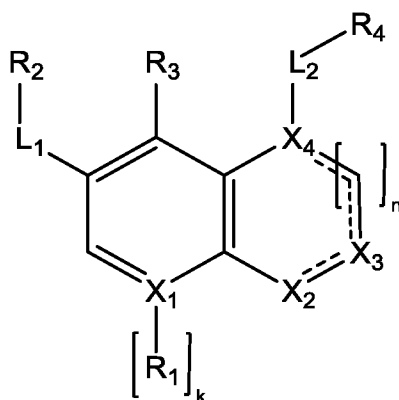
R_{17} , R_{18} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси;

==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы

1.1:



I.1,

где X_4 представляет собой $C(H)_m, N$;

n представляет собой 0, 1;

X_i представляет собой N, C, CH;

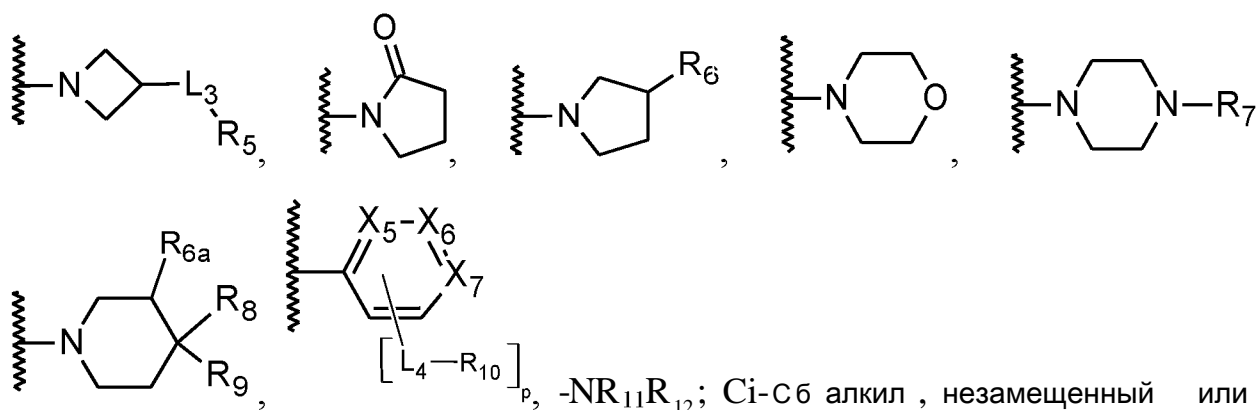
X_2, X_3 каждый независимо представляет собой $C(H)_m, NH, N, CR_{13}, CHR^A$;

L_1, L_2 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(R_{6b})_2-$, $-O-$, $-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-NH-$, $-C(=NR_{19})-$;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

R_i, R_3, R_{13} каждый независимо представляет собой H, Hal, циано, C_1-C_6 алкил, NH_2 ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$; Si-C6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

$\times 5$, X_6 , X_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3 , L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{7a}-$, $-\text{C}(\text{=NH})-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; Si-C6 алкил; Si-C6 алкилокси; Si-C6 алкилокси Si-C6 алкил; $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C6 алкила, Si-C6 алкилокси, $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C6 алкила, Si-C6 алкилокси, $\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$;

R_6 , R_{6a} , R_{6b} каждый независимо представляет собой H, Hal, гидроксильная группа, Si-C6 алкил, Si-C6 алкилокси;

R_7 , R_{7a} каждый независимо представляет собой H, Si-C6 алкил;

R_8 , R_9 каждый независимо представляет собой H, Si-C6 алкил, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}_{21}\text{R}_{22}$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_{20}$; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Si-C6 алкила;

R₁₀ каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила, гидроксид, циано, Si-C₆ алкилокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила, -NR₂3R₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами; -S(O)₂-Si-C₆ алкила;

R₁₁, R₁₂ каждый независимо представляет собой H; Si-C₆ алкил, незамещенный или замещенный гидроксид, C₃-C₆ циклоалкилом, -NR₂3R₂₄; Si-C₆ алкокси Si-C₆ алкил; C₃-C₆ циклоалкил;

R₁₄ каждый независимо представляет собой Hal, -C(O)NR₁7R₁₈, Si-C₆ алкокси; R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R_{23a}, R_{24a} каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R₁₇, R₁₈ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкокси;

==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

3. Соединение по пп. 1-2, где L₁, L₂ каждый независимо представляет собой химическую связь, -C(O)-, -C(O)-O, -NH-, -C(=NH)-.

4. Соединение по пп. 1-2, где R₅ представляет собой H; Hal; циано; Si-C₆ алкил; Si-C₆ алкилокси; Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкил; NR₁₅R₁₆; арил, представляющий собой фенил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, NR₁₅R₁₆; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, представляющий собой 4-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пирролидинил, 1-пиперазинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями,

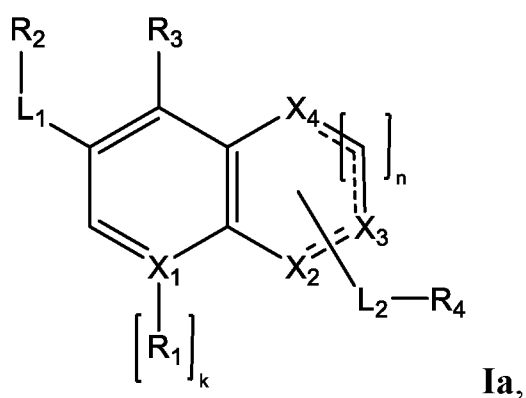
выбранными из группы , состоящей из Hal, Si-C₆ алкила , Si-C₆ алкилокси , NRi₅;

Ri₅, Ri₆ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил .

