

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037350**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.16

(21) Номер заявки
201700230

(22) Дата подачи заявки
2011.04.22

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 213/61 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

(54) ОПРЕДЕЛЕННЫЕ АМИНОПИРИМИДИНЫ, КОМПОЗИЦИИ НА ИХ ОСНОВЕ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/327,597; 61/412,299**

(32) **2010.04.23; 2010.11.10**

(33) **US**

(43) **2018.01.31**

(62) **201201378; 2011.04.22**

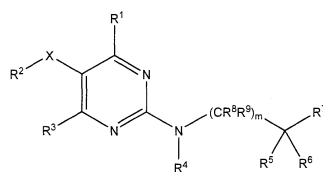
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЦИТОКИНЕТИКС, ИНК. (US)

(56) **US-A1-20070197505**
US-A1-20070197507
US-B2-7652009
US-B1-6780869
EA-B1-009412
DE-A1-4331178

(72) Изобретатель:
**Ян Чже, Муци Алекс Р., Уаррингтон
Джеффри, Берджинс Густав, Морган
Брэдли П., Чуан Чихуан, Ромеро
Антонио, Коллиби Скотт, Квиан
Ксиангпинг, Лю Пу-Пинг (US)**

(74) Представитель:
Курапов Г.П. (RU)

(57) Предлагаются соединения формулы I



Формула I

или их фармацевтически приемлемые соли, где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$, X и m являются таким, как здесь определено. Также предлагается фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль. Также предлагаются способы применения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

B1**037350****037350****B1**

Данная заявка претендует на приоритет предварительной патентной заявки США № 61/327,597, поданной 23 апреля 2010 г., и 61/412,299, поданной 10 ноября 2010 г., каждая из которых целиком введена здесь ссылкой для всех целей.

Цитоскелет клеток скелетных и сердечных мышц является уникальным по сравнению с цитоскелетом всех других клеток. Он состоит из почти кристаллической периодической структуры плотно упакованных циклоскелетных белков, называемой саркомером. Саркомер упорядоченно организован в виде взаимно соединенной периодической структуры тонких и толстых филаментов. Толстые филаменты состоят из миозина, двигательного белка, который ответственен за преобразование химической энергии гидролиза АТФ в силу и направленный момент. Тонкие филаменты состоят из мономеров актина, организованных в спиральную периодическую структуру. Существует четыре регуляторных белка, присоединенных к филаментам актина, которые позволяют модулировать сокращение ионами кальция. Приток внутриклеточного кальция инициирует мышечное сокращение; толстые и тонкие филаменты скользят мимо друг друга, возбуждаемые повторяющимися взаимодействиями областей двигательного миозина с тонкими филаментами актина.

Из тринадцати отдельных классов миозина в клетках человека ответственным за сокращение скелетной, сердечной и гладкой мышцы является класс миозина-II. Этот класс миозина существенно отличается по аминокислотной композиции и по общей структуре от миозина в двенадцати других отдельных классов. Миозин-II образует гомодимеры, дающие в результате две глобулярные головные области, связанные между собой длинным альфа-спиральным, скрученным в спираль хвостом, и образует сердцевину толстого филамента саркомера. Эти глобулярные головки имеют каталитическую область, где присоединяется актин и осуществляются функции АТФ-азы миозина. При присоединении к филаменту актина выделение фосфата (ср. АДФ-Рi к АДФ) сигнализирует об изменении в структурной конформации каталитической области, что, в свою очередь, изменяет ориентацию области плеча рычага, присоединяющего легкую цепь, который выступает из глобулярной головки; это движение именуется рабочим ходом. Такое изменение в ориентации миозиновой головки по отношению к актину заставляет толстый филамент, частью которого он является, перемещаться относительно тонкого филамента актина, к которому он присоединен.

Отсоединение глобулярной головки от филамента актина (регулируемое Ca^{2+}), связанное с возвратом каталитической области и легкой цепи к их первоначальной структуре/ориентации, завершает каталитический цикл, ответственный за внутриклеточное движение и сокращение мышцы.

Воздействие кальция на взаимодействие актина и миозина переносят тропомиозин и тропонин. Тропониновый комплекс состоит из трех полипептидных цепей: тропонин С, который присоединяет ионы кальция; тропонин I, который присоединяется к актину; и тропонин Т, который присоединяется к тропомиозину. Скелетный комплекс тропонин-тропомиозин регулирует центры связывания миозина, удлиняющиеся за один раз на несколько актиновых единиц.

Тропонин, комплекс из трех полипептидов, описанных выше, является вспомогательным белком, который тесно связан с филаментами актина в поперечной мышце. Тропониновый комплекс действует согласованно с мышечной формой тропомиозина для переноса зависимости от Ca^{2+} активности АТФ-азы миозина, и тем самым регулирует сокращение мышцы. Полипептиды тропонина именуются Т, I и С по их активностям соответственно присоединения тропомиозина, торможения и присоединения кальция. Тропонин Т присоединяется к тропомиозину и, как предполагается, несет ответственность за расположение тропонинового комплекса на тонком филаменте мышцы. Тропонин I присоединяется к актину, а комплекс, образованный тропонинами I и Т, и тропомиозином, ингибирует взаимодействие актина и миозина. Скелетный тропонин С способен присоединять до четырех молекул кальция. Исследования подтверждают, что при возрастании уровня кальция в мышце тропонин С выделяет центр связывания тропонина I, забирая его из актина. Это заставляет молекулу тропомиозина также смещать свое положение, выделяя тем самым центры связывания миозина на актине и стимулируя активность АТФ-азы миозина.

Скелетная мышца человека состоит из различных типов сокращающихся волокон, классифицируемых по типу их миозина и называемых или медленными, или быстрыми волокнами. В табл. 1 сведены различные белки, которые образуют эти типы мышц.

Таблица 1

	Тип мышечного волокна	
	Быстрая скелетная мышца	Медленная скелетная мышца
Тяжелая цепь миозина (ТЦМ)	IIa, (IIb*), IIx/d	Сердечная β
Тропонин I (ТнI)	ТнI быстрой СМ	ТнI медленной СМ
Тропонин Т (ТнТ)	ТнТ быстрой СМ	ТнТ медленной СМ
Тропонин С (ТнС)	ТнС быстрой СМ	ТнС медленная/сердечная
Тропомиозин	ТМ- β / ТМ- α /ТМ-3	ТМ- β / ТМ- α s

*ТЦМ Pb не выражена в мышце человека, но присутствует у грызунов и других млекопитающих.

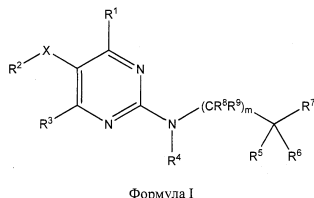
В здоровом человеке большинство скелетных мышц состоит как из быстрых, так и медленных волокон, хотя их соотношение изменяется с типом мышцы. Медленные скелетные волокна, часто называемые волокнами типа I, имеют большее структурное подобие с сердечной мышцей, и обычно более способствуют точному и постуральному управлению. Они обыкновенно имеют более высокую окислительную способность и являются более резистентными к усталости при продолжительном использовании. Быстрые волокна скелетной мышцы, часто называемые волокнами типа II, классифицируются на быстро окисляющиеся волокна (IIa) и быстрые гликолитические волокна (тип IIx/d). Хотя эти мышечные волокна имеют различные типы миозина, они содержат много общих компонентов, включая тропониновые и тропомиозиновые регуляторные белки. Быстрые волокна скелетной мышцы способствуют действию с большей силой, но устают быстрее, чем медленные волокна скелетной мышцы, и функционально являются полезными для резких, с большим диапазоном движений, таких как подъем со стула или коррекция при падении.

Мышечное сокращение и генерации силы управляются нервным раздражением иннервирующими двигательными нейронами. Каждый двигательный нейрон может иннервировать большое число (приблизительно 100-380) мышечных волокон, сокращаемых как единое целое, которые называются двигательной единицей. Когда мышце требуется сократиться, то двигательные нейроны посылают стимулы в виде нервных импульсов (потенциалы действия) от ствовой части мозга или спинного мозга к каждому волокну в двигательной единице. Область сокращения между нервом и мышечными волокнами является специализированным синапсом, называемым нервно-мышечным соединением (НМС). Здесь мембранные деполяризационные потенциалы действия в нерве преобразуются в импульс в мышечном волокне посредством высвобождения нейромедиаторного ацетилхолина (АцХ). АцХ инициирует второй потенциал действия в мышце, который быстро распространяется вдоль волокна и внутри инвагинаций в мембране, называемых t-канальцами. Т-каналцы физически подсоединены к запасам Ca^{2+} внутри саркоплазматического ретикулума (СР) мышцы посредством рецептора дигидропиридина (РДГП). Стимулирование РДГП активирует второй канал Ca^{2+} в СР, рецептор рианодина, для инициации высвобождения Ca^{2+} из запасов в СР в мышечную цитоплазму, где он может взаимодействовать с тропониновым комплексом для инициации мышечного сокращения. Если стимулирование мышцы прекращается, то кальций быстро убирается обратно в СР через АТФ-зависимый насос Ca^{2+} , SERCA.

Мышечная функция может создавать опасность заболевания многими механизмами. Примерами является слабость, связанная с престарелым возрастом (называемая саркопения) и синдромы кахексии, связанные с такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструкционная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническая почечная недостаточность/диализ. Тяжелая мышечная дисфункция может возникать из-за нервно-мышечных заболеваний (таких как латеральный амиотрофический склероз (ЛАК), спинальная мышечная атрофия (СМА) и миастения гравис) или мышечных миопатий (такие как мышечные дистрофии). Кроме того, мышечная функция может создавать опасность из-за дефицитов, связанных с реабилитацией, таких как дефициты, связанные с восстановлением после хирургических операций (например, постхирургическая мышечная слабость), длительный постельный режим или реабилитация после инсульта. Дополнительными примерами заболеваний или состояний, где создает опасность мышечная функция, является заболевание периферической сосудистой системы (например, синдром Шарко), синдром хронической усталости, метаболический синдром и ожирение.

Соответственно, существует необходимость в разработке новых соединений, которые модулируют сокращение скелетной мышцы. Сохраняется необходимость в веществах, которые используют новые механизмы действия и которые могут иметь лучшие последствия в терминах ослабления симптомов, безопасности и летальности пациентов, как за короткий, так и за длительный период, и улучшенного терапевтического индекса.

Предлагается соединение формулы I



или ее фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , X и m являются такими, как здесь определено.

Также предлагается фармацевтически приемлемая композиция, содержащая соединение формулы I или ее фармацевтически приемлемую соль.

Также предлагаются способы лечения заболевания или состояния, ответственного за модуляцию сокращения скелетного саркомера, например, модуляцию тропонинового комплекса саркомера быстрой скелетной мышцы посредством одного или более быстрого скелетного миозина, актина, тропомиозина, тропонина C, тропонина I и тропонина T, а также их фрагментов и изоформ.

Как обычно, в настоящем описании изобретения последующие слова и фразы в общем случае имеют тот смысл, как это установлено далее ниже, за исключением того, когда контекст, в котором они используются, указывает на обратное.

Во всей этой заявке, если только контекст не указывает на обратное, ссылки на соединение формулы I содержат все подгруппы формулы I, определенной здесь, включая все подструктуры, подклассы, предпочтения, осуществления, примеры и частные соединения, определенные и/или описанные здесь.

Ссылки на соединение формулы I и его подгруппы включают ионные формы, полиморфы, псевдополиморфы, аморфные формы, сольваты, сокристаллы, хелаты, изомеры, таутомеры, оксиды (например, N-оксиды, S-оксиды), сложные эфиры, пролекарства, изотопы и/или их защищенные формы. "Кристаллическая форма", "полиморф" и "новая форма" могут использоваться здесь взаимозаменяемо, и означают то, что сюда включаются все кристаллические и аморфные формы соединения, в том числе, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты (включая гидраты), сокристаллы, нерастворимые полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы, а также их смеси, если только не будет ссылка на частную кристаллическую или аморфную форму. В некоторых примерах осуществления ссылки на соединение формулы I и его подгруппы включают его полиморфы, сольваты, сокристаллы, изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых примерах осуществления ссылки на соединение формулы I и его подгруппы включают его полиморфы, сольваты и/или сокристаллы. В некоторых примерах осуществления ссылки на соединение формулы I и его подгруппы включают его изомеры, таутомеры и/или оксиды. В некоторых примерах осуществления ссылки на соединение формулы I и его подгруппы включают его сольваты. Аналогично, термин "соли" включает сольваты солей соединений.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что последующее описываемое событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает примеры, где событие или обстоятельство возникает, и примеры, в которых оно не возникает. Например, "необязательно замещенный алкил", включает в себя как "алкил", так и "замещенный алкил", как здесь определено. Что касается любой группы, содержащей один или более заместителей, то специалистам в этой области будет понятно, что не предполагается, чтобы в такие группы вводился какой-нибудь заместитель или заместительные структуры, которые являются стерически непрактичными, синтетически нереализуемыми и/или внутренне неустойчивыми.

Когда задан диапазон положений (например, C₁₋₆алкил), то включается каждое положение внутри этого диапазона, а также все промежуточные диапазоны. Например, "C₁₋₆алкил" включает C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₂₋₆, C₃₋₆, C₄₋₆, C₅₋₆, C₁₋₅, C₂₋₅, C₃₋₅, C₄₋₅, C₁₋₄, C₂₋₄, C₃₋₄, C₁₋₃, C₂₋₃ и C₁₋₂алкил.

Когда фрагмент молекулы определяется, как являющийся необязательно замещенным, то он может быть замещен как таковой или как части другого фрагмента молекулы. Например, если R^x определяется как "C₁₋₆алкил или ОС₁₋₆алкил, где C₁₋₆алкил необязательно замещается галогеном", тогда могут быть замещены галогеном как одна только группа C₁₋₆алкила, так и C₁₋₆алкил, который составляет часть группы ОС₁₋₆алкила.

"Алкил" охватывает прямые и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное число атомов углерода, например, от 1 до 20 атомов углерода, или от 1 до 8 атомов углерода, или от 1 до 6 атомов углерода. Например, C₁₋₆алкил включает в себя алкил как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Когда назван алкильный остаток, имеющий определенное число атомов углерода, то этим предполагается, что сюда включены все версии разветвленных и прямых цепей, имеющих это число атомов углерода; например, "пропил" включает n-пропил и изопропил; а "бутил" включает n-бутил, сек-бутил, изобутил и t-бутил. Примеры групп алкила включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил, изопропил, n-бутил, сек-бутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, 3-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил, и 3-метилпентил. "Низший алкил" относится к группам алкила, имеющим от 1 до 6 атомов углерода.

"Галоалкил" включает прямые и разветвленные углеродные цепи, имеющие указанное число атомов углерода (например, от 1 до 6 атомов), замещенного по меньшей мере одним атомом галогена. В случаях, где галоалкильная группа содержит более одного атомов галогена, галогены могут быть одними и теми же (например, дихлорметил) или различными (например, хлорфторметил). Примеры групп галоалкила включают, но не ограничиваются этим, хлорметил, дихлорметил, трихлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорфторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 2-хлорэтил, 2,2-дихлорэтил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,2-дихлорэтил, пентахлорэтил и пентафторэтил.

"Алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой цепью, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8, или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну двойную связь углерод - углерод, выводимую удалением одной молекулы водорода из смежных атомов углерода соответствующего алкила. Эта группа может быть или в цис-, или в транс-конфигурации (Z или E конфигурация) относительно двойной(ых) связи(ей). Группы алкенила включают, но не ограничиваются этим, винил, пропенил (например, проп-1-ен-1-ил, проп-1-ен-2-ил, проп-2-ен-1-ил (аллил), проп-2-ен-2-ил) и бутенил (например, бут-1-ен-1-ил, бут-1-ен-2-ил, 2-метил-проп-1-ен-1-ил, бут-2-ен-1-ил, бут-2-ен-2-ил, бута-1,3-диен-1-ил, бута-1,3-диен-2-ил).

"Низший алкенил" относится к группам алкенила, имеющим от 2 до 6 атомов углерода.

"Алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе с разветвленной или прямой цепью, имеющей указанное число атомов углерода (например, от 2 до 8 или от 2 до 6 атомов углерода) и по меньшей мере одну тройную связь углерод - углерод, выводимую удалением двух молекул водорода из смежных атомов углерода соответствующего алкила. Группы алкинила включают, но не ограничиваются этим, этинил, пропинил (например, проп-1-ин-1-ил, проп-2-ин-1-ил) и бутинил (например, бут-1-ин-1-ил, бут-1-ин-3-ил, бут-3-ин-1-ил).

"Низший алкинил" относится к группам алкинила, имеющим от 2 до 6 атомов углерода.

"Циклоалкил" означает неароматическое, полностью насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце. Группы циклоалкила могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры групп циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентинил и циклогексил, а также мостиковые и каркасные группы колец (например, норборнан, бицикло[2.2.2]октан). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкильная группа присоединена к родительской структуре через неароматический углерод. Например, группа 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом углерода) является группой циклоалкила, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафтален-5-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) не считается группой циклоалкила. Примеры полициклических циклоалкильных групп, состоящих из циклоалкильной группы, присоединенной к ароматическому кольцу, описываются ниже.

"Циклоалкенил" указывает на неароматическое карбоциклическое кольцо, содержащее указанное число атомов углерода (например, от 3 до 10, или от 3 до 8, или от 3 до 6 атомов углерода в кольце) и по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, выведенную удалением одной молекулы водорода из смежных атомов углерода соответствующего циклоалкила. Группы циклоалкенила могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры групп циклоалкенила включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил и циклогексенил, а также мостиковые и каркасные группы колец (например, бицикло[2.2.2]октен). Кроме того, одно кольцо полициклической циклоалкенильной группы может быть ароматическим, при условии, что полициклическая циклоалкенильная группа присоединена к родительской структуре через неароматический атом углерода. Например, инден-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом углерода) считается группой циклоалкенила, в то время как инден-4-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) не считается группой циклоалкенила. Примеры полициклических циклоалкенильных групп, состоящих из группы циклоалкенила, присоединенной к ароматическому кольцу, описываются ниже.

"Арил" означает ароматическое углеродное кольцо, имеющее указанное число атомов углерода, например, от 6 до 12 или от 6 до 10 атомов углерода. Группы арила могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). В некоторых случаях оба кольца полициклической арильной группы являются ароматическими (например, нафтил). В других случаях полициклические арильные группы могут содержать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), присоединенное к ароматическому кольцу, при условии, что полициклическая арильная группа присоединена к родительской структуре через атом в ароматическом кольце. Таким образом, группа 1,2,3,4-тетрагидронафтален-5-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) считается группой арила, в то время как 1,2,3,4-тетрагидронафтален-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом углерода) не считается группой арила. Аналогично, группа 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) считается группой арила, в то время как группа 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом азота) не считается группой арила. Однако термин "арил" не охватывает или не пересекается с "гетероарилом", как здесь определено, безотносительно к точке присоединения (например, и хинолин-5-ил, и хинолин-2-ил являются группами гетероарила). В некоторых случаях арил является фенилом или нафтилом. В некоторых случаях арил является фенилом. Дополнительные примеры групп арила, содержащих ароматическое углеродное кольцо, присоединенное к неароматическому кольцу, описываются ниже.

"Аралкил" относится к остатку, имеющему указанное число атомов углерода (например, от 7 до 12 или от 7 до 10 атомов углерода), в котором арильный фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через алкильный остаток. Этот алкильный остаток может быть прямой цепью или разветвленным. Примерами являются бензил, фенетил и 1-фенилэтил.

"Гетероарил" указывает на ароматическое кольцо, содержащее указанное число атомов (например, от 5- до 12-членный или от 5- до 10-членный гетероарил), составляющих один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца являются углеродом. Гетероарильные группы не содержат смежных атомов S и O. В некоторых примерах

осуществления полное число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 2. В некоторых примерах осуществления полное число атомов S и O в гетероарильной группе составляет не более чем 1. Если не указано обратное, гетероарильные группы могут быть присоединены к родительской структуре атомом углерода или азота, как позволяет валентность. Например, "пиридил" включает группы 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила, а "пирролил" включает группы 1-пирролила, 2-пирролила и 3-пирролила. Когда в гетероарильном кольце присутствует азот, то он может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (то есть, N^+-O^-). Кроме того, когда в гетероарильном кольце присутствует сера, то она может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (то есть, S^+-O^- или SO_2). Гетероарильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими).

В некоторых случаях гетероарильная группа является моноциклической. Примеры включают пиррол, пиразол, имидазол, триазол (например, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-триазол), тетразол, фуран, изоксазол, оксазол, оксадиазол (например, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол), тиофен, изотиазол, тиазол, тиadiaзол (например, 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,4-тиadiaзол, 1,3,4-тиadiaзол), пиридин, пирдазин, пиримидин, пиразин, триазин (например, 1,2,4-триазин, 1,3,5-триазин) и тетразин.

В некоторых случаях оба кольца полициклической гетероарильной группы являются ароматическими. Примеры включают индол, изоиндол, индазол, бензоимидазол, бензотриазол, бензофуран, бензоксазол, бензоизоксазол, бензоксадиазол, бензотиофен, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотиадиазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридин, 3H-имидазо[4,5-b]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[3,2-b]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридин, 1H-имидазо[4,5-b]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин, 1H-пирроло[2,3-c]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридин, 3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, 1H-пирроло[3,2-c]пиридин, 1H-пиразоло[4,3-c]пиридин, 1H-имидазо[4,5-c]пиридин, 1H-[1,2,3]триазоло[4,5-c]пиридин, фуро[2,3-b]пиридин, оксазоло[5,4-b]пиридин, изоксазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]пиридин, фуро[3,2-b]пиридин, оксазоло[4,5-b]пиридин, изоксазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-b]пиридин, фуро[2,3-c]пиридин, оксазоло[5,4-c]пиридин, изоксазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[5,4-c]пиридин, фуро[3,2-c]пиридин, оксазоло[4,5-c]пиридин, изоксазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]оксадиазоло[4,5-c]пиридин, тиено[2,3-b]пиридин, тиазоло[5,4-b]пиридин, изотиазоло[5,4-b]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[5,4-b]пиридин, тиено[3,2-b]пиридин, тиазоло[4,5-b]пиридин, изотиазоло[4,5-b]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[4,5-b]пиридин, тиено[2,3-c]пиридин, тиазоло[5,4-c]пиридин, изотиазоло[5,4-c]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[5,4-c]пиридин, тиено[3,2-c]пиридин, тиазоло[4,5-c]пиридин, изотиазоло[4,5-c]пиридин, [1,2,3]тиadiaзоло[4,5-c]пиридин, хинолин, изохинолин, циннолин, хиназолин, хиноксалин, фталазин, нафтиридин (например, 1,8-нафтиридин, 1,7-нафтиридин, 1,6-нафтиридин, 1,5-нафтиридин, 2,7-нафтиридин, 2,6-нафтиридин), имидазо[1,2-a]пиридин, 1H-пиразоло[3,4-d]тиазол, 1H-пиразоло[4,3-d]тиазол и имидазо[2,1-b]тиазол.

В других случаях, полициклические гетероарильные группы могут включать неароматическое кольцо (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкенил), присоединенное к гетероарильному кольцу, при условии, что полициклическая гетероарильная группа присоединена к родительской структуре через атом в ароматическом кольце. Например, группа 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-2-ил (где компонент присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) считается гетероарильной группой, в то время как 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазол-5-ил (где компонент присоединен к родительской структуре через неароматический атом углерода) не считается гетероарильной группой. Примеры полициклических гетероарильных групп, состоящих из гетероарильного кольца, присоединенного к неароматическому кольцу, описаны ниже.

"Гетероциклоалкил" указывает на неароматическое, полностью насыщенное кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3- до 10-членный или от 3- до 7-членный гетероциклоалкил), составляющих один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), которые выбраны из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца являются углеродом. Гетероциклоалкильные группы могут быть моноциклическими или полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Примеры гетероциклоалкильных групп включают оксиранил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил и тиоморфолинил. Когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует азот, то он может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (то есть, N^+-O^-). Примеры включают пипериридинила N-оксид и морфолинил-N-оксид. Кроме того, когда в гетероциклоалкильном кольце присутствует сера, то она может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (то есть, S^+-O^- или $-SO_2-$). Примеры включают тиоморфолина S-оксид и тиоморфолина S,S-диоксид. Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа присоединена к родительской структуре через неароматический атом углерода или азота. Например, группа 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкильной группой, в то время как группа 1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкильной группой. Примеры полициклических гетеро-

циклоалкильных групп, состоящих из гетероциклоалкильной группы, присоединенной к ароматическому кольцу, описываются ниже.

"Гетероциклоалкенил" означает неароматическое кольцо, имеющее указанное число атомов (например, от 3- до 10-членный или от 3- до 7-членный гетероциклоалкил), составляющих один или более гетероатомов (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома), выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся атомы кольца являются углеродом, и по меньшей мере одну двойную связь, выведенную удалением одной молекулы водорода из смежных атомов углерода, смежных атомов азота или смежных атомов углерода и азота соответствующего гетероциклоалкила. Гетероциклоалкенильные группы могут быть моноциклическими и полициклическими (например, бициклическими, трициклическими). Когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует азот, то он может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (например, N^+-O^-). Кроме того, когда в гетероциклоалкенильном кольце присутствует сера, то она может, где это позволяет характер смежных атомов и групп, существовать в окисленном состоянии (например, S^+-O^- или $-SO_2-$). Примеры гетероциклоалкенильных групп включают дигидрофуранил (например, 2,3-дигидрофуранил, 2,5-дигидрофуранил), дигидротиофенил (например, 2,3-дигидротиофенил, 2,5-дигидротиофенил), дигидропирролил (например, 2,3-дигидро-1Н-пирролил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил), дигидроимидазолил (например, 2,3-дигидро-1Н-имидазолил, 4,5-дигидро-1Н-имидазолил), пиранил, дигидропиранил (например, 3,4-дигидро-2Н-пиранил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил), тетрагидропиридирил (например, 1,2,3,4-тетрагидропиридирил, 1,2,3,6-тетрагидропиридирил) и дигидропиридин (например, 1,2-дигидропиридин, 1,4-дигидропиридин). Кроме того, одно кольцо полициклической гетероциклоалкенильной группы может быть ароматическим (например, арил или гетероарил), при условии, что полициклическая гетероциклоалкильная группа присоединена к родительской структуре через неароматический атом углерода или азота. Например, группа 1,2-дигидрохинолин-1-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через неароматический атом азота) считается гетероциклоалкенильной группой, в то время как группа 1,2-дигидрохинолин-8-ил (где фрагмент молекулы присоединен к родительской структуре через ароматический атом углерода) не считается гетероциклоалкенильной группой. Примеры полициклических гетероциклоалкенильных групп, состоящих из гетероциклоалкенильной группы, присоединенной к ароматическому кольцу, описываются ниже.

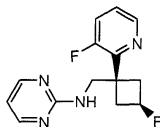
Примеры полициклических колец, состоящих из ароматического кольца (например, арила или гетероарила), присоединенного к неароматическому кольцу (например, циклоалкилу, циклоалкенилу, гетероциклоалкилу, гетероциклоалкенилу), включают инденил, 2,3-дигидро-1Н-инденил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил, бензо[1,3]диоксолил, тетрагидрохинолинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, индолинил, изоиндолинил, 2,3-дигидро-1Н-индазолил, 2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-дигидроизобензофуранил, 1,3-дигидробензо[c]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]изоксазолил, 2,3-дигидробензо[d]оксазолил, 2,3-дигидробензо[b]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]тиофенил, 1,3-дигидробензо[c]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]изотиазолил, 2,3-дигидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4Н-циклопента[d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]тиазолил, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[3,4-d]тиазолил, 4,5,6,7-тетрагидротиазоло[5,4-c]пиридирил, индолин-2-он, индолин-3-он, изоиндолин-1-он, 1,2-дигидроиндазол-3-он, 1Н-бензо[d]имидазол-2(3Н)-он, бензофуран-2(3Н)-он, бензофуран-3(2Н)-он, изобензофуран-1(3Н)-он, бензо[c]изоксазол-3(1Н)-он, бензо[d]изоксазол-3(2Н)-он, бензо[d]оксазол-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-2(3Н)-он, бензо[b]тиофен-3(2Н)-он, бензо[c]тиофен-1(3Н)-он, бензо[c]изотиазол-3(1Н)-он, бензо[d]изотиазол-3(2Н)-он, бензо[d]тиазол-2(3Н)-он, 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он, хинолин-4(3Н)-он, хиназолин-4(3Н)-он, хиназолин-2,4(1Н,3Н)-дион, хиноксалин-2(1Н)-он, хиноксалин-2,3(1Н,4Н)-дион, циннолин-4(3Н)-он, пиридин-2(1Н)-он, пиримидин-2(1Н)-он, пиримидин-4(3Н)-он, пиридазин-3(2Н)-он, 1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[3,2-c]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[2,3-c]пиридин-2(3Н)-он, 1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2(3Н)-он, 1,2-дигидропиразоло[3,4-d]тиазол-3-он и 4,5-дигидропирроло[3,4-d]тиазол-6-он. Как здесь обсуждалось, считается ли каждое кольцо арильной, гетероарильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, гетероциклоалкильной или гетероциклоалкенильной группой определяется атомом, через который фрагмент молекулы присоединяется к родительской структуре.

"Галоген" или "гало" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

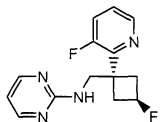
"Изомеры" являются различными соединениями, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу. "Стереои́зомеры" являются изомерами, которые различаются только в части расположения атомов в пространстве. "Энантио́меры" представляют собой стереои́зомеры, которые являются оптически несовпадающими зеркальными изображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров является "рацемический" смесью. Символ "(±)" может, где это уместно, быть использован для обозначения рацемической смеси. "Диастереои́зомеры" являются стереои́зомерами, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но которые не являются зеркальным отображением друг друга. "Мезосоединением" или "мезоизомером" является оптически неактивный элемент группы стереои́зомеров. Мезоизомеры содержат два или более стереоцентров, но не являются хиральными (то есть, внутри молекулы существует плоскость симметрии). Абсолютная стереохимия определяется в соответствии с R-S системой Каана-Ингольда-Прелога. Когда соединение является чистым энантиомером, стереохимия каждого хирального

углерода может быть определена или R, или S. Разрешенным соединениям, абсолютная конфигурация которых неизвестна, может быть назначен знак (+) или (-), что зависит от направления (право- или левовращающий), в котором они могут вращать плоскость поляризованного света на длине волны линии D натрия. Некоторые из соединений, раскрытых и/или описанных здесь, содержат один или более асимметрических центров и могут тем самым обуславливать энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизометрические формы. Пока не указано обратное, соединения, раскрытые и/или описанные здесь, включают все такие возможные энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизометрические формы, включая рацемические смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Энантиомеры, диастереомеры, мезоизомеры и другие стереоизометрические формы могут быть приготовлены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, используя традиционные методики. Пока не определено обратное, когда соединения, раскрытые и/или описанные здесь, содержат олефинические двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, то предполагается, что соединения содержат изомеры как E, так и Z.