5. Соединение по пп. 1-2, где R₁₀ каждый независимо выбирают из группы , состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила , гидроксид , циано , Si-C₆ алкилокси , Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила , -NR₂3R₂₄; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами , выбранными из N, O и/или S, представляющий собой 4-морфолинил , 1-пиперазинил , 1-пирролидинил , 1-пиперазинил , незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами ; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами , выбранными из N, O и/или S, представляющего собой тиофенил , имидазолил , пиразолил , незамещенного или замещенного одним или несколькими Si-C₆ алкилами ; -S(O)₂-Si-C₆ алкила ;

R₂₃, R₂₄ каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил .

6. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы **1a**:



или его фармацевтически приемлемая соль , или его стереоизомер ,

где Xi представляет собой N, C, CH ;

X₂, X₃, X₄ каждый независимо представляет собой C(H)_m, NH, N, CR^Λ;

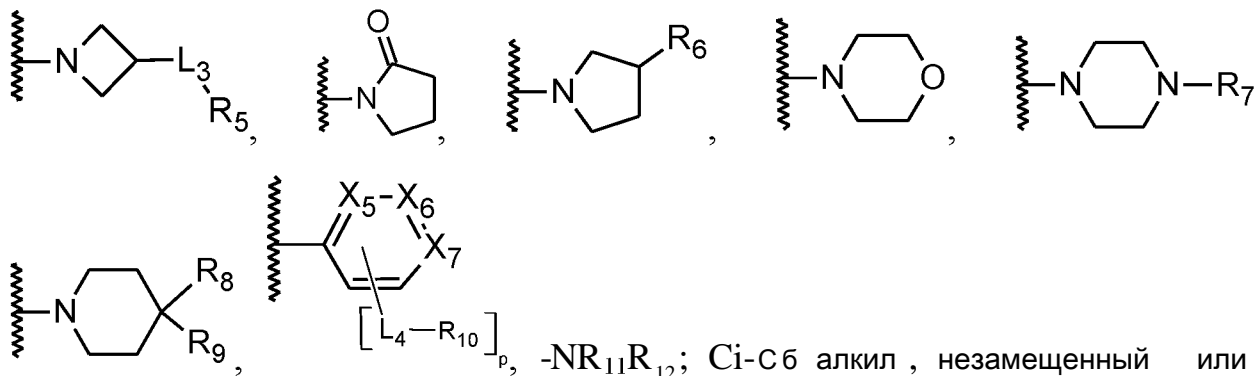
Li, L₂ каждый независимо представляет собой химическую связь , -C(R₆)₂⁻, -O-, -C(O)-, -NH-, -C(=NRi₉)-;

n, k каждый независимо выбран из 0, 1;

m представляет собой 0, 1, 2;

Ri, R₃, R₁₃ каждый независимо представляет собой H, Hal, циано , Si-C₆ алкил ;

R_2, R_4 каждый независимо выбран из группы, состоящей из:



$-NR_{11}R_{12}$; Si-C6 алкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями R_{14} ;

x_5, X_6, X_7 каждый независимо представляет собой C, CH, N;

L_3, L_4 каждый независимо представляет собой химическую связь, $-C(O)-$, $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(O)-NR_7-$, $-C(=NH)-$;

$p = 0, 1, 2, 3, 4$;

R_5 представляет собой H; Hal; циано; Si-C₆ алкил; Si-C₆ алкилокси; Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкил; $NR_{15}R_{16}$; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, $NR_{15}R_{16}$; 5-6 членный гетероцикл с 1-2 гетероатомами, выбранными из N и/или O, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, Si-C₆ алкила, Si-C₆ алкилокси, $NR_{15}R_{16}$;

R_6 каждый независимо представляет собой H, Hal, гидрокси, Si-C₆ алкилокси;

R_7 каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил;

R_8, R_9 каждый независимо представляет собой H, Si-C₆ алкил, $-C(O)-NR_{21}R_{22}$, CN, $-C(O)-OR_{20}$; или

R_8 и R_9 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо с 1-2 гетероатомами, выбранными из азота и/или кислорода, где гетероциклическое кольцо, образованное R_8 и R_9 , может быть незамещенным или замещенным 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо группы, Si-C₆ алкила;

R_{10} каждый независимо выбирают из группы, состоящей из H, Hal, Si-C₆ алкила, гидрокси, циано, Si-C₆ алкилокси, Si-C₆ алкилокси Si-C₆ алкила, -

$NR_2R_3R_4$; 5-6 членного гетероцикла с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; 5-6 членного гетероарила с 1-2 гетероатомами, выбранными из N, O и/или S, незамещенного или замещенного одним или несколькими C_1-C_6 алкилами; $-S(O)_2-C_1-C_6$ алкила;

R_{11}, R_{12} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилокси C_1-C_6 алкил;

R_{14} каждый независимо представляет собой Hal, $-C(O)NR_{17}R_{18}$;

$R_{i5}, R_{i6}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}$ каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

R_{17}, R_{i8} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил; арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из Hal, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкилокси;

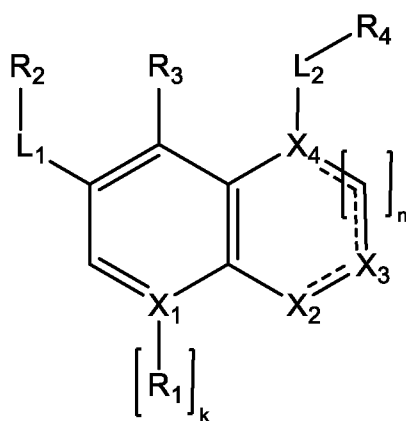
R_{i9}, R_{20} каждый независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил;

==== каждая независимо представляет собой одинарную связь или двойную связь;

Hal представляет собой хлор, бром, йод, фтор.

7. Соединение по п.6, представляющее собой соединение формулы

Ia.1:



Ia.1,

где X_4 представляет собой $C(H)_m, NH, N$;

t представляет собой 0, 1;

$X_1, X_2, X_3, L_1, L_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_{i3}, n, k, =====$ имеют вышеуказанное значение.

8. Соединение по пп. 1-7, где R_3 каждый независимо представляет собой H, Hal.

9. Соединение по пп. 1-2, представляющее собой :

1-(1-(4-((Метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1H-бензо [c1]имидазол -6-ил)-N-фенилазетидин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-1-1)

4-(6-Азетидин -1-карбонил)-1H-бензо [c1]имидазол -1-ил)-N-(метилсульфонил)бензамид (BCD-CDK8-1-2)

(1-(4-(1H-Пиразол -4-ил)фенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)(пиперидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-1-3)

(1-(1-(4-(1H-пиразол -4-ил)фенил)-Ш -бензо [c1]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-4)

(1-(4-(1H-Пиразол -4-ил)фенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)(азетидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-1-5)

Метил -4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин -1-ил)-1H-бензо [d]имидазол -1-ил)бензоат (BCD-CDK8-1-6E)

4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин -1-ил)-1H-бензо [d]имидазол -1-ил)бензойная кислота (BCD-CDK8-1-6A)

1-(1-(4-Карбамоилфенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)-N-фенилазетидин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-1-6)

Метил -4-(6-(3-(фенилкарбамоил)азетидин -1-ил)-4-фтор -1Я -бензо [d]имидазол -1-ил)бензоат (BCD-CDK8-1-7E)

4-(6-(3-(Фенилкарбамоил)азетидин -1-ил)-4-фтор -1H-бензо [d]имидазол -1-ил)бензойная кислота (BCD-CDK8-1-7A)

1-(1-(4-Карбамоилфенил)-4-фтор -1H-бензо [d]имидазол -6-ил)-N-фенилазетидин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-1-7)

(1-(1-(4-(1H-Пиразол -4-ил)фенил)-4-фтор -1H-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-8)

(1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-1Я -бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-9)

- Азетидин -1-ил-(1-(4-(диметил amino)фенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)метанон (BCD-CDK8-1-10)
- (3-Метоксиазетидин -1-ил)(1-(4-метоксифенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)метанон (BCD-CDK8-1-11)
- (1-(1-(4-Метоксифенил)-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-12)
- (1-(1-(4-(Диметиламино)фенил)-4-фтор-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-13)
- (1-(1-(4-(1H-Пиразол -4-ил)фенил)-7-фтор-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-14)
- Метил -4-(6-(азетидин -1-карбонил)-7-фтор-1//-бензо [d]имидазол -1-ил)бензоат (BCD-CDK8-1-15E)
- 4-(6-(Азетидин -1-карбонил)-7-фтор-1//-бензо [d]имидазол -1-ил)бензойная кислота (BCD-CDK8-1-15A)
- 4-(6-(Азетидин -1-карбонил)-7-фтор-1//-бензо [d]имидазол -1-ил)бензамид (BCD-CDK8-1-15)
- (1-(4-(1-Метил -1//-пиразол -4-ил)фенил)-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)(пиперидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-1-16)
- (1-(1-(4-(1-Метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-17)
- Азетидин -1-ил(1-(4-(1-метил -1//-пиразол -4-ил)фенил)-1H-бензо [d]имидазол -6-ил)метанон (BCD-CDK8-1-18)
- (1-(1-(4-(1-Метил -1//-пиразол -4-ил)фенил)-4-фтор-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-19)
- (1-(1-(4-(1-Метил -1//-пиразол -4-ил)фенил)-7-фтор-1//-бензо [d]имидазол -6-ил)азетидин -3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-1-20)
- 4-(6-((2-(Хлорометил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фторо-1//-бензо [d]имидазол -1-ил)бензамид (BCD-CDK8-1-21A)
- 4-(6-((2-(Хлорометил)-3-оксо-3-(фениламино)пропил)амино)-4-фтор-1//-бензо [d]имидазол -1-ил)бензойная кислота (BCD-CDK8-1-21)