Сtereoхимия, представленная в структурах циклических мезосоединений, не является абсолютной; назначением стереохимии является скорее указание положения заместителей относительно друг друга, например, цис или транс. Например,

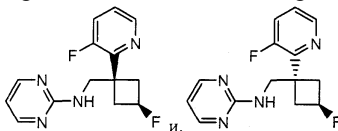


предназначается для обозначения соединения, где заместители фтора или пиридила на циклобутиловом кольце находятся в конфигурации цис относительно друг друга, в то время как



предназначается для обозначения соединения, где заместители фтора или пиридила на циклобутиловом кольце находятся в конфигурации транс относительно друг друга.

Когда соединение может существовать как один или более мезоизомеров, то предполагается, что в него включаются все возможные мезоизомеры. Например, предполагается, что соединение {[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)метил]пиримидин-2-иламин} содержит как цис, так и транс мезоизомеры:



и их смеси. Пока не указано обратное, соединения, раскрытые и/или описанные здесь, включают все возможные мезоизомеры и их смеси.

"Таутомеры" являются структурно различимыми изомерами, которые преобразуются друг в друга таутомеризацией. Таутомеризация является формой изомеризации и включает прототропную, или таутомеризацию с переходом протона, которая считается подгруппой кислотно-основной химии. Прототропная таутомеризация, или таутомеризация с переходом протона включает в себя миграцию протона, сопровождаемую изменениями в порядке связи, часто взаимным обменом единичной связи со смежной двойной связью. Где таутомеризация возможна (например, в растворе), может быть достигнуто химическое равновесие таутомеров. Примером таутомеризации является кето-энольная таутомеризация. Частным примером кето-энольной таутомеризации является взаимное преобразование таутомеров пентан-2,4-диона и 4-гидроксипент-3-ен-2-она. Другим примером таутомеризации является фенол-кетонная таутомеризация. Частным примером фенол-кетонной таутомеризации является взаимное преобразование таутомеров пиридин-4-ол и пиридин-4(1H)-он. Когда соединения, описанные здесь, содержат фрагменты молекул, обладающие возможностью таутомеризации, и пока не определено обратное, предполагается, что эти соединения включают все возможные таутомеры.

"Защищающая группа" имеет смысл, общепринятый связанный с таковым в органическом синтезе, то есть, группа, которая избирательно блокирует один или более химически активных участков в многофункциональном соединении так, что химическая реакция может быть избирательно проведена на другом, незащищенном, химически активном участке, и так, что группа может быть легко удалена после того, как избирательная реакция будет завершена. Разнообразие защищающих групп раскрыто, например, в T.H. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Защищающие группы в органическом синтезе), Third Edition, John Wiley & Sons, New York (1999). Например, "защищенная форма гидрокси" содержит по меньшей мере одну группу гидрокси, защищенную группой, защищающей гидрокси. Амины и другие химически активные группы также могут быть защищены подобным же образом.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений, описанных здесь, и не являются биологически или в другом

смысле нежелательными. Примеры фармацевтически приемлемых солей могут быть найдены в: Berge et al., *Pharmaceutical Salts* (Фармацевтические соли), *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19. Во многих случаях соединения, описанные здесь, способны к образованию кислых и/или основных солей в силу наличия amino и/или карбоксильных групп или групп, им подобных. Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы неорганическими кислотами или органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Органические кислоты, из которых могут быть образованы соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, молочную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малеиновую кислоту, маловую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, этансульфокислоту, 2-гидроксиэтилсульфокислоту, p-толуолсульфокислоту, стеариновую кислоту и салициловую кислоту. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы органическими или неорганическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец и алюминий. Органические основания, из которых могут быть образованы соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины; замещенные амины, включающие естественно возникающие замещенные амины; циклические амины; и катионо-обменные смолы. Примеры органических оснований включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых соединениях фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли получают из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Если соединение, описанное здесь, является кислотно-аддитивной солью, то путем обработки основанием раствора кислой соли может быть получено свободное основание. И наоборот, если соединение является свободным основанием, то аддитивная соль, в частности, фармацевтически приемлемая аддитивная соль, может быть получена растворением свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработкой раствора кислотой, в соответствии с традиционными процедурами изготовления кислотно-аддитивных солей из соединений оснований (см., например, Berge et al., *Pharmaceutical Salts* (Фармацевтические соли), *J. Pharmaceutical Sciences*, January 1977, 66(1), 1-19). Специалистами в этой области будут признаваться различные синтетические методологии, которые могут быть использованы для изготовления фармацевтически приемлемых аддитивных солей.

"Сольват" образуется взаимодействием растворителя и соединения. Подходящие растворители включают, например, воду и спирты (например, этанол). Сольваты включают гидраты, имеющие некоторое соотношение соединения и воды, такие как моногидраты, дигидраты и полугидраты.

"Хелат" образуется при взаимодействии соединения с ионом металла в двух (или более) точках. Предполагается, что в термин "соединение" включаются хелаты соединений. Аналогично, "соли" включают хелаты солей, а "сольваты" включают хелаты сольватов.

"Нековалентный комплекс" образуется взаимодействием соединения и другой молекулы, при этом между соединением и молекулой не образуется ковалентная связь. Например, образование комплекса может возникать через взаимодействия Ван-дер-Ваальса, водородную связь и электростатические взаимодействия (насыщаемые также ионными связями). Такие нековалентные комплексы включаются в термин "соединение".

Термин "пролекарство" предназначен для обозначения субстанции, назначаемой в неактивной или менее активной форме, которая затем преобразуется (например, метаболической обработкой пролекарства в организме) в активное соединение. Основное причиной назначения пролекарства является оптимизация абсорбции, распределения, метаболизма и/или выделения лекарства. Пролекарства могут быть получены образованием производного активного соединения (например, соединения формулы I или другого соединения, раскрытого и/или описанного здесь), которое будет подвергаться преобразованию в условиях применения (например, внутри организма) для образования активного соединения. Это преобразование пролекарства в активное соединение может протекать спонтанно (например, в виде реакции гидролиза) или оно может быть катализировано или индуцировано другим агентом (например, ферментом, светом, кислотой или основанием и/или температурой). Этот агент может быть эндогенным к условиям использования (например, в клетках, которым оказывает помощь пролекарство, присутствует фермент, или кислые условия желудка) или агент может быть подан экзогенно. Пролекарства могут быть получены преобразованием одной или более функциональных групп в активном соединении в другую функциональную группу, которая затем преобразуется обратно в исходную функциональную группу, когда назначается организму. Например, функциональная гидроксильная группа может быть преобразована в группу сульфоната, фосфата, эфира или углерода, которая, в свою очередь, может быть гидролизирована *in vivo* обратно в гидроксильную группу. Аналогично, функциональная аминогруппа может быть преобразована, например, в функциональную группу амида, карбамата, имина, мочевины, фосфенила, фосфофила или сульфенила, которая может быть гидролизирована *in vivo* обратно в аминогруппу. Функциональная карбоксильная группа может быть преобразована, например, в функциональную группу сложноэфирного эфира (включая силиловые эфиры и тиоэфиры), амида или гидразина, которая может быть гидролизи-

рована *in vivo* обратно в карбоксильную группу. Примеры пролекарств включают, но не ограничиваются этим, производные функциональных групп фосфата, ацетата, формиата и бензоата (такие как группы этанола или амина), представлены в соединениях формулы I и других соединений, раскрытых и/или описанных здесь.

Соединения, раскрытые и/или описанные здесь, могут быть в обогащенных изотопами формах, например, обогащены в содержании ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном примере осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Такие дейтерированные формы могут быть получены, например, по методике, описанной в патентах США №№ 5,846,514 и 6,334,997. Такие дейтерированные соединения могут повысить эффективность и увеличить продолжительность действия соединений, раскрытых и/или описанных здесь. Соединения, замещенные дейтерием, могут быть синтезированы с использованием различных методик, таких как методики, описанные в: Dean, D., *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development* (Новейшие успехи в синтезе и применениях меченых радиоизотопами соединений для открытия и разработки лекарственных средств), *Curr. Pharm. Des.*, 2000; 6 (10); Kabalka, G. et al., *The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates* (Синтез меченых радиоизотопами соединений металлоорганическими промежуточными продуктами), *Tetrahedron*, 1989, 45 (21), 6601-21; и Evans, E., *Synthesis of radiolabeled compounds* (Синтез меченых радиоизотопами соединений), *J. Radioanal. Chem.*, 1981, 64 (1-2), 9-32.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемый наполнитель" включает любые и все растворители, дисперсные среды, покрытия, противобактериальные и противогрибковые вещества, изотонические и затормаживающую абсорбцию вещества и прочее. Использование таких сред и веществ для фармацевтически активных субстанций хорошо известно в данной области. Рассматривается их применение в фармацевтических композициях, за исключением случаев, когда какая-либо стандартная питательная среда или вещество несовместимы с активным ингредиентом. В фармацевтические композиции могут также быть введены дополнительные активные ингредиенты.

Термин "активное вещество" используется для указания на соединение, которое имеет биологическую активность. В некоторых примерах осуществления "активное вещество" является соединением, имеющим терапевтическую полезность. В некоторых примерах осуществления это соединение охватывает по меньшей мере один аспект функции или активности скелетной мышцы, такой как развиваемая мощность, сила скелетной мышцы, выносливость скелетной мышцы, потребление кислорода, эффективность и/или чувствительность к кальцию. В некоторых примерах осуществления активное вещество является соединением формулы I или его фармацевтически приемлемой солью.

Термины "пациент" и "субъект" относятся к животному, такому как млекопитающее, птица или рыба. В некоторых примерах осуществления пациент или субъект является млекопитающим. К млекопитающим относятся, например, мыши, крысы, собаки, кошки, свиньи, овцы, лошади, коровы и человек. В некоторых примерах осуществления пациент или субъект является человеком, например, человеком, который уже был или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Соединения, композиции и способы, описанные здесь, могут быть полезны применительно как к терапии человека, так и к ветеринарии.

Как здесь использовано, "скелетная мышца" включает скелетную мышечную ткань, а также ее компоненты, такие как скелетные мышечные волокна, миофибриллы, содержащие скелетные мышечные волокна, скелетный саркомер, который содержит миофибриллы, и различные компоненты скелетного саркомера, описанные здесь, включая скелетный миозин, актин, тропомиозин, тропонин С, тропонин I, тропонин Т и их фрагменты и изоформы. В некоторых примерах осуществления "скелетная мышца" включает ткань быстрой скелетной мышцы, а также ее компоненты, такие как волокна быстрой скелетной мышцы, миофибриллы, содержащие волокна быстрой скелетной мышцы, быстрый скелетный саркомер, который содержит миофибриллы, и различные компоненты быстрого скелетного саркомера, описанные здесь, включая быстрый скелетный миозин, актин, тропомиозин, тропонин С, тропонин I, тропонин Т и их фрагменты и изоформы. Скелетная мышца не включает сердечную мышцу или комбинацию саркомерных компонентов, которые возникают в такой комбинации в своей сущности в сердечной мышце.

Как здесь использовано, термин "терапевтический" относится к способности модулировать сокращение быстрой скелетной мышцы. Как здесь использовано, "модуляция" (и производные от него термины, такие как "модулировать", "модулированный", "модулирующий") относится к изменению в функции или эффективности одного или более компонентов саркомера быстрой скелетной мышцы, включая миозин, актин, тропомиозин, тропонин С, тропонин I и тропонин Т из быстрой скелетной мышцы, включая ее фрагменты и изоформы, как прямой или косвенный отклик на присутствие соединения, описанного здесь, по сравнению с активностью быстрого скелетного саркомера при отсутствии этого соединения. Этим изменением может быть повышение в активности (потенцирование) или уменьшение в активности (ингибирование), и может быть обусловлено прямым взаимодействием соединения с саркомером или обусловлено взаимодействием соединения с одним или более других факторов, которые, в свою очередь, действуют на саркомер или на один или более его компонентов. В некоторых примерах осуществления

модуляция является потенцированием функции или эффективности одного или более компонентов саркомера быстрой скелетной мышцы, включая миозин, актин, тропомиозин, тропонин С, тропонин I и тропонин Т из быстрой скелетной мышцы, включая ее фрагменты и изоформы. Модуляция может быть опосредована любым механизмом и на любом физиологическом уровне, например, посредством сенсibilизации быстрого скелетного саркомера к сокращению при более низких концентрациях Ca^{2+} . Как здесь использовано, "эффективность" или "мышечная эффективность" означает отношение выходной величины механической работы к полным метаболическим затратам.

Термин "терапевтически эффективное количество" и "эффективное количество" относится к такому количеству соединения, раскрытого и/или описанного здесь, которое является достаточным для оказываемого лечения, как определено здесь, когда назначается пациенту, который нуждается в таком лечении. Терапевтически эффективное количество соединения может быть количеством, достаточным для лечения заболевания, ответственного за модуляцию быстрой скелетной мышцы. Терапевтически эффективное количество будет изменяться в зависимости, например, от субъекта и состояния излечиваемого заболевания, веса и возраста субъекта, тяжести состояния заболевания, конкретного соединения, режима дозирования, который следует соблюдать, времени применения, методики применения, каждый из которых может быть легко определен рядовым специалистом в этой области. Терапевтически эффективное количество может быть подтверждено экспериментально, например, анализом концентрации в крови химического вещества, или теоретически, вычислением биологической доступности.

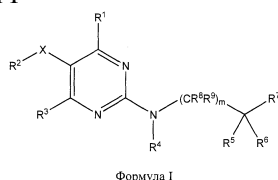
"Лечение" (и связанные с ним термины, такие как "лечить", "излеченный", "лечащийся") включают одно или более из: предотвращение заболевания или расстройства (то есть, обеспечение того, что клинические симптомы заболевания или расстройства не развиваются); ингибирование заболевания или расстройства; снижение или остановка развития клинических симптомов заболевания или расстройства; и/или ослабление заболевания или расстройства (то есть, обеспечение ослабления клинических симптомов или их рецидива). Этот термин охватывает ситуации, когда заболевание или расстройство уже почувствовалось пациентом, а также ситуации, когда заболевание или расстройство в данный момент еще не почувствовалось, но ожидается их возникновение. Этот термин покрывает как полное, так и частичное уменьшение или предотвращение состояния заболевания или расстройства, и полное или частичное уменьшение клинических симптомов заболевания или расстройства. Таким образом, соединения, описанные и/или раскрытые здесь, могут предотвратить ухудшение существующего заболевания или расстройства, содействовать в ведении заболевания или расстройства, или снизить или исключить заболевание или расстройство. При использовании в профилактических целях, соединения, раскрытые и/или описанные здесь, могут предотвратить развитие заболевания или расстройства или уменьшить пределы, до которого может развиваться заболевание или расстройство.

Как здесь использовано, "выходная величина мощности" мышцы означает время работа/цикл и может масштабироваться единицами времени PoLo/цикл (power locomotion - величина мощности движения за цикл), базируясь на свойствах мышцы. Выходная величина мощности может быть промодулирована изменением, например, параметров активации в течение циклических изменений длины, включая момент активации (фаза активации) и период активации (рабочий цикл).

"АТФ-аза" относится к ферменту, который гидролизует АТФ. АТФ-азы включают белки, содержащие молекулярные двигатели, такие как миозины.