- (5)-4-(3-(3- Гидроксипирролидин -1-карбонил)-1,7-нафтиридин -5-ил)-*N*-
(метансульфонил)бензамид (BCD-CDK8-3 -1)
- (7?)-(5-(4-(1*H*-Пиразол -4-ил)фенил)-1,7- нафтиридин -3-ил)(3-
гидроксипирролидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-2)
- (7?)-(5-(4-(диметиламино)фенил)-1,7- нафтиридин -3-ил)(3-
гидроксипирролидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-3)
- (*R*)-(3-Гидроксипирролидин -1-ил)(5-(4-(1-метил -1*H*-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-
нафтиридин -3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-4)
- (7?)-(3-Гидроксипирролидин -1-ил)(5-(4- морфолинофенил)-1,7-нафтиридин -3-
ил)метанон (BCD-CDK8-3-5)
- (7?)-(3-гидроксипирролидин -1-ил)(5-(4- метоксифенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)
метанон (BCD-CDK8-3-6)
- (5-(4-(Диметиламино)фенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)(4-метилпиперазин -1-ил)
метанон (BCD-CDK8-3-8)
- (1-(5-(4-(1- Метил -1*H*-пиразол -4-ил)фенил)-1,7- нафтиридин -3-ил)азетидин -3-
ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8 -3-9)
- M*-(Метилсульфонил)-4-(3-(пиперидин -1-карбонил)-1,7-нафтиридин -5-ил)
бензамид (BCD-CDK8-3-1 1)
- N,N*-Диметил -1-(5-(4-((метилсульфонил)карбамоил)фенил)-1,7-нафтиридин -
3-ил)азетидин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3 -12)
- (*R*)-4-(3-(3-Гидроксипирролидин -1-карбонил)-1,7-нафтиридин -5-ил)-*N*-
(метансульфонил)бензамид (BCD-CDK8-3-13)
- Азетидин -1-ил-(5-(4-(1-метил -1*H*-пиразол -4-ил) фенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)
метанон (BCD-CDK8-3-14)
- (3-Метоксиазетидин -1-ил(5-(4-(1- метил -1*H*-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-
нафтиридин -3-ил) метанон (BCD-CDK8-3-15)
- (5-(4-(1- Метил -1*H*-пиразол -4-ил)фенил)-1,7- нафтиридин -3-ил)(пирролидин -
1ил)метанон (BCD-CDK8-3-16)
- (1-(5-(4-(1 -Метил -1*H*-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)
пирролидин -2-он (BCD-CDK8-3-17)

N-(2-Метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-18)

(7[?])-3-(метоксипирролидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-19)

(*I*?)[?]-3-гидроксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-20)

(7[?])-3-(метоксипиперидин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-21)

N,N-метил-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-22)

N,N-диэтил-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-23)

8-амино-*N*-(2-Метоксиэтил)-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-24)

N-(2-Метоксиэтил)-*N*-метил-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-25)

(8-амино-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(азетидин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-26)

(8-амино-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(морфолино)метанон (BCD-CDK8-3-27)

2-метоксиэтил-5-[4-(метил-1-*H*-пиразол-4-ил)фенил]-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат (BCD-CDK8-3-28)

2-метоксиэтил-8-амино-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксилат (BCD-CDK8-3-29)

(4-метилпиперазин-1-ил)(5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-3-30)

(8-амино-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон (BCD-CDK8-3-31)

8-амино-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метил-5-(4-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин-3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-32)

- (5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)(морфолино)метанон (B CD-CDK8-3-33)
- (8-амино -5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-ил)(3-метоксиазетидин)метанон (BCD-CDK8-3-34)
- N-(2-(диметиламино)этил)-N-метил -5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-35)
- N-никлопропил -5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-37)
- 8-амино -N-циклопропил -5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-38)
- N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-39)
- 8-амино -N-(циклопропилметил)-5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбоксамид (BCD-CDK8-3-40)
- 5-(4(1H-имидазол -1-ил)фенил)-N-(2-метоксиэтил)-1,7-нафтиридин -3-ил)карбоксамид (BCD-CDK8-3-41)
- 8-амино -N-(2-гидроксиэтил)-5-(4-(1-метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)-1,7-нафтиридин -3-карбаид (BCD-CDK8-3-42)
- (5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1H-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -2-ил)метанон (BCD-CDK8-4-1)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил -1H-пирроло [2,3-*b*]пиридин -5-ил)бензамид (BCD-CDK8-4-2)
- (5-(3-Гидрокси -4-морфолинофенил)-1H-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -2-ил)метанон (B CD-CDK8-4-3)
- 5-Метокси -2-(3-пиколиноил -1Я-пирроло [2,3-*Ь*]пиридин -5-ил)бензамид (B CD-CDK8-4-4)
- 5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1Я-пирроло [2,3-*b*]пиридин -3-ил)(пиридин -3-ил)метанон (BCD-CDK8-4-5)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил -1Я-пирроло [2,3-*£*]пиридин -5-ил)бензамид (BCD-CDK8-4-6)

- (5-(3- Гидроксид-4-морфолинофенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-4-7)
- 5-Метокси-2-(3-никотиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензамид (BCD-CDK8-4-8)
- (5-(4-(Диметиламино)-3-гидроксифенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-4-ил)метанон (BCD-CDK8-4-9)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)
бензамид (BCD-CDK8-4-10)
- (5-(3-Гидроксид-4-морфолинофенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-4-ил)метанон (BCD-CDK8-4-11)
- 2-(3-Изоникотиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)-5-метоксибензамид
(BCD-CDK8-4-12)
- 5-Метокси-2-(3-(3-метоксибензоил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)
бензамид (BCD-CDK8-4-13)
- (5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-2-ил)метанон (BCD-CDK8-4-21)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-пиколиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)
бензонитрил (BCD-CDK8-4-22)
- (5-(3-Метоксид-4-морфолинофенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-2-ил)метанон (BCD-CDK8-4-23)
- 5-Метокси-2-(3-пиколиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензонитрил
(BCD-CDK8-4-24)
- (5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-4-25)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-никотиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)
бензонитрил (BCD-CDK8-4-26)
- (5-(3-метоксид-4-морфолинофенил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-3-ил)
(пиридин-3-ил)метанон (BCD-CDK8-4-27)
- 5-Метокси-2-(3-никотиноил-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин-5-ил)бензонитрил
(BCD-CDK8-4-28)

- (5-(4-(Диметиламино)-3-метоксифенил)-1*H*-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)
(пиридин -2-ил)метанон (BCD-CDK8-4-29)
- 5-(Диметиламино)-2-(3-изоникотиноил -1*H*-пирроло [2,3-/?]пиридин -5-ил)
бензонитрил (BCD-CDK8-4-30)
- (5-(3-Метокси -4-морфолинофенил)-1*H*-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)
(пиридин -4-ил)метанон (BCD-CDK8-4-31)
- 2-(3-Изоникотиноил -1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин -5-ил)-5-метоксибензонитрил
(BCD-CDK8-4-32)
- (5-(4-метоксифенил)-1*H*-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -4-ил)метанон
(BCD-CDK8-4-33)
- (5-(4-(Диметиламино)фенил)-1*H*-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(3-
метоксифенил)метанон (BCD-CDK8-4-34)
- 5-Метокси -2-(3-(3-метоксибензоил)-1*H*-пирроло [2,3-*b*]пиридин -5-ил)
бензонитрил (BCD-CDK8-4-35)
- (5-(4-Морфолинофенил)-1//-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -2-ил)
метанон (BCD-CDK8-4-36)
- (5-(4-Морфолинофенил)-1//-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -3-ил)
метанон (BCD-CDK8-4-37)
- (5-(4-Морфолинофенил)-1//-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -4-
ил)метанон (BCD-CDK8-4-38)
- (5-(4-(Диметиламино)фенил -1//-пирроло [2,3-*b*]пиридин -3-ил)(пиридин -3-
ил)метанон (BCD-CDK8-4-39)
- (5-(4-(Диметиламино)фенил -1//-пирроло [2,3-/?]пиридин -3-ил)(пиридин -4-
ил)метанон (BCD-CDK8-4-40)
- N*-(Метилсульфонил)-4-(4-(пиперидин -1-карбонил)хинолин -6-ил)бензамид
(BCD-CDK8-5-1)
- 4-(4-(Пиперидин -1-карбонил)-2-хлорхинолин -6-ил)-*N*-(метилсульфонил)
бензамид (BCD-CDK8-5-1C1)
- (/?)-1-((6-(4-(диметиламино)фенил)хинолин -4-ил)(имино)метил)пирролидин -
3-ол (BCD-CDK8-5-2i)

(7?)-(6-(4-(Диметиламино)фенил)хиолин -4-ил)(3-гидроксипирролидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-5-2)

Морфолино (6-(4-морфолинофенил)хиолин -4-ил)метанимин (BCD-CDK8-5-3i)

Морфолино (6-(4-морфолинофенил)хиолин -4-ил)метанон (BCD-CDK8-5-3)
(6-(4-(1//- Пиразол -4-ил)фенил)хиолин -4-ил)(пиперидин -1-ил)метанимин (BCD-CDK8-5-4i)

(6-(4-(1//- Пиразол -4-ил)фенил)хиолин -4-ил)(пиперидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-5-4)

4-(4-(Азетидин -1-карбонил)хиолин -6-ил)- Λ -(метилсульфонил)бензамид (BCD-CDK8-5-5)

4-(4-(Азетидин -1-карбонил)-2-хлорхиолин -6-ил)- Λ -(метилсульфонил)бензамид (BCD-CDK8-5-5C1)

1-(6-(4-Метоксифенил)хиолин -4-ил)пирролидин -2-он (BCD-CDK8-5-6)

(5)-1-((6-(4-(диметиламино)фенил)хиолин -4-ил)(имино)метил)пирролидин -3-ол (BCD-CDK8-5-7i)

(5)-(6-(4-(Диметиламино)фенил)хиолин -4-ил)(3-гидроксипирролидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-5-7)

(6-(4-(1-Метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хиолин -4-ил)(пиперидин -1-ил)метанимин (BCD-CDK8-5-8i)