Как здесь использовано, "избирательное присоединение" или "избирательно присоединяющий" относится к избирательному присоединению к целевому белку в одном типе мышцы или мышечном волокне, в противоположность другим типам. Например, соединение избирательно присоединяется к быстрому скелетному тропонину С, если соединение предпочтительно присоединяет тропонин С в тропониновом комплексе быстрого волокна скелетной мышцы или саркомера, по сравнению с тропонином С в тропониновом комплексе медленного мышечного волокна или саркомере или с тропонином С в тропониновом комплексе сердечного саркомера.

Предлагается соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбирается из водорода, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

R^2 выбирается из C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и NR^bR^c , где каждая из групп C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{OC}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$,

или два R^f заместителя, присоединенные к единственному атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют группу, выбранную из карбонила, C_{3-8} циклоалкила и 3-8-членного гетероциклоалкила;

R^g , в каждом случае независимо, выбирается из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, фенила, нафтила и C_{7-11} аралкила, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, OH, C_{1-6} алокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила;

R^h , в каждом случае независимо, выбирается из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^k заместителей;

каждый из R^i и R^j , в каждом случае независимо, выбирается из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, замещенного по 3-8 положению гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила, замещенного по 5-10 положению гетероарила, $C(O)R^g$, и $C(O)OR^g$, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного положению гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, OH, C_{1-6} алокси, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила;

R^k , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, CN, OH, C_{1-6} алокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$, $NHC(O)C_{1-6}алкила$, $NHC(O)C_{7-11}аралкила$, $NHC(O)OC_{1-6}алкила$, $NHC(O)OC_{7-11}аралкила$, $OC(O)C_{1-6}алкила$, $OC(O)C_{7-11}аралкила$, $OC(O)OC_{1-6}алкила$, $OC(O)OC_{7-11}аралкила$, $C(O)C_{1-6}алкила$, $C(O)C_{7-11}аралкила$, $C(O)OC_{1-6}алкила$, $C(O)OC_{7-11}аралкила$, $C_{1-6}алкила$, $C_{1-6}галоалкила$, $C_{2-6}алкенила$ и $C_{2-6}алкинила$, где каждый заместитель $C_{1-6}алкила$, $C_{2-6}алкенила$, $C_{2-6}алкинила$ и $C_{7-11}аралкила$ необязательно замещается на 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из OH, C_{1-6} алокси, NH_2 , $NH(C_{1-6}алкил)$, $N(C_{1-6}алкил)_2$, $NHC(O)C_{1-6}алкила$, $NHC(O)C_{7-11}аралкила$, $NHC(O)OC_{1-6}алкила$ и $NHC(O)OC_{7-11}аралкила$;

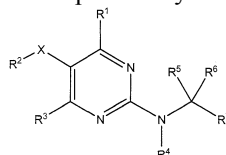
или два R^k заместителя, присоединенные к одиночному атому углерода, вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют карбонильную группу;

m представляет собой 0, 1 или 2;

n, в каждом случае независимо, представляет собой 0, 1 или 2;

p представляет собой 0, 1 или 2; и q представляет собой 0, 1 или 2.

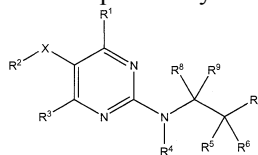
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, m представляет собой 0, то есть соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула II

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, m представляет собой 1, то есть соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула III

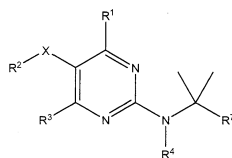
где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, один из R^5 и R^6 представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-6} алкил.

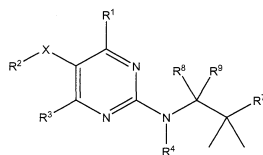
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 представляет собой метил.

В некоторых примерах осуществления соединения представляют собой соединение формулы IV(a) или IV(b), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула IV(a)



Формула IV(b)

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, 3-8-членный гетероциклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкенил, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

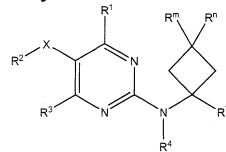
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

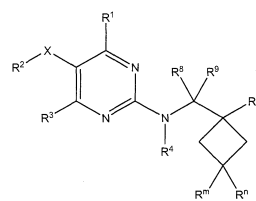
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, замещенный одним заместителем, выбранным из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где заместитель и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, замещенный одним заместителем, выбранным из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где заместитель и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы V(a) или V(b), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула V(a)



Формула V(b)

где каждый из R^m и R^n независимо выбирается из водорода, галогена и C_{1-6} алкила, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы V(a) или V(b), каждый из R^m и R^n представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы V(a) или V(b), каждый из R^m и R^n представляет собой галоген.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы V(a) или V(b), каждый из R^m и R^n представляет собой фтор.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы V(a) или V(b), один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой галоген. В некоторых примерах осуществления таких соединений, галоген и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений, галоген и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы V(a) или V(b), один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой фтор. В некоторых примерах осуществления таких соединений, фтор и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений, фтор и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероциклоалкил, каждый из которых необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, окси, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют азиридин, азетидин, пирролидин, оксиран, оксетан или тетрагидрофуран, каждый из которых необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, 3-8-членный гетероциклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкенил, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 представляет собой метил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-8} циклоалкил, C_{3-8} циклоалкенил, 3-8-членный гетероциклоалкил или 3-8-членный гетероциклоалкенил, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 независимо представляет собой C_{1-6} алкил, или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

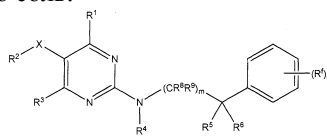
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II или III, каждый из R^5 и R^6 представляет собой метил, или R^5 и R^6 вместе с углеродом, к которому они присоединены, образуют циклобутил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, NR^bR^c , $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 выбирается из C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, замещенного по 3-8 положению гетероциклоалкила, замещенного по 3-8 положению гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила, и замещенного по 5-10 положению гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$,

$\text{NR}^{\text{d}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{NR}^{\text{d}}\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{S})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{OR}^{\text{a}}$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, $\text{C}(\text{NR}^{\text{e}})\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, SR^{a} , $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{a}}$, $\text{SO}_2\text{NR}^{\text{b}}\text{R}^{\text{c}}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила обязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^{f} заместителей.

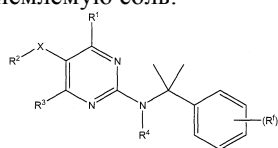
В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы VI или его фармацевтически приемлемую соль:



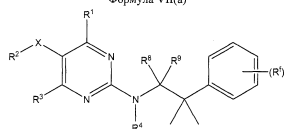
Формула VI

где g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 , R^{f} , X и m являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы VII(a) или VII(b), или его фармацевтически приемлемую соль:



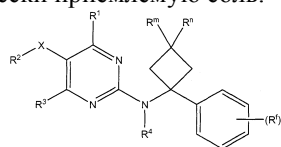
Формула VII(a)



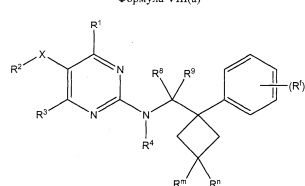
Формула VII(b)

где g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{f} и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы VIII(a) или VIII(b), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула VIII(a)



Формула VIII(b)

где каждый из R^{m} и R^{n} независимо выбирается из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{f} и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы VIII(a) или VIII(b) каждый из R^{m} и R^{n} представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы VIII(a) или VIII(b) каждый из R^{m} и R^{n} представляет собой галоген.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы VIII(a) или VIII(b) каждый из R^{m} и R^{n} представляет собой фтор.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы VIII(a) или VIII(b) один из R^{m} и R^{n} представляет собой водород, а другой представляет собой галоген. В некоторых примерах осуществления таких соединений галоген и фениловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений галоген и фениловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы VIII(a) или VIII(b) один из R^{m} и R^{n} представляет собой водород, а другой представляет собой фтор. В некоторых примерах осуществления

таких соединений фтор и фениловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений фтор и фениловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

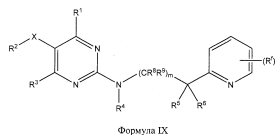
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 выбирается из фенила, 2-фторфенила, 3-фторфенила, 2,4-дифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифторфенила, 4-фторфенила, 2-хлорфенила, 3-хлорфенила, 4-хлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 3,4-дихлорфенила, 3,5-дихлорфенила, 2-метилфенила, 3-метилфенила, 2,4-диметилфенила, 3,4-диметилфенила, 3,5-диметилфенила, 2-(гидроксиметил)фенила, 3-(гидроксиметил)фенила, 4-(гидроксиметил)фенила, 2-(аминометил)фенила, 3-(аминометил)фенила, 4-(аминометил)фенила, 2-фенола, 3-фенола, 4-фенола, 2-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-метоксифенила, 2-диформетоксифенила, 3-диформетоксифенила, 4-диформетоксифенила, 2-триформетоксифенила, 3-триформетоксифенила, 4-триформетоксифенила, 2-цианофенила, 3-цианофенила, 4-цианофенила, 2-бензамина, 3-бензамида, 4-бензамида, N-метил-2-бензамина, N-метил-3-бензамида, N-метил-4-бензамида, N,N-диметил-2-бензамина, N,N-диметил-3-бензамида и N,N-диметил-4-бензамида.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 представляет собой замещенный по 5-10 положению гетероарил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероалкила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 представляет собой пиридин, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного циклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

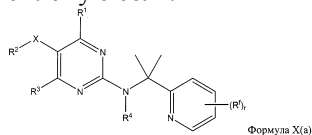
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 выбирается из 2-пиридила, 3-пиридила и 4-пиридила, каждый из которых необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, OR^a , $OC(O)R^a$, $OC(O)OR^a$, $OC(O)NR^bR^c$, NR^bR^c , $NR^dC(O)R^a$, $NR^dC(O)OR^a$, $NR^dC(O)NR^bR^c$, $NR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $NR^dC(S)R^a$, $NR^dC(S)OR^a$, $NR^dC(S)NR^bR^c$, $NR^dC(NR^e)NR^bR^c$, $NR^dS(O)R^a$, $NR^dSO_2R^a$, $NR^dSO_2NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, $C(S)R^a$, $C(S)OR^a$, $C(S)NR^bR^c$, $C(NR^e)NR^bR^c$, SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , $SO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-6} циклоалкила, C_{3-6} циклоалкенила, 3-6-членного гетероциклоалкила, 3-6-членного гетероциклоалкенила, фенила, нафтила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-8} циклоалкила, C_{3-8} циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила, C_{7-11} аралкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

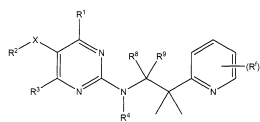
В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы IX или его фармацевтически приемлемую соль:



где g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^f , X и m являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы X(a) или X(b), или его фармацевтически приемлемую соль:

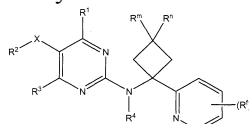




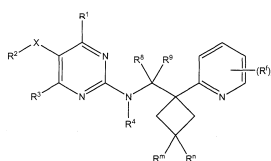
Формула XI(b)

где g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4, а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления, соединения представляют собой соединение формулы XI(a) или XI(b), или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула XI(a)



Формула XI(b)

где каждый из R^m и R^n независимо выбирается из водорода, галогена и C_{1-6} алкила; g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; а R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^f и X являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XI(a) или XI(b), каждый из R^m и R^n представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XI(a) или XI(b), каждый из R^m и R^n представляет собой галоген.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XI(a) или XI(b), каждый из R^m и R^n представляет собой фтор.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XI(a) или XI(b), один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой галоген. В некоторых примерах осуществления таких соединений, галоген и пиридиловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений, галоген и пиридиловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XI(a) или XI(b), один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой фтор. В некоторых примерах осуществления таких соединений, фтор и пиридиловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс по отношению друг к другу. В некоторых примерах осуществления таких соединений, фтор и пиридиловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис по отношению друг к другу.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 выбирается из пирид-2-ила, 3-фтор-пирид-2-ила, 4-фтор-пирид-2-ила, 5-фтор-пирид-2-ила, 6-фтор-пирид-2-ила, 3-хлор-пирид-2-ила, 4-хлор-пирид-2-ила, 5-хлор-пирид-2-ила, 6-хлор-пирид-2-ила, 3-циано-пирид-2-ила, 4-циано-пирид-2-ила, 5-циано-пирид-2-ила, 6-циано-пирид-2-ила, 3-метил-пирид-2-ила, 4-метил-пирид-2-ила, 5-метил-пирид-2-ила, 6-метил-пирид-2-ила, 3-дифторметил-пирид-2-ила, 4-дифторметил-пирид-2-ила, 5-дифторметил-пирид-2-ила, 6-дифторметил-пирид-2-ила, 3-трифторметил-пирид-2-ила, 4-трифторметил-пирид-2-ила, 5-трифторметил-пирид-2-ила, 6-трифторметил-пирид-2-ила, 3-гидроксиметил-пирид-2-ила, 4-гидроксиметил-пирид-2-ила, 5-гидроксиметил-пирид-2-ила, 6-гидроксиметил-пирид-2-ила, 3-аминометил-пирид-2-ила, 4-аминометил-пирид-2-ила, 5-аминометил-пирид-2-ила, 6-аминометил-пирид-2-ила, 3-гидрокси-пирид-2-ила, 4-гидрокси-пирид-2-ила, 5-гидрокси-пирид-2-ила, 6-гидрокси-пирид-2-ила, 3-метокси-пирид-2-ила, 4-метокси-пирид-2-ила, 5-метокси-пирид-2-ила, 6-метокси-пирид-2-ила, 3-диформетокси-пирид-2-ила, 4-диформетокси-пирид-2-ила, 5-диформетокси-пирид-2-ила, 6-диформетокси-пирид-2-ила, 3-триформетокси-пирид-2-ила, 4-триформетокси-пирид-2-ила, 5-триформетокси-пирид-2-ила, 6-триформетокси-пирид-2-ила, 3-метилтио-пирид-2-ила, 4-метилтио-пирид-2-ила, 5-метилтио-пирид-2-ила, 6-метилтио-пирид-2-ила, 3-карбоксамид-пирид-2-ила, 4-карбоксамид-пирид-2-ила, 5-карбоксамид-пирид-2-ила, 6-карбоксамид-пирид-2-ила и 3-фторо-6-метил-пирид-2-ила.