(6-(4-(1-Метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хиолин -4-ил)(пиперидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-5-8)

1-(4-(4-Морфолинофенил)хиолин -6-ил)пиперидин -4-карбоксамид (BCD-CDK8-6-1)

(5)-4-(6-(3-Гидроксипирролидин -1-карбонил)хиолин -4-ил)- N -(метилсульфонил)бензамид (BCD-CDK8-6-2)

4-Метил -1-(4-(4-((4-метилпиперазин -1-ил)метил)фенил)хиолин -6-ил)пиперидин -4-карбоксамид (BCD-CDK8-6-3)

(4-(4-(1//- Пиразол -4-ил)фенил)хиолин -6-ил)(3-метоксиазетидин -1-ил)метанон (BCD-CDK8-6-4)

4-(6-(Азетидин -1-карбонил)хинолин -4-ил)-N-(метилсульфонил)бензамид
(BCD-CDK8-6-5)

N-(Метилсульфонил)-4-(6-(морфолин -4-карбонил)хинолин -4-ил)бензамид
(BCD-CDK8-6-6)

1-(4-(4-((4- Метилпиперазин -1-ил)метил)фенил)хинолин -6-ил)пиперидин -4-
карбоксамид (BCD-CDK8-6-7)

4-Метил -1-(4-(4- морфолинофенил)хинолин -6-ил)пиперидин -4- карбоксамид
(BCD-CDK8-6-8)

(7?)-4-(6-(3-Гидроксипирролидин -1-карбонил)хинолин -4-ил)-N-
(метилсульфонил)бензамид (BCD-CDK8-6-9)

(3-Метоксиазетидин -1-ил)(4-(4-(1 -метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хинолин -6-
ил)метанон (BCD-CDK8-6-10)

Азетидин -1-ил(4-(4-(1- метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хинолин -6-ил)метанон
(BCD-CDK8-6-11)

(4-(4-(1 -Метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хинолин -6-ил)(пирролидин -1-ил)
метанон (BCD-CDK8-6-12)

1-(4-(4-(1-Метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хинолин -6-ил)пирролидин -2-он
(BCD-CDK8-6-13)

N-(2-Метоксиэтил)-4-(4-(1- метил -1H-пиразол -4-ил)фенил)хинолин -6-
карбоксамид (BCD-CDK8-6-14)

10. Способ ингибирования биологической активности циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 у субъекта , заключающийся в контактировании циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19 с соединением по любому из пп. 1-9.

11. Фармацевтическая композиция , содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-9, или его фармацевтически приемлемую соль , и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов , и предназначенная для профилактики или лечения заболевания , или нарушения , опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19.

12. Фармацевтическая композиция по п. 11, предназначенная для профилактики или лечения заболевания, или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимой протеинкиназы CDK8/19, где заболевание, или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

13. Фармацевтическая композиция по п. 12, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНPMЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

14. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, включающий введение в терапевтически эффективном количестве соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11 субъекту, нуждающемуся в таком лечении.

15. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 14, где заболевание или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

16. Способ лечения заболевания или нарушения по п. 15, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНPMЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

17. Применение соединения по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 11 для лечения заболевания или нарушения, опосредованного активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, у субъекта, нуждающегося в таком лечении.

18. Применение по п. 17, где заболевание или нарушение, опосредованное активацией циклинзависимых протеинкиназ CDK8/19, представляет собой онкологическое или гематоонкологическое заболевание.

19. Применение по п. 18, где онкологическое или гематоонкологическое заболевание выбирают из группы, включающей колоректальный рак, меланому, метастатическую меланому, рак молочной железы, трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ), рак предстательной железы, метастатический рак яичника, метастатический рак желудка, лейкоз, острый миелоидный лейкоз, рак поджелудочной железы (РПЖЖ).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 201 8/050089

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

please see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D, A61 K,A61 P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO internal), Espacenet, DWPI, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, EAPO

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/094026 A 1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH) 08.06.2017, compounds 1S2, 1S5, 1S6, 1S7, 1S10, 1S11, 1S12, 1S15 p.45-49, [0001], [0002], the claims, the abstract	1-19
X	WO 2017/1 00201 A 1 (PLEXXICON INC.) 15.06.2017, compounds R-0002, R-0003, R-0045, R-0050, R-0064, R-0065, R-0066, R-0076 table 1, p.3-4 of the description	1-19
X	WO 2015/014768 A 1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.02.2015, examples 1-7,9,11-12,16, 20,-22, 24, 27-28	1-3,5-8
X	US 2007/004961 5 A 1 (PLEXXICON INC.) 01.03.2007, compounds 293, 294 p.69; 300 p.71; 26, 28 p.73; 336, 339 p.78; p.84 1-2 compounds from above; p. 87 1 compound from above, 2 compound from below; p.88 2 compound from above; p.92 2-4 and the last compounds from above; p.93 1,3,5 compounds from above; p.95 1,2,4 compounds from above; p.96 1-2 compounds from above; p.102 the last compound; p.103 2-4 compounds from above; p.104 3, 5-6 compounds from above; p.105 the last compound; p.106 3 compound from above	1-3,5-8
X	US 2010/0069381 A 1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD) 18.03.2010, examples 37-38	1-3,5-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2018 (19.11.2018)

Date of mailing of the international search report

22 November 2018 (22.11.2018)

Name and mailing address of the ISA/

RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2018/050089

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 201 2/174312 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 20.1 2.201 2, intermediate compound p.288 paragraph [00404]	1-3,5-8
X	WO 201 7/040993 A 1 (THE ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA) 09.03.2017, compounds 1-5, 7, 14-1 7, 20-21 , 23, 27, 32, 35, 49-51 , 55-58; compounds 1-505 i 1-506 p.34-35; the claims	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

International application No.

PCT/RU 2018/050089

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

<p>А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (см. дополнительный лист)</p> <p>Согласно Международной патентной классификации МПК</p>																			
<p>В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p> <p>Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации)</p> <p>C07D, A 61K ,A 61P</p> <p>Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки</p> <p>Электронная база данных ,использовавшаяся при поиске (название базы и,если, возможно ,используемые поисковые термины)</p> <p>PatSearch (RUPTO internal), Espacenet, DWPI, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATIS, EAPO</p>																			
<p>С. ДОКУМЕНТЫ ,СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Категория *</th> <th>Цитируемые документы с указанием ,где это возможно ,релевантных частей</th> <th>Относится к пункту №</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017/094026 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH) 08.06.2017, соединения 1C2, 1C5, 1C6, 1C7, 1C10, 1C11, 1C12, 1C15 на стр .45-49, [0001], [0002], формула ,реферат</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017/100201 A1 (PLEXXICON INC.) 15.06.2017, соединения P-0002, P-0003, P-0045, P-0050, P-0064, P-0065, P-0066, P-0076 в табл .1, стр .3-4 описания</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015/014768 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.02.2015, примеры 1-7,9,11-12,16, 20,-22, 24, 27-28</td> <td>1-3,5-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2007/0049615 A1 (PLEXXICON INC.) 01.03.2007, соединения 293, 294 на стр .69; 300 на стр .71; 26, 28 на стр .73; 336, 339 на стр .78; стр .84 1-2 соединения сверху ; стр .87 1 соединение сверху , 2 соединение снизу ; стр .88 2 соединения сверху ; стр .92 2-4 и последнее соединения сверху ; стр .93 1,3,5 соединения сверху ; стр .95 1,2,4 соединения сверху ; стр .96 1-2 соединения сверху ; стр .102 последнее соединение ; стр .103 2-4 соединения сверху ; стр .104 3, 5-6 соединения сверху ; стр .105 последнее соединение ; стр .106 3 соединения сверху</td> <td>1-3, 5-8</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2010/006938 1 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD) 18.03.2010, примеры 37-38</td> <td>1-3, 5-8</td> </tr> </tbody> </table>		Категория *	Цитируемые документы с указанием ,где это возможно ,релевантных частей	Относится к пункту №	X	WO 2017/094026 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH) 08.06.2017, соединения 1C2, 1C5, 1C6, 1C7, 1C10, 1C11, 1C12, 1C15 на стр .45-49, [0001], [0002], формула ,реферат	1-19	X	WO 2017/100201 A1 (PLEXXICON INC.) 15.06.2017, соединения P-0002, P-0003, P-0045, P-0050, P-0064, P-0065, P-0066, P-0076 в табл .1, стр .3-4 описания	1-19	X	WO 2015/014768 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.02.2015, примеры 1-7,9,11-12,16, 20,-22, 24, 27-28	1-3,5-8	X	US 2007/0049615 A1 (PLEXXICON INC.) 01.03.2007, соединения 293, 294 на стр .69; 300 на стр .71; 26, 28 на стр .73; 336, 339 на стр .78; стр .84 1-2 соединения сверху ; стр .87 1 соединение сверху , 2 соединение снизу ; стр .88 2 соединения сверху ; стр .92 2-4 и последнее соединения сверху ; стр .93 1,3,5 соединения сверху ; стр .95 1,2,4 соединения сверху ; стр .96 1-2 соединения сверху ; стр .102 последнее соединение ; стр .103 2-4 соединения сверху ; стр .104 3, 5-6 соединения сверху ; стр .105 последнее соединение ; стр .106 3 соединения сверху	1-3, 5-8	X	US 2010/006938 1 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD) 18.03.2010, примеры 37-38	1-3, 5-8
Категория *	Цитируемые документы с указанием ,где это возможно ,релевантных частей	Относится к пункту №																	
X	WO 2017/094026 A1 (COUNCIL OF SCIENTIFIC & INDUSTRIAL RESEARCH) 08.06.2017, соединения 1C2, 1C5, 1C6, 1C7, 1C10, 1C11, 1C12, 1C15 на стр .45-49, [0001], [0002], формула ,реферат	1-19																	
X	WO 2017/100201 A1 (PLEXXICON INC.) 15.06.2017, соединения P-0002, P-0003, P-0045, P-0050, P-0064, P-0065, P-0066, P-0076 в табл .1, стр .3-4 описания	1-19																	
X	WO 2015/014768 A1 (F.HOFFMANN-LA ROCHE INC.) 05.02.2015, примеры 1-7,9,11-12,16, 20,-22, 24, 27-28	1-3,5-8																	
X	US 2007/0049615 A1 (PLEXXICON INC.) 01.03.2007, соединения 293, 294 на стр .69; 300 на стр .71; 26, 28 на стр .73; 336, 339 на стр .78; стр .84 1-2 соединения сверху ; стр .87 1 соединение сверху , 2 соединение снизу ; стр .88 2 соединения сверху ; стр .92 2-4 и последнее соединения сверху ; стр .93 1,3,5 соединения сверху ; стр .95 1,2,4 соединения сверху ; стр .96 1-2 соединения сверху ; стр .102 последнее соединение ; стр .103 2-4 соединения сверху ; стр .104 3, 5-6 соединения сверху ; стр .105 последнее соединение ; стр .106 3 соединения сверху	1-3, 5-8																	
X	US 2010/006938 1 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL CO LTD) 18.03.2010, примеры 37-38	1-3, 5-8																	