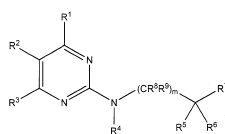
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a) или V(b), R^7 выбирается из пирид-3-ила, 2-фтор-пирид-3-ила, 4-фтор-пирид-3-ила, 5-фтор-пирид-3-ила, 6-фтор-пирид-3-ила, 2-хлор-пирид-3-ила, 4-хлор-пирид-3-ил, 5-хлор-пирид-3-ил, 6-хлор-пирид-3-ила, 2-циано-пирид-3-ила, 4-циано-пирид-3-ила, 5-циано-пирид-3-ила, 6-циано-пирид-3-ила, 2-метил-пирид-3-ила, 4-метил-пирид-3-ила, 5-метил-пирид-3-ила, 6-метил-пирид-3-ила, 2-дифторметил-пирид-3-ила, 4-дифторметил-пирид-3-ила, 5-дифторметил-пирид-3-ила, 6-дифторметил-пирид-3-ила, 2-трифторметил-пирид-3-ила, 4-

трифторметил-пирид-3-ила, 5-трифторметил-пирид-3-ила, 6-трифторметил-пирид-3-ила, 3-гидроксиметил-пирид-3-ила, 4-гидроксиметил-пирид-3-ила, 5-гидроксиметил-пирид-3-ила, 6-гидроксиметил-пирид-3-ила, 2-аминометил-пирид-3-ила, 4-аминометил-пирид-3-ила, 5-аминометил-пирид-3-ила, 6-аминометил-пирид-3-ила, 2-гидрокси-пирид-3-ила, 4-гидрокси-пирид-3-ила, 5-гидрокси-пирид-3-ила, 6-гидрокси-пирид-3-ила, 2-метокси-пирид-3-ила, 4-метокси-пирид-3-ила, 5-метокси-пирид-3-ила, 6-метокси-пирид-3-ила, 2-дифторметокси-пирид-3-ила, 4-дифторметокси-пирид-3-ила, 5-дифторметокси-пирид-3-ила, 6-дифторметокси-пирид-3-ила, 2-трифторметокси-пирид-3-ила, 4-трифторметокси-пирид-3-ила, 5-трифторметокси-пирид-3-ила, 6-трифторметокси-пирид-3-ила, 2-метилтио-пирид-3-ила, 4-метилтио-пирид-3-ила, 5-метилтио-пирид-3-ила, 6-метилтио-пирид-3-ила, 2-карбоксамид-пирид-3-ила, 4-карбоксамид-пирид-3-ила, 5-карбоксамид-пирид-3-ила и 6-карбоксамид-пирид-3-ила.

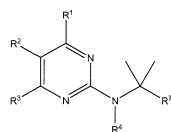
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X выбирается из связи, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)O(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pOC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$, $-(CH_2)_pNR^dSO_2(CH_2)_q-$, и $-(CH_2)_pSO_2NR^d(CH_2)_q-$.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой связь.

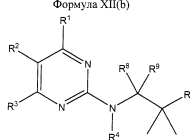
В некоторых примерах осуществления соединения представляет собой соединение формулы XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), или его фармацевтически приемлемую соль:



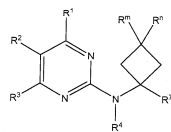
Формула XII(a)



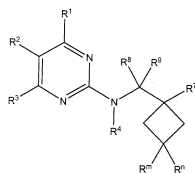
Формула XII(b)



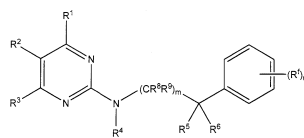
Формула XII(c)



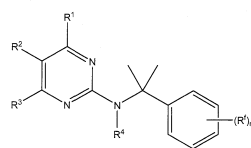
Формула XII(d)



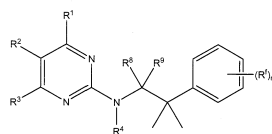
Формула XII(e)



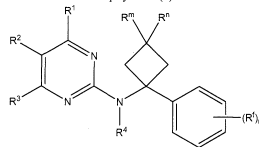
Формула XII(f)



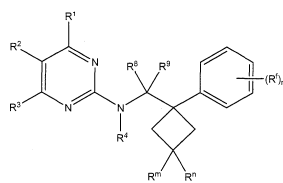
Формула XII(g)



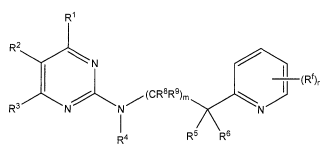
Формула XII(h)



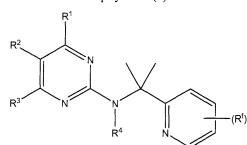
Формула XII(i)



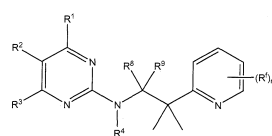
Формула XII(j)



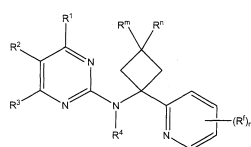
Формула XII(k)



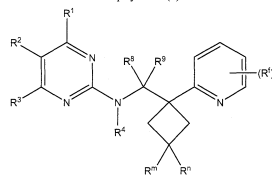
Формула XII (l)



Формула XII(m)



Формула XII(n)



Формула XII(o)

где $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^f, R^m, R^n, m$ и g являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой -O-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X выбирается из -CH₂O- и -OCH₂-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой -NR^d-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X выбирается из -CH₂NR^d- и -NR^dCH₂-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X выбирается из -NR^dC(O)- и -C(O)NR^d-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X выбирается из -CH₂NR^dC(O)- и -C(O)NR^dCH₂-.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₈циклоалкенила, 3-8-членного гетероциклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкенила, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² представляет собой фенил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² представляет собой фенил, замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей; при этом по меньшей мере один заместитель присоединяется в положении мета.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o) R² представляет собой фенил, замещенный заместителем, выбранным из (CH₂)_nC(O)OR^a и (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; и необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c,

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² представляет собой фенил, замещенный в положении мета заместителем, выбранным из (CH₂)_nC(O)OR^a и (CH₂)_nC(O)NR^bR^c; и необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкинила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R¹ заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² представляет собой фенил, замещенный в положении мета заместителем, выбранным из C(O)OH, C(O)NH₂, C(O)OC₁₋₆алкила, C(O)NHC₁₋₆алкила и C(O)N(C₁₋₆алкил)₂; и необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, гидроксила, C₁₋₆алокси, CN, C₁₋₆алкила и C₁₋₆галоалкила.

В некоторых примерах осуществления соединений по формуле I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² представляет собой фенил, замещенный на (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, где R^a представляет собой C₁₋₆алкил или замещенный по 3-8 положению гетероциклоалкил, каждый необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, окси, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила; и необязательно замещенных на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆ алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R^2 представляет собой фенил, замещенный на $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, где R^a выбирается из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-ОН и C_{1-6} алкил- NH_2 , каждый необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, оксо, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ 3-8-членного гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, и $(CH_2)_n$ 5-10-членного гетероарила; и необязательно замещенных на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^cNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ замещенного по 3-8 положению гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ замещенного по 5-10 положению гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ 3-8-членного гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o) R^2 представляет собой 3-бензамид, N-метил-3-бензамид, N,N-диметил-3-бензамид, 4-фтор-3-бензамид, N-метил-4-фтор-3-бензамид, N,N-диметил-4-фтор-3-бензамид, 3-бензойную кислоту, метил-3-бензоат, 4-фтор-3-бензойную кислоту и метил-4-фтор-3-бензоат.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ замещенного по 3-8 положению гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ замещенного по 5-10 положению гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ 3-8-членного гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R^2 выбирается из пиридила, пиримидила, пирозина, пиридазила, триазила, фуранила, пирролила, тифенила, тиазолила, изотиазолила, тиадизолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, триазиолила и тетразолила, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3 или 4 заместителя, выбранных из галогена, CN, оксо, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nOC(O)R^a$, $(CH_2)_nOC(O)OR^a$, $(CH_2)_nOC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(S)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dS(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nNR^dSO_2NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(S)R^a$, $(CH_2)_nC(S)OR^a$, $(CH_2)_nC(S)NR^bR^c$, $(CH_2)_nC(NR^c)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSR^a$, $(CH_2)_nS(O)R^a$, $(CH_2)_nSO_2R^a$, $(CH_2)_nSO_2NR^bR^c$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ 3-8-членного гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $(CH_2)_nC_{3-8}$ циклоалкила, $(CH_2)_n$ 3-8-членного гетероциклоалкила, $(CH_2)_n$ фенила, $(CH_2)_n$ нафтила и $(CH_2)_n$ 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R^2 выбирается из пиридила, пиримидила, пирозина, пиридазила, триазила, фуранила, пирролила, тифенила, тиазолила, изотиазолила, тиадизолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, триазиолила и тетразолила, каждый необязательно замещенный заместителем, выбранным из $(CH_2)_nC(O)OR^a$ и $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$; и необязательно замещенный на 1, 2 или 3 дополнительных заместителя, выбранных из галогена, CN, оксо, $(CH_2)_nOR^a$,

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из пиридила, пиримидила, пиразола, пиридазила и триазила, каждый необязательно замещенный на (CH₂)_nC(O)NR^bR^c.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из пиридила, пиримидила, пиразида, пиридазила и триазила, каждый необязательно замещенный на (CH₂)_nC(O)NH₂.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из пиридила, пиримидила, пирразола, пиридазила, триазила, фуранила, пирролила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила,

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из пиридила, пиримидила, пиразола, пиридазола и триазола, каждый необязательно замещенный на (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, где R^a выбирается из C₁-алкила, C₁-алкил-ОН и C₁-алкил-NH₂, каждый необязательно замещенный на 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁-алкила, C₁-галоалкила, C₂-алкенила, C₂-алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈ циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из фурила, пирролила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, триазолила и тетразолила, каждый необязательно замещенный на (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, где R^a выбирается из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкил-ОН и C₁₋₆алкил-NH₂, каждый необязательно замещенный на 1, 2 или 3 заместителя, выбранных из галогена, CN, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^d

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из 1H-индазол-6-ила, 1H-индазол-5-ила, 1H-индазол-4-ила, 3-амино(1H-индазол-5-ил)а, 3-амино(1H-индазол-ил)а, 3-амино(1H-индазол-7-ил)а, 1-метил(1H-индазол-6-ил)а, 3-метил(1H-индазол-6-ил)а, 3-амино-1-метил(1H-индазол-5-ил)а, 3-циано(1H-индазол-5-ил)а, 3-карбоксамид(1H-индазол-5-ил)а, 3-карбоксамидин(1H-индазол-5-ил)а, 3-винил(1H-индазол-5-ил), 3-этил(1H-индазол-5-ил), 3-ацетамид(1H-индазол-5-ил)а, 3-метилсульфониламин(1H-индазол-5-ил)а, 3-метоксикарбоксамид(1H-индазол-5-ил)а, 3-метиламино(1H-индазол-5-ил)а, 3-диметинамино(1H-индазол-5-ил)а, 3-этиламино(1H-индазол-5-ил)а, 3-[(метилэтил)амино](1H-индазол-5-ил)а, 3-(2-гидроксиэтил)амино(1H-индазол-5-ил)а, 3-[(метилэтил)амино](1H-индазол-5-ил)а, 6-бензимидазол-5-ила, 6-(2-метилбензимидазол-5-ил)а, 2-аминобензимидазол-5-ила, 2-гидроксibenзимидазол-5-ила, 2-ацетамидбензимидазол-5-ила, 3-аминобензо[3,4-d]изоксазол-5-ила, 3-аминобензо[d]изоксазол-6-ила, 3-аминобензо[d]изоксазол-7-ила, 2-метилбензоксазол-5-ила и 2-метилбензоксазол-6-ила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R² выбирается из азидиринила, азетидинила, пирролидинила, пиперидинила, пиперазипила и морфолинила, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, (CH₂)_nOR^a, (CH₂)_nOC(O)R^a, (CH₂)_nOC(O)OR^a, (CH₂)_nOC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)R^a, (CH₂)_nNR^dC(O)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(O)C(O)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(S)R^a, (CH₂)_nNR^dC(S)OR^a, (CH₂)_nNR^dC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nNR^dS(O)R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂R^a, (CH₂)_nNR^dSO₂NR^bR^c, (CH₂)_nC(O)R^a, (CH₂)_nC(O)OR^a, (CH₂)_nC(O)NR^bR^c, (CH₂)_nC(S)R^a, (CH₂)_nC(S)OR^a, (CH₂)_nC(S)NR^bR^c, (CH₂)_nC(NR^e)NR^bR^c, (CH₂)_nSR^a, (CH₂)_nS(O)R^a, (CH₂)_nSO₂R^a, (CH₂)_nSO₂NR^bR^c, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила, где каждая из групп C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, (CH₂)_nC₃₋₈циклоалкила, (CH₂)_n 3-8-членного гетероциклоалкила, (CH₂)_n фенила, (CH₂)_n нафтила и (CH₂)_n 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI,

VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), R^2 представляет собой NR^bR^c , где один из R^b и R^c представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой $-C(O)-$, а R^2 представляет собой NR^bR^c , где R^b и R^c являются такими, как здесь определено.

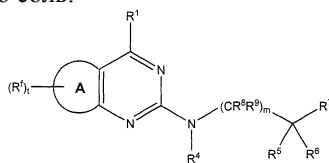
В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой $-C(O)-$, а R^2 представляет собой NR^bR^c , где один из R^b и R^c представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой $-(CH_2)_p-$, а R^2 представляет собой NR^bR^c , где R^b и R^c являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a) или XI(b), X представляет собой $-(CH_2)_p-$, а R^2 представляет собой NR^bR^c , где один из R^b и R^c представляет собой водород, а другой представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления, X, R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и необязательно содержащее один или более двойных связей, и необязательно замещенное на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединение представляет собой соединение формулы XIII, или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула XIII

где A представляет собой 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее один или более гетероатомов, выбранных из кислорода, азота или серы, и необязательно содержащее одну или более двойных связей; t представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; а R^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^f и m являются такими, как здесь определено.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XIII, кольцо A совместно с кольцом пиримидина, к которому оно присоединено, образует группу, выбранную из хиназолина, пиридо[2,3-d]пиримидина, пиридо[3,4-d]пиримидина, пиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[3,2-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидрохиназолина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,2-d]пиримидина, тиено[3,2-d]пиримидина, тиазоло[4,5-d]пиримидина, 5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина, 7Н-пурина, тиено[2,3-d]пиримидина, тиазоло[5,4-d]пиримидина, 7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, 9Н-пурина, 1Н-пирразоло[4,3-d]пиримидина, 1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидина, 1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидина, 3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидина, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,3-d]пиримидина, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-d]пиримидина, 6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,2-d]пиримидина и 6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы XIII, кольцо A совместно с кольцом пиримидина, к которому оно присоединено, образует группу, выбранную из хиназолина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина, 5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина, 1Н-пирразоло[3,4-d]пиримидина, тиено[2,3-d]пиримидина и тиазоло[5,4-d]пиримидина, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R^1 выбирается из водорода, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, $C(O)OR^a$, $C(O)NR^bR^c$, OR^a , NR^bR^c , C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R^1 выбирается из водорода, галогена, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, гидроксила, C_{1-6} алкокси, NH_2 , NHC_{1-6} алкила и $N(C_{1-6}алкил)_2$.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R^1 выбирается из водорода, галогена,

CN, CF₃ и метила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R¹ представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R³ выбирается из водорода, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆галоалкила, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c, OR^a, NR^bR^c, C₆₋₁₀арила и 5-10-членного гетероарила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R³ выбирается из водорода, галогена, CN, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆галоалкила, гидроксила, C₁₋₆алкокси, NH₂, NHC₁₋₆алкила и N(C₁₋₆алкил)₂.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n) или XII(o), R³ выбирается из водорода, галогена, CN, CF₃ и метила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), R³ представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), каждый из R¹ и R³ представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R⁴ выбирается из водорода, C₁₋₆алкила, C₁₋₆галоалкила, C(O)OR^a, C(O)NR^bR^c и SCbR^a.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o) или XIII, R представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, II, III, IV(a), IV(b), V(a), V(b), VI, VII(a), VII(b), VIII(a), VIII(b), IX, X(a), X(b), XI(a), XI(b), XII(a), XII(b), XII(c), XII(d), XII(e), XII(f), XII(g), XII(h), XII(i), XII(j), XII(k), XII(l), XII(m), XII(n), XII(o), каждый из R¹ и R³ и R⁴ представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) или XIII, каждый из R⁸ и R⁹, в каждом случае, независимо выбирается из водорода, галогена и C₁₋₆алкила.