<p><input checked="" type="checkbox"/> последующие документы указаны в продолжении графы С. <input type="checkbox"/> данные о патентах -аналогах указаны в приложении</p> <table border="1"> <tbody> <tr> <td>* Особые категории ссылочных документов :</td> <td>“Г” более поздний документ ,опубликованный после даты международной подачи или приоритета ,но приведенный для понимания принципа или теории ,на которых основывается изобретение</td> </tr> <tr> <td>“А” документ ,определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным</td> <td>“Х” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем ,в сравнении с документом ,взятым в отдельности</td> </tr> <tr> <td>“Е” более ранняя заявка или патент ,но опубликованная на дату международной подачи или после нее</td> <td>“Г ” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем ,когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории ,такая комбинация документов очевидна для специалиста</td> </tr> <tr> <td>“L” документ ,подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет ,или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа ,а также в других целях (как указано)</td> <td>“&” документ ,являющийся патентом -аналогом</td> </tr> <tr> <td>“O” документ ,относящийся к устному раскрытию ,использованию ,экспонированию и т.д.</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” документ ,опубликованный до даты международной подачи ,но после даты испрашиваемого приоритета</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		* Особые категории ссылочных документов :	“Г” более поздний документ ,опубликованный после даты международной подачи или приоритета ,но приведенный для понимания принципа или теории ,на которых основывается изобретение	“А” документ ,определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем ,в сравнении с документом ,взятым в отдельности	“Е” более ранняя заявка или патент ,но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“Г ” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем ,когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории ,такая комбинация документов очевидна для специалиста	“L” документ ,подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет ,или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа ,а также в других целях (как указано)	“&” документ ,являющийся патентом -аналогом	“O” документ ,относящийся к устному раскрытию ,использованию ,экспонированию и т.д.		“P” документ ,опубликованный до даты международной подачи ,но после даты испрашиваемого приоритета							
* Особые категории ссылочных документов :	“Г” более поздний документ ,опубликованный после даты международной подачи или приоритета ,но приведенный для понимания принципа или теории ,на которых основывается изобретение																		
“А” документ ,определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным	“Х” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем ,в сравнении с документом ,взятым в отдельности																		
“Е” более ранняя заявка или патент ,но опубликованная на дату международной подачи или после нее	“Г ” документ ,имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска ; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем ,когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории ,такая комбинация документов очевидна для специалиста																		
“L” документ ,подвергающий сомнению притязание (я) на приоритет ,или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа ,а также в других целях (как указано)	“&” документ ,являющийся патентом -аналогом																		
“O” документ ,относящийся к устному раскрытию ,использованию ,экспонированию и т.д.																			
“P” документ ,опубликованный до даты международной подачи ,но после даты испрашиваемого приоритета																			
<p>Дата действительного завершения международного поиска</p> <p>19 ноября 2018 (19.11.2018)</p>	<p>Дата отправки настоящего отчета о международном поиске</p> <p>22 ноября 2018 (22.11.2018)</p>																		
<p>Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности , Бережковская наб., 30-1, Москва ,Г-59, ГСП -3, Россия , 125993 Факс : (8^95) 531-63-18, (8-499) 243-33-37</p>	<p>Уполномоченное лицо : Ветрова Е. А . Телефон №?(8 499) 240-25-91</p>																		

С. (Продолжение). ДОКУМЕНТЫ СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕВАЛЕНТНЫМИ		
Категория *	Цитируемые документы с указанием , где это возможно , релевантных частей	Относится к пункту №
X	WO 2012/174312 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC) 20.12.2012, промежуточное соединение на стр .288 параграф [00404]	1-3, 5-8
X	WO 2017/040993 A1 (THE ARIZONA BOARD OF REGENTS ON BEHALF OF THE UNIVERSITY OF ARIZONA) 09.03.2017, соединения 1-5, 7, 14-17, 20-21, 23, 27, 32, 35, 49-51, 55-58; соединения 1-505 и 1-506 на стр .34-35; формула	1-19

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
A 61K 31/4184 (2006.01)
A 61K 31/437 (2006.01)
A 61K 31/4709 (2006.01)
A 61K 31/4375 (2006.01)
A 61P 35/00 (2006.01)