В некоторых примерах осуществления соединений формулы I, III, IV(b), V(b), VI, VII(b), VIII(b), IX, X(b), XI(b), XII(a), XII(c), XII(e), XII(f), XII(h), XII(j), XII(k), XII(m), XII(o) или XIII, каждый из R⁸ и R⁹, в каждом случае, представляет собой водород.

В некоторых примерах осуществления соединения выбирается из соединений в табл. 2 или их фармацевтически приемлемой соли.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, модулируют сокращение скелетного саркомера. В частности, эти соединения модулируют тропониновый комплекс саркомера быстрой скелетной мышцы посредством одного или более быстрого скелетного миозина, актина, тропомиозина, тропонина С, тропонина I и тропонина Т, и их фрагментов и изоформ. Как используется в этом контексте, "модулирует" означает или увеличение, или уменьшение возбуждения. В некоторых случаях соединения, описанные и/или раскрытые здесь, потенцируют (то есть, повышают возбуждение) одного или более быстрого скелетного миозина, актина, тропомиозина, тропонина С, тропонина I и тропонина Т, и их фрагментов и изоформ. В других случаях соединения, описанные и/или раскрытые здесь, ингибируют (то есть, уменьшают возбуждение) одного или более быстрого скелетного миозина, актина, тропомиозина, тропонина С, тропонина I и тропонина Т, и их фрагментов и изоформ.

Как в доклинических, так и в клинических ситуациях было показано, что возбудители быстрого скелетного тропонинового комплекса усиливают отклик быстрой скелетной мышцы на стимуляцию нерва, что приводит к увеличению развития мышечной силы при субмаксимальном возбуждении мышцы (см., например, Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force in vitro and in situ" ("Быстрый скелетный тропониновый возбудитель, CK-2017357, увеличивает силу скелетной мышцы in vitro и in situ"), 2009 Experimental Biology Conference, New Orleans, LA, April 2009). Было показано, что возбудители быстрого скелетного тропонинового комплекса увеличивают чувствительность к кальцию покрытых кожей волокон скелетной мышцы, а в мышце в живом организме - к частоте стимуляции, что в каждом случае приводит к увеличению развития мышечной силы при субмаксимальном возбуждении мышцы. Такие возбудители, как также было показано, снижают мышечную усталость и/или повышают полное время до усталости в состояниях нормального и низкого окисления (см.,

например, Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue in vitro and in situ" ("Быстрый скелетный тропониновый возбудитель, CK-2017357, увеличивает силу скелетной мышцы и снижает усталость мышцы in vitro и in situ"), 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an in situ Model of Vascular Insufficiency" ("Быстрый скелетный тропониновый возбудитель, CK-2017357, снижает усталость мышцы в модели сосудистой недостаточности in situ"), Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010). Увеличение мышечной силы в ответ на входной сигнал на нерве было также продемонстрировано на здоровых добровольцах (см., например, Hansen et al., "CK-2017357, a Novel Activator of Fast Skeletal Muscle, Increases Isometric Force Evoked by Electrical Stimulation of the Anterior Tibialis Muscle in Healthy Male Subjects" ("CK-2017357, новый возбудитель быстрой скелетной мышцы увеличивает изометрическую силу, вызванную электрической стимуляцией мышцы Anterior Tibialis в здоровых мужских субъектах"), Society for Neuroscience 40th Annual Meeting: Neuroscience 2010, November 2010). Работа с дополнительными предклиническими моделями мышечной функции наводит на мысль, что возбудители быстрого скелетного тропонинового комплекса также приводят к увеличению мощности и/или выносливости мышцы. Эти фармакологические свойства приводят к выводу, что такой механизм возбуждения мог бы иметь применение, например, в состояниях, когда ухудшена нервно-мышечная функция.

Предлагаются способы повышения эффективности быстрой скелетной мышцы пациента, который в этом нуждается, состоящие в назначении упомянутому пациенту эффективного количества соединения или композиции, описанных и/или раскрытых здесь, которые избирательно присоединяют тропониновый комплекс волокна быстрой скелетной мышцы или саркомера. В некоторых примерах осуществления соединения, раскрытое и/или описанное здесь, возбуждает волокна или саркомеры быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления назначение соединения, раскрытого и/или описанного здесь, приводит к повышению выходной мощности быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления назначение соединения, раскрытого и/или описанного здесь, приводит к более высокой чувствительности волокон или саркомеров быстрой скелетной мышцы к ионам кальция, по сравнению с волокнами или саркомерами быстрой скелетной мышцы, не леченых этим соединением. В некоторых примерах осуществления назначение соединения, раскрытого и/или описанного здесь, приводит к снижению концентрации ионов кальция, приводящего к присоединению миозина быстрой скелетной мышцы к актину. В некоторых примерах осуществления назначение соединения, раскрытого и/или описанного здесь, приводит к тому, что волокно быстрой скелетной мышцы генерирует силу в более высокой степени на субмаксимальных уровнях возбуждения мышцы.

Также предлагается способ сенсibilизации волокна быстрой скелетной мышцы для продуцирования силы в ответ на снижение концентрации ионов кальция, состоящий в контактировании волокна быстрой скелетной мышцы с соединением или композицией, описанными и/или раскрытыми здесь, которые селективно присоединяются к тропониновым комплексам в саркомере быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления контактирование волокна быстрой скелетной мышцы с соединением приводит к возбуждению волокна быстрой скелетной мышцы при более низкой концентрации ионов кальция, чем в не леченом волокне быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления контактирование волокна быстрой скелетной мышцы с соединением приводит к продуцированию повышенной силы при более низкой концентрации ионов кальция по сравнению с не леченым волокном быстрой скелетной мышцы.

Также предлагается способ увеличения времени до усталости быстрой скелетной мышцы у пациента, который в этом нуждается, состоящий в контактировании волокон быстрой скелетной мышцы с соединением или композицией, описанными и/или раскрытыми здесь, которые селективно присоединяются к тропониновым комплексам волокон быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления соединение присоединяется для образования ионных комплексов лиганд-тропонин-кальций, которые возбуждают волокна быстрой скелетной мышцы. В некоторых примерах осуществления образование комплексов и/или возбуждение волокон быстрой скелетной мышцы приводит к увеличенной силе и/или повышенному времени до усталости по сравнению с не лечеными волокнами быстрой скелетной мышцы, контактирующими с аналогичной концентрацией ионов кальция.

Соединения и фармацевтические композиции, описанные и/или раскрытые здесь, обладают способностью модуляции сокращения быстрого скелетного саркомера in vivo, и могут иметь применение при заболеваниях как человека, так и животного. Модуляция была бы желательна в ряде состояний или заболеваний, включая, но не ограничиваясь этим, 1) нервно-мышечные расстройства, такие как латеральный амиотрофический склероз (ЛАС), спинальная мышечная атрофия (СМА), периферические невропатии и миастения гравис; 2) расстройства произвольно сокращающейся мышцы, включая мышечные дистрофии, миопатии и состояния истощения мышцы, такие как саркопения и синдромы кахексии (например, синдромы кахексии, вызванные такими заболеваниями, как рак, сердечная недостаточность, хроническая обструкционная болезнь легких (ХОБЛ) и хроническое почечное заболевание/диализ), и дефициты, относящиеся к реабилитации, такие как дефициты, связанные с восстановлением после хирургической операции (например, постхирургическая мышечная слабость), длительным постельным режимом или реабили-

литацией после инсульта; 3) расстройства центральной нервной системы (ЦНС), в которых отчетливыми симптомами являются слабость, атрофия и усталость мышцы, такие как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, инсульт и поражение спинного мозга; и 4) мышечные симптомы, происходящие из систематических расстройств, включая заболевание периферической сосудистой системы (ЗПСС) или заболевание периферических артерий (ЗПА) (например, перемежающаяся хромота), метаболический синдром, синдром хронической усталости, ожирение и слабость из-за престарелого возраста.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения нервно-мышечных заболеваний, то есть, заболеваний, которые действуют на любую часть единицы нерв-мышца. Нервно-мышечные заболевания включают, например, 1) заболевания двигательной единицы, включая, но не ограничиваясь этим, латеральный амиотрофический склероз (ЛАК), включающий варианты бульбарного и первичного латерального склероза (ПЛС); типы 1-4 спинальной мышечной атрофии; синдром Кеннеди; постполиомиелитный синдром; двигательные невропатии, включая, например, полиневропатию критических состояний; многоочаговую двигательную невропатию с проводниковой анестезией; болезнь Шарко-Мари-Тута и другие наследственные двигательные и сенсорные невропатии; и болезнь Гийена-Барре, 2) расстройства нервно-мышечного соединения, включая миастению гравис, миастенический синдром Ламберта-Итона, и пролонгированную нервно-мышечную блокаду, обусловленную лекарствами или токсинами; и 3) периферические невропатии, такие как острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, диабетическая невропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия, травматические поражения периферического нерва, невропатия лепры, васкулитическая невропатия, дерматомиозит/полимиозит и невропатия наследственной атаксии Фридрейха.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения расстройств произвольно сокращающейся мышцы. Расстройства произвольно сокращающейся мышцы включают 1) мышечные дистрофии (включая, например, дистрофии Дюшена, Беккера, конечнотазовую мышечную дистрофию, плече-лопаточно-лицевую миопатию, дистрофию тазового пояса, дистрофию Эмери-Дрейфуса, офтальмофарингеальную и врожденную мышечную дистрофию); и 2) миопатии, такие как немалиновая миопатия, миопатия с поражением сердцевин мышечных волокон, врожденные миопатии, митохондриальные миопатии, острая миопатия, воспалительные миопатии (такая как дерматомиозит/полимиозит и миозит клеточных включений), эндокринные миопатии (такая как миопатия, связанная с гипер- или гипотиреозом), синдром или болезнь Кушинга или Аддисона и расстройства гипофиза, метаболические миопатии (такие как гликогеновые болезни, например, гликогеноз V типа, болезнь Помпе и т.д.), миопатия, обусловленная лекарственными средствами (статины, антаретровирусные лекарства, стероидная миопатия), рестриктивная болезнь легких, саркоидоз, синдром Шварц-Джампела, фокальные мышечные атрофии и периферические миопатии.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения латерального амиотрофического склероза (ЛАК). ЛАК является заболеванием, которое обычно возникает на поздней стадии жизни (возраст 50+) и имеет быстрое развитие от начальной слабости конечностей до паралича и смерти. Обычная ожидаемая продолжительность жизни после диагноза составляет 3-5 лет. Причина заболевания большинства пациентов с ЛАК неизвестна (именуется как спонтанная форма), хотя небольшая доля пациентов имеет наследственную (семейную) форму заболевания. Это состояние приводит к прогрессивной смерти двигательных нейронов из-за причин, которые не ясны. Выживающие двигательные единицы пытаются компенсировать умирающие единицы иннервацией большего числа волокон (называемой прорастание), но это может только частично скорректировать мышечную функцию, поскольку мышцы впоследствии более подвержены проблемам координации и усталости. В конечном счете, выжившие двигательные нейроны умирают, что приводит к полному параличу пораженной мышцы. Это заболевание обычно фатально из-за конечной потери иннервации с диафрагмой, приводящей к дыхательной недостаточности. Современные возможные варианты лечения ЛАК являются ограниченными.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА). СМА является генетическим расстройством, которое возникает из-за мутации белка, SMN1, который, как доказано, требуется для выживания и жизнеспособности двигательных нейронов. Это заболевание обычно более всего проявляется у детей, где большинство пациентов обычно доживает только до возраста 11-12 лет. В настоящее время не существует общедоступного лечения СМА.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения миастении гравис. Миастения гравис является хроническим аутоиммунным нервно-мышечным заболеванием, когда организм продуцирует антитела, которые блокируют, изменяют или уничтожают белки, участвующие в передаче сигналов на нервно-мышечное соединение, предотвращая тем самым возникновение сокращения мышцы. Эти белки содержат никотиновый ацетилхолиновый рецептор (АХР) или, что менее часто, мышечно-специфичную тирозин киназу, (MuSK), участвующую в кластеризации АХР (см., например, Drachman, N. Eng. J. of Med., 330:1797-1810, 1994). Это заболевание характеризуется вариацией степеней слабости скелетных (произвольно сокращающихся) мышц тела. Признаком миастении гра-

вис является мышечная слабость, которая возрастает в течение периодов деятельности, и уменьшается после периодов отдыха. Хотя миастения гравис может оказывать действие на любую произвольно сокращающуюся мышцу, определенные мышцы, такие как мышцы, которые управляют движением глаз и век, выражением лица, жеванием, разговором, и глотанием, часто, но не всегда поражаются этим заболеванием. Также могут быть поражены мышцы, которые управляют дыханием и движениями шеи и конечностей. В большинстве случаев первым заметным симптомом является слабость мышц глаз. В других случаях первым признаком может быть трудность в глотании и смазанная речь. Степень мышечной слабости, являющейся следствием миастении гравис, значительно различается для различных пациентов, находясь в диапазоне от локализованной формы, ограниченной мышцами глаз (глазная миастения), до тяжелой, или общей формы, в которой поражены многие мышцы, иногда включая и те мышцы, которые управляют дыханием. Симптомы, которые изменяются по типу и тяжести, могут содержать опущение одного или обоих век (птоз), размытое или двойное изображение (диплопия) из-за слабости мышц, которые управляют движениями глаз, неустойчивая или ватная походка, слабость в плечах, руках, пальцах, ногах и шее, изменение выражения лица, трудность в глотании и в сокращении грудной клетки и нарушенная речь (дизартрия). Общая слабость развивается приблизительно у 85% пациентов.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения саркопении, например саркопении, связанной со старением или заболеванием (например, инфицирование ВИЧ). Саркопения характеризуется потерей массы, качества и силы скелетных мышц. Клинически, уменьшение массы ткани скелетных мышц (мышечная атрофия) вносит свой вклад в слабость престарелых индивидов. У лиц мужского пола мышечная масса уменьшается на одну треть между возрастом от 50 до 80 лет. У престарелых людей длительная госпитализация может вызывать дальнейшую недогрузочную атрофию, приводящую к потенциальной потере способности независимого проживания и к каскаду физического ухудшения здоровья. Более того, процесс физического старения значительно влияет на сложение тела, включая существенные снижения массы худого тела и увеличения срединного ожирения. Изменения во всеобщем ожирении и распределении жира представляются важными факторами во многих обычных, обусловленных возрастом заболеваниях, таких как гипертензия, глюкозная непереносимость и диабет, дислипидемия и атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание. Кроме того, возможно, что снижение мышечной массы, связанное с возрастом, и соответственно силы и выносливости, может быть критическим детерминантом функциональной потери, зависимости и нетрудоспособности. Мышечная слабость является также основным фактором предпосылки престарелых лиц к падению и в результате этого - заболеваемости и смертности.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения кахексии. Кахексия является состоянием, часто связанным с раком или другими серьезными заболеваниями или состояниями (например, хроническая обструкционная болезнь легких, сердечная недостаточность, хроническое заболевание почек, почечный диализ), которые характеризуются прогрессивной потерей веса, атрофией и усталостью мышц вследствие делеции жировой ткани и скелетных мышц.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения мышечных дистрофий. Мышечная дистрофия может быть охарактеризована прогрессивной мышечной слабостью, деструкцией и перерождением мышечных волокон и в конечном итоге - замещением мышечных волокон фиброзной и жировой соединительной тканью.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения постхирургической мышечной слабости, которая представляет собой редукцию силы одной или более мышц, следующую за хирургической процедурой. Слабость может быть общей (то есть, слабостью всего тела) или локализованной в определенной области, стороне тела, конечности или мышце.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения посттравматической мышечной слабости, которая представляет собой редукцию силы одной или более мышц, следующую за травматическим эпизодом (например, телесное повреждение). Слабость может быть общей (то есть, слабостью всего тела) или локализованной в определенной области, стороне тела, конечности или мышце.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения слабости и усталости мышцы, создаваемых заболеванием периферической сосудистой системы (ЗПСС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА). Заболевание периферической сосудистой системы является заболеванием или расстройством системы кровообращения вне мозга или сердца. Заболевание периферических артерий (ЗПА), известное также как обтурирующее заболевание периферических артерий (ОЗПА), является формой ЗПА, в которой существует частичная или полная блокада артерии, обычно артерии, ведущей к ноге или руке. ЗПА и/или ЗПСС может возникать, например, в результате атеросклероза, воспалительных процессов, приводящих к стенозу, образования эмбол/тромбов или повреждения кровеносных сосудов в результате заболевания (например, диабета), инфекции или травмы. ЗПСС и/или ЗПА может вызывать острую или хроническую ишемию, обычно нижних конечностей. Симптомы ЗПСС и/или ЗПА включают боль, слабость, онемение или спазмы в мышцах из-за уменьшенного кровяного потока (синдром Шарко), мышечную боль, тупую боль, судорги, онемение или усталость, которые возникают во время физической нагрузки и устраняются коротким периодом отдыха (пе-

ремежающаяся хромота), боль при отдыхе (боль в покое) и потеря биологической ткани (гангрена). Симптомы ЗПСС и/или ЗПА часто возникают в икроножных мышцах, однако симптомы могут также наблюдаться и в других мышцах, таких как бедро или задняя поверхность бедра. Факторами риска ЗПСС и/или ЗПА являются возраст, ожирение, сидячий образ жизни, курение, диабет, высокое кровяное давление и высокий уровень холестерина (например, высокий уровень ЛПНП и/или высокий уровень триглицеридов и/или низкий уровень ЛПВП). Люди, которые имеют коронарное заболевание сердца или в истории болезни имеют сердечный приступ или приступ стенокардии, обычно также имеют повышенную частоту получения ЗПСС и/или ЗПА. Как было показано, возбудители быстрого скелетного тропонинового комплекса снижают мышечную усталость и/или увеличивают полное время до усталости в моделях сосудистой недостаточности *in vitro* и *in situ* (см., например, Russell et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Increases Skeletal Muscle Force and Reduces Muscle Fatigue *in vitro* and *in situ*" ("Возбудитель быстрого скелетного тропонина, CK-2017357, увеличивает силу скелетной мышцы и снижает усталость мышцы *in vitro* и *in situ*"), 5th Cachexia Conference, Barcelona, Spain, December 2009; Hinken et al., "The Fast Skeletal Troponin Activator, CK-2017357, Reduces Muscle Fatigue in an *in situ* Model of Vascular Insufficiency" ("Быстрый возбудитель скелетного тропонина, CK-2017357, снижает усталость мышцы в модели сосудистой недостаточности *in vitro* и *in situ*"), Society for Vascular Medicine's 2010 Annual Meeting: 21st Annual Scientific Sessions, Cleveland, OH, April 2010).

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения симптомов физической слабости, например, слабости, связанной со старением. Физическая слабость характеризуется одним или более симптомов непреднамеренной потери веса, мышечной слабости, медленной скорости ходьбы, утомления и низкой физической активности.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения мышечной слабости и/или усталости вследствие синдрома истощения, который является состоянием, характеризующимся непреднамеренной потерей веса, связанной с хроническим лихорадочным состоянием и диареей. В некоторых случаях пациенты с синдромом истощения теряют в течение одного месяца 10% исходного веса тела.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть использованы для лечения мышечных заболеваний и состояний, обусловленных структурными и/или функциональными аномалиями скелетной мышечной ткани, включая мышечные дистрофии, врожденные мышечные дистрофии, врожденные миопатии, дистальные миопатии, другие миопатии (например, миофибриллярные, вирусные включения), миотонические синдромы, заболевания мышечных ионных каналов, злокачественные гипертермии, метаболические миопатии, врожденные миастенические синдромы, саркопению, мышечную атрофию и кахексию.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут также быть использованы для лечения заболеваний и состояний, обусловленных мышечной дисфункцией, возникающей из нейронной дисфункции или передачи, включая латеральный амиотрофический склероз, спинальные мышечные атрофии, наследственные атаксии, наследственные двигательные и сенсорные невропатии, наследственную параплегию, паралич, рассеянный склероз, травмы мозга с двигательными недостаточностями, травмы спинного мозга, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона с двигательными недостаточностями, миастению гравис и синдром Ламберта-Итона.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут также быть использованы для лечения заболеваний и состояний, обусловленных дисфункцией ЦНС, спинного мозга или мышцы, возникающей из-за эндокринной и/или метаболической дисрегуляции, включая синдром Шарко, вторичный к заболеванию периферических артерий, из-за гипотиреоза, гипер- и гипопаратиреоза, диабета, дисфункции надпочечной железы, дисфункции гипоталамуса и кислотно/основных разбалансов.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть назначены по отдельности или в комбинации с другими терапиями и/или терапевтическими веществами, полезными в лечении упомянутых выше расстройств.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть скомплексированы с одной или несколькими другими терапиями для лечения ЛАК. Примеры подходящих терапий включают рилузол, баклофен, диазепам, тригексифенидил и амитриптилин. В некоторых примерах осуществления соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, комплексируются с рилузолом для лечения пациентов, страдающих от ЛАК.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть скомплексированы с одной или несколькими другими терапиями для лечения миастении гравис. Примеры подходящих терапий включают назначение препаратов антихолинэстеразы (например, неостигмин, пиридостигмин), которые помогают улучшить нервно-мышечную передачу и повысить мышечную силу; назначение иммуносупрессивных лекарственных средств (например, преднизон, циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил), которые улучшают мышечную силу подавлением продуцирования патологических антител; тимоэктомию (то есть, хирургическое удаление тимуса, который часто является аномальным у пациентов с миастенией); плазмаферез; и внутривенный иммуноглобулин.

Соединения и композиции, описанные и/или раскрытые здесь, могут быть скомбинированы с одной

или более терапий для лечения ЗПСС или ЗПА (например, синдрома Шарко). Лечение ЗПСС и ЗПА в общем случае направлено на увеличение потока артериальной крови таким способом, как прекращение курения, управление давлением крови, управление сахарным диабетом и физическими упражнениями. Лечение может включать также назначение лекарственных средств, таких как лекарственные средства, помогающие увеличить проходимое пешком расстояние (например, цилостазол, пентоксифиллин), анти-тромбоцитных препаратов (например, аспирин, тиклопидин, клопидогрел), антикоагулянтов (например, гепарин, гепарин с низким молекулярным весом, варфарин, эноксапарин), тромболитиков, гипотензивных препаратов (например, мочегонные средства, Апф-ингибиторы (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента), блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, антагонисты рецептора ангиотензина II) и препаратов, снижающих уровень холестерина (например, статины). Для некоторых пациентов может быть необходима ангиопластика, стентирование или хирургическая операция (например, шунтирование или операция по удалению атеросклеротических бляшек).

Подходящие терапевтические средства включают, например, средства от ожирения, средства от саркопении, средства от синдрома истощения, средства от слабости, средства от кахексии, средства от мышечных спазмов, средства от постхирургической и посттравматической мышечной слабости и средства от нервно-мышечных заболеваний.

Подходящие дополнительные терапевтические средства включают, например, орлистат, сибрамин, диэтилпропион, фентермин, бензафентамин, фендиметразин, эстроген, эстрадиол, левоноргестрел, норэтиндрона ацетат, эстрадиола валерат, этинила эстрадиол, норгестимат, сопряженные эстрогены, этерифицированные эстрогены, медроксипрогестерона ацетат, тестостерон, инсулин-производный фактор роста, гормон роста человека, рилузол, каннабидиол, преднизон, альбутерол, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства и ботулотоксин.

Другие подходящие терапевтические средства включают ТРГ, диэтилстибестерол, теофиллин, энкефалины, простагландины серий Е, соединения, раскрытые в Патенте США № 3,239,345 (например, зеранол), соединения, раскрытые в Патенте США № 4,036,979 (например, салбенекс), пептиды, раскрытые в Патенте США № 4,411,890, стимуляторы гормона роста, такие как GHRP-6, GHRP-1 (раскрытые в Патенте США № 4,411,890 и публикациях WO 89/07110 и WO 89/07111), GHRP-2 (раскрытый в WO 93/04081), NN703 (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), МК-677 (Merck), CP424391 (Pfizer) и В-НТ920, рилизинг-фактор гормона роста и его аналоги, гормон роста и его аналоги и соматомедины, включая IGF-1 и IGF-2, агонисты альфа-адренергетика, такие как агонисты клонидина или серотонина 5-НТ_D, такие как суматриптан, средства, которые ингибируют соматостатин или его высвобождение, такие как физостигмин, пиридостигмин, гормон околощитовидной железы, РТН(1-34), и бисфосфонаты, такие как МК-217 (алендронат).

Еще другие подходящие терапевтические средства включают эстроген, тестостерон, селективные модуляторы эстрогенного рецептора, такие как тамоксифен или ралоксифен, другие модуляторы андрогенного рецептора, такие, как раскрытые в Edwards, J. P. et al., Bio. Med. Chem. Let., 9, 1003-1008 (1999) и Hamann, L. G. et al., J. Med. Chem., 42, 210-212 (1999), и агонисты рецептора прогестерона ("API"), такие как левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат (МПА).

Другие подходящие терапевтические средства включают анаболические средства, такие как селективные модуляторы андрогенных рецепторов (СМАР); антагонисты пути метаболизма активированных рецепторов, такие как антитела антимиостатина или растворимые активированные рецепторы-приманки, включая ACE-031 (Acceleron Pharmaceuticals, антагонист растворимых активированных рецепторов типа IIВ), MYO-027/PFE-3446879 (Wyeth/Pfizer, миостатиновый ингибитор антител), AMG-745 (Amgen, миостатиновый ингибитор пептидного тела), и рецептор-приманка ActRIIB (см. Zhou et al., Cell, 142, 531-543, August 20, 2010); и анаболические стероиды.

Еще другие подходящие терапевтические средства включают ингибиторы аР2, такие как те, которые раскрыты в Патенте США № 6,548,529, гамма антагонисты PPAR, дельта агонисты PPAR, адренергические агонисты бета 3, такие как AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck), или CP331648 (Pfizer), другие агонисты бета 3, как раскрыто в Патентах США №№ 5,541,204, 5,770,615, 5,491,134, 5,776,983 и 5,488,064, ингибитор липазы, такой как орлистат или ATL-962 (Ализим), ингибитор обратного захвата серотонина (и дофамина), такой как сибутрамин, топирамат (Johnson & Johnson) или аксокин (Regeneron), препараты тиреоидных рецепторов типа бета, такой как лиганд тиреоидного рецептора, как раскрыто в WO 97/21993, WO 99/00353 и GB98/284425, и аноректические средства, такие как дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин или мазиндол.

Еще другие подходящие терапевтические средства включают терапии ВИЧ и СПИДа, такие как индинавира сульфат, саквинавир, саквинавира мезилат, ритонавир, ламивудин, зидовудин, комбинации ламивудин/зидовудин, залцитабин, диданозин, ставудин и мегестрола ацетат.

Еще другие подходящие терапевтические средства включают антирезорбтивные средства, заместительные гормональные терапии, аналоги витамина D, атомарный кальций и кальциевые добавки, ингибиторы катепсина К, ингибиторы ММП (Матриксные металлопротеиназы), антагонисты рецептора витронектина, антагонисты Src SH.sub.2, ингибиторы вакуолярной H⁺-АТФ-азы, иприфлавон, фторид, Тиболон, простаноиды, ингибиторы 17-бета гидроксистероида дегидрогеназы и ингибиторы киназы Src.

Упомянутые выше терапевтические средства при использовании в комбинации с соединениями и композициями, раскрытыми и/или описанными здесь, могут быть использованы, например, в количествах, указанных в Настольном Справочнике Врача (НСВ), или иным способом, определенным одним из средних специалистов в этой области.

Соединения и композиции, раскрытые и/или описанные здесь, назначаются в терапевтически эффективной дозировке, например, в дозировке, которая достаточна для обеспечения лечения при этом состоянии заболевания. Хотя для химических веществ, описанных здесь, уровни дозировки для человека еще не оптимизированы, в общем случае ежедневная доза находится в диапазоне приблизительно от 0.05 до 100 мг/кг веса тела; в некоторых примерах осуществления - от приблизительно 0.10 до 10.0 мг/кг веса тела, а в некоторых примерах осуществления - от приблизительно 0.15 до 1.0 мг/кг веса тела. Таким образом, для назначения человеку весом 70 кг, в некоторых примерах осуществления, дозировка была бы в диапазоне приблизительно от 3.5 до 7000 мг в день; в некоторых примерах осуществления - приблизительно от 7.0 до 700.0 мг в день, а в некоторых примерах осуществления - приблизительно от 10.0 до 100.0 мг в день. Количество назначаемого химического вещества будет зависеть, например, от субъекта и состояния излечиваемого заболевания, тяжести протекания болезни, способа и расписания применения и мнения врача, назначившего лекарство. Например, диапазон типичной дозировки для орального применения составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 700 мг в день, а типичная дозировка при внутривенном введении составляет от приблизительно 70 мг до приблизительно 700 мг в день, причем каждая зависит от фармакокинетики соединения.

Назначение соединений и композиций, раскрытых и/или описанных здесь, может проводиться в любой приемлемой форме назначения терапевтических препаратов, включая, но не ограничиваясь этим, назначение оральное, сублингвальное, подкожное, парентеральное, внутривенное, интраназальное, топическое, трансдермальное, интраперитонеальное, внутримышечное, внутрилегочное, вагинальное, ректальное или внутриглазное. В некоторых примерах осуществления, соединение или композиция назначается орально или внутривенно. В некоторых примерах осуществления, соединение или композиция, раскрытая и/или описанная здесь, назначается орально.

Фармацевтически приемлемые композиции включают твердые, полутвердые, жидкие и аэрозольные лекарственные формы, такие как таблетка, капсула, порошок, жидкость, суспензия, свеча и аэрозоль. Соединения, раскрытые и/или описанные здесь, могут также быть назначены в лекарственных формах с пролонгированным действием или контролируемым выходом (например, таблетка с пролонгируемым/контролируемым действием, инъекция веществ замедленного всасывания, в формах осмотического насоса или трансдермальных участков (включая электроперенос) для пролонгированного по времени и/или импульсного назначения с заранее заданной частотой. В некоторых примерах осуществления композиции предоставляются в единичных лекарственных формах, пригодных для однократного назначения точной дозы.

Соединения, раскрытые и/или описанные здесь, могут быть назначены или по отдельности, или в комбинации с одним или более традиционными фармацевтическими носителями или наполнителями (например, маннитол, лактоза, крахмал, магния стеарат, натрия сахарат, тальк, целлюлоза, натрия кросс-кармеллоза, глюкоза, желатин, сахароза, магния карбонат). При желании фармацевтическая композиция может также содержать небольшие количества нетоксичных вспомогательных субстанций, таких как увлажняющие вещества, эмульгирующие вещества, растворители, буферные средства pH и прочее (например, натрия ацетат, натрия цитрат, производные циклодекстрина, сорбитанмонолаурат, триэтанолamina ацетат, триэтанолamina олеат). В общем случае, в зависимости от предписанного режима применения, фармацевтическая композиция будет содержать приблизительно от 0.005% до 95% или приблизительно от 0.5% до 50% по весу соединения, раскрытого и/или описанного здесь. Реальные способы изготовления таких дозированных лекарственных форм известны, или будут очевидны специалистам в этой области; например, см., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

В некоторых примерах осуществления, композиции будут принимать форму пилюль или таблеток и тем самым композиция может содержать, наряду с соединениями, раскрытыми и/или описанными здесь, один или более разбавителей (например, лактоза, сахароза, дикальцийфосфат), смазывающих веществ (например, магния стеарат) и/или связующих веществ (например, крахмал, гуммиарабик, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы). Другие твердые дозированные лекарственные формы включают порошок, микронизированный порошок, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительном масле или триглицеридах), включенные в желатиновую капсулу.

Фармацевтически назначаемые жидкие композиции могут, например, быть приготовлены растворением, диспергированием или суспендированием и пр. соединения, раскрытого и/или описанного здесь, и необязательных фармацевтических добавок в носителе (например, вода, физиологический раствор, водная декстроза, глицерин, гликоли. этанол или подобное) для образования раствора или суспензии. Инъекционные средства могут быть приготовлены в традиционных формах, как жидкие растворы или суспензии, как эмульсии, или в твердых формах, пригодных для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Процентное количество соединения, содержащегося в таких парентеральных компози-

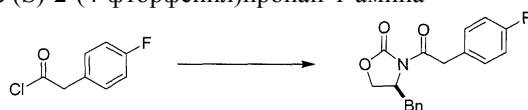
циях, зависит, например, от физической природы соединения, активности соединения и потребностей субъекта. Однако применимы процентные содержания активного ингредиента в растворе от 0.01 до 10%, и они могут быть выше, если композиция является твердым веществом, которое может быть затем разбавлено до другой концентрации. В некоторых примерах осуществления композиция будет содержать в растворе от приблизительно 0.2 до 2% соединения, раскрытого и/или описанного здесь.

Фармацевтические композиции соединений, раскрытых и/или описанных здесь, могут также быть назначены для дыхательного пути в виде аэрозоли или раствора для распылителя, или в виде мелкозернистого порошка для инсуффляции его одного или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза. В таком случае частицы фармацевтической композиции могут иметь в диаметре менее 50 микрон или в некоторых примерах осуществления - менее 10 мкм.

Кроме того, фармацевтические композиции могут включать соединение, раскрытое и/или описанное здесь, и одно или более дополнительных медицинских препаратов, фармацевтических средств, адъювантов и пр. Подходящие медицинские и фармацевтические препараты включают те, что описаны здесь.

Следующие примеры предназначены для более полного описания изобретения, представленного здесь. Следует понимать, что эти примеры никоим образом не служат для ограничения истинного диапазона этого изобретения, а представлены скорее для иллюстративных целей.

Пример 1. Изготовление (S)-2-(4-фторфенил)пропан-1-амина



(S)-4-Бензил-3-(2-(4-фторфенил)ацетил)оксазолидин-2-он. К охлажденному (-78°C) раствору (S)-4-бензилоксазолидин-2-она (10 г, 58 ммоль, 1.0 эквив) в 100 мл ТГФ (тетрагидрофуран) был по каплям прибавлен n-BuLi (40 мл, 1.6 М в гексанах, 64 ммоль, 1.1 эквив). После перемешивания в течение 30 мин был по каплям прибавлен 4-фторфенилацетилхлорид (10 г, 58 ммоль, 1.0 эквив). После дополнительного перемешивания в течение 30 мин реакционная смесь была подогрета до комнатной температуры. Реакция была погашена насыщенным водн. NH₄Cl, экстрагирована дихлорметаном, и промыта соляным раствором. Затем органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован и пропарен in vacuo. Очистка силикагелем (10-20% этилацетат/гексан) предоставила соединение заголовка в виде вязкого масла (14.7 г, 81%).

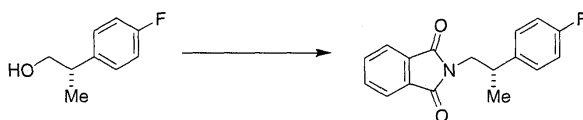


(8S)-4-Бензил-3-((8S)-2-(4-фторфенил)пиропаноил)оксазолидин-2-он.

К раствору (8S)-4-бензил-3-(2-(4-фторфенил)ацетил)оксазолидин-2-она (5.1 г, 16.3 ммоль, 1.0 эквив) в сухом ТГФ (100 мл) при комнатной температуре был при перемешивании прибавлен йодметан (1.0 мл, 16.2 ммоль, 1.0 эквив). Полученная смесь была охлаждена до -78 °C и по каплям при перемешивании был прибавлен NaHMDS (8.15 мл, 2М в ТГФ, 16.3 ммоль, 1.0 эквив). После перемешивания в течение 15 мин при -78°C реакционная смесь была оставлена подогреться до комнатной температуры. Реакция была погашена насыщ. водн. NH₄Cl, и разбавлена этилацетатом. Органический слой был промыт соляным раствором, осушен над Na₂SO₄, профильтрован и пропарен in vacuo. Очистка силикагелевой хроматографией (7-20% этилацетат/гексан) предоставила соединение заголовка (2.6 г, 49%).



(S)-2-(4-Фторфенил)пропан-1-ол. К раствору (S)-4-бензил-3-((S)-2-(4-фторфенил)пропаноил)оксазолидин-2-она (1.8 г, 5.5 ммоль, 1.0 эквив) в ТГФ (18 мл) при комнатной температуре был прибавлен раствор NaBH₄ (1.0 г, 26.4 ммоль, 4.8 эквив) в воде (6.0 мл). Реакционная смесь была перемешана в течение 3 ч при комнатной температуре, а затем погашена осторожным прибавлением 1 М водн. HCl. Реакционная смесь была разбавлена водой и этилацетатом. Слои были разделены, а органический слой был затем промыт соляным раствором, осушен над Na₂SO₄, профильтрован и пропарен in vacuo. Очистка силикагелевой хроматографией (10-75% этилацетат/гексан) предоставила соединение заголовка (0.824 г, 97%).



(S)-2-(2-(4-Фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-дион. К раствору (S)-2-(4-фторфенил)пропан-1-ола (0.82 г, 5.35 ммоль, 1.0 эквив), фталимида (0.82 г, 5.6 ммоль, 1.05 эквив) и трифенилфосфина (2.1 г, 8.03

ммоль, 1.5 эквив) в сухом ТГФ (18 мл) был по каплям прибавлен диэтилазодикарбоксилат (3.6 мл, 15% в толуоле, 8.0 ммоль, 1.5 эквив). Реакционная смесь была перемешана в течение 72 ч, а затем пропарена *in vacuo*. Очистка силикагелевой хроматографией (15 - 25% этилацетат/гексаген) предоставила соединение заголовка (0.9 г, 59%).



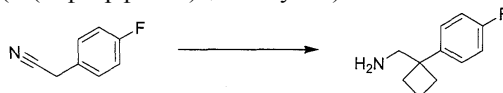
(S)-2-(4-Фторфенил)пропан-1-амин. При перемешивании к раствору (S)-2-(2-(4-фторфенил)пропил)изоиндолин-1,3-диона (900 мг, 3.2 ммоль, 1.0 эквив.) в толуоле (14 мл) при комнатной температуре был прибавлен гидразингидрат (1.4 мл, 45 ммоль, 14 эквив). Полученная смесь была нагрета до 80°C в течение 30 мин, а затем оставлена охлаждаться до комнатной температуры. Полученный раствор был декантирован от твердого вещества в реакционной смеси, а затем твердое вещество было промыто дополнительным толуолом. Совместные органические слои были объединены и пропарены *in vacuo* для получения соединения заголовка (491 мг, 99%), которое использовалось без дополнительной очистки.

Пример 2. Изготовление 2-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-амина



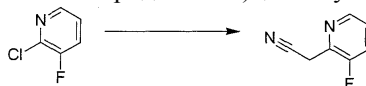
К раствору 4-фторфенилацетонитрила (50 г 370 ммоль, 1.0 эквив) и йодметана (70 мл, 1.1 моль, 3 эквив) в ТГФ (370 мл) был прибавлен натрия *t*-бутилат (124 г, 1.1 моль, 3 эквив) в виде твердого вещества в таких частях, что реакционная смесь не превышала 50°C. Реакционная смесь была перемешана в течение ночи, а затем погашена прибавлением соляного раствора. Смесь была разбавлена этилацетатом и дважды промыта соляным раствором. Органический слой был осушен над Na₂SO₄, профильтрован и пропарен *in vacuo* для получения 2-(4-фторфенил)-2-метилпропанитрила в виде желтого масла (57 г, 94%), которое использовалось без дополнительной очистки на следующем этапе. К раствору нитрила в сухом ТГФ (800 мл) был прибавлен раствор лития алюмогидрида (210 мл, 2 М в эфире, 420 ммоль, 1.2 эквив). После этого смесь была подогрета с обратным холодильником в течение ночи, реакция была охлаждена до комнатной температуры и была выполнена окончательная обработка методом Физера и Физера (300 мкл воды/ммоль, 1.0 мл 3N NaOH/ммоль, 300 мкл воды/ммоль). Фильтрация полученного твердого вещества предоставила соединение заголовка в виде оранжевого масла (57 г, 92%).

Пример 3. Изготовление (1-(4-фторфенил)циклобутил)метанамина



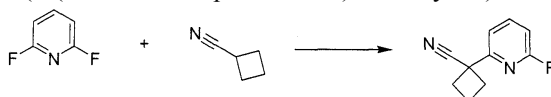
Раствор 4-фторфенилацетонитрила (6.7 г, 75 ммоль, 1.5 эквив), 1,3-дибромпропана (10 мл, 50 ммоль, 1 эквив), KOH (10.2 г, 150 ммоль, 3.0 эквив) и бромида тетрабутиламмония (100 мг) в толуоле (135 мл) был нагрет до 100°C в течение 3 ч. Органический слой был отделен и пропарен до сухости. Силикагелевая хроматография, использующая градиент 0-30% этилацетат/гексаген дала в результате частично очищенный продукт, который был далее очищен дистилляцией Кугельрохра при 200°C для получения 3.76 г (22 ммоль) промежуточного продукта нитрила в виде масла. Остаток был растворен в сухом ТГФ (22 мл) и обработан раствором лития алюмогидрида (27 мл, 2М в эфире, 55 ммоль, 2.5 эквив). Смесь была перемешана при 0°C в течение 2 часов с последующей окончательной обработкой методом Физера и Физера (38 мкл воды/ммоль, 118 мкл 3N NaOH/ммоль, 38 мкл воды/ммоль). Органический слой был пропарен до сухости для получения желаемого продукта (3.6 г, 40% в сумме) в виде желтого масла.

Пример 4. Изготовление (1-(6-метоксипиридин-2-ил)циклобутил)метанамина



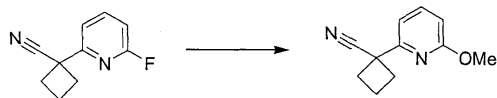
2-(3-Фторпиридин-2-ил)ацетонитрил. К раствору 2-хлор-3-фторпиридина (3.0 г, 23 ммоль, 1.0 эквив) и ацетонитрила (1.3 мл, 25 ммоль, 1.1 эквив) в толуоле (50 мл) при 0°C был прибавлен натрия гексаметилдисилазид (NaHMDS) (2.0 М в ТГФ, 13 мл, 25 ммоль, 1.1 эквив). Полученная смесь была перемешана в течение 2 ч при 0°C, а затем разделена между этилацетатом и водой. Водный слой был экстрагирован этилацетатом, а совместные органические фазы были промыты насыщенным NaCl, осушены над Na₂SO₄ и пропарены *in vacuo* для получения неочищенного желаемого продукта в виде масла, которое использовалось без дополнительной очистки.

Пример 5. Изготовление (1-(6-Метоксипиридин-2-ил)циклобутил)метанамина

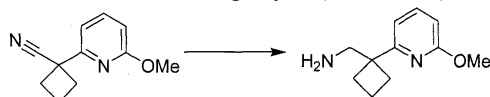


1-(6-Фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил. Проведение той же самой процедуры, что и выше

для 2-(3-фторпиридин-2-ил)ацетонитрила, с 2,6-дифторпиридином (5.0 г, 43 ммоль, 1.0 эквив), циклобутилкарбонитрилом (3.5 г, 43 ммоль, 1.0 эквив) и NaHMDS (2.0 М в ТГФ, 24 мл, 47 ммоль, 1.1 эквив) в толуоле (100 мл) дало желаемый продукт (4.9 г, 64%) в виде бесцветного масла, после чего очищенного над силикагелем, используя 25% этилацетат/гексан в качестве элюэнта.

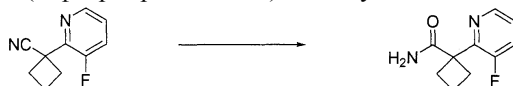


1-(6-Метоксипиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил. К безводному метанолу (6.0 мл) при 0°C под азотом был прибавлен металлический натрий (~1 г) и смесь была перемешана в течение 30 мин. К реакционной смеси был прибавлен 1-(6-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил (1.6 г, 9.1 ммоль), после чего было нагревание до 75°C и перемешивание в течение 45 мин. Раствор был охлажден до комнатной температуры и разделен между водой и этилацетатом. Слои были разделены, водная фаза была экстрагирована этилацетатом, а совместные органические фазы были промыты насыщенным NaCl, осушены над Na₂SO₄ и пропарены *in vacuo*, что дало желаемый продукт (1.7 г, 97%) в виде бесцветного масла.

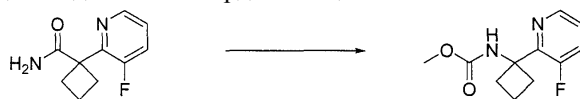


(1-(6-Метоксипиридин-2-ил)циклобутил)метанамин. К перемешанному раствору 1-(6-метоксипиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила (1.7 г, 8.8 ммоль, 1.0 эквив) в ТГФ (20 мл) был прибавлен раствор лития алюмогидрида (1.0 М в ТГФ, 11 мл, 11 ммоль, 1.1 эквив). Смесь была нагрета с обратным холодильником в течение 1.5 ч и оставлена охлаждаться до комнатной температуры. Медленно была прибавлена вода (0.43 мл), после чего прибавлены 0.43 мл 3 М NaOH, а затем три добавки воды по 0.43 мл (окончательная обработка методом Физера и Физера). Полученная смесь была профильтрована через диатомовую землю и промыта ТГФ. Совместные органики были осушены над Na₂SO₄ и пропарены до сухости, что дало желаемый продукт (1.6 г, 97%) в виде вязкого масла.

Пример 6. Изготовление 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанамина



1-(3-Фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид. В круглодонную колбу на 250 мл, содержащую ДМСО (60 мл), был прибавлен 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил (2.96 г, 16.8 ммоль, 1.0 эквив), и смесь была перемешана до гомогенного состояния. Затем был прибавлен калия карбонат (7.0 г, 50.4 ммоль, 3.0 эквив) и реакционная смесь была охлаждена до 0°C, а вслед за этим была добавлена 35% перекись водорода (6.5 мл). Реакция была перемешана при 0°C в течение 30 мин, а затем оставлена нагреваться до комнатной температуры. При этом реакция была разбавлена водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). После переноса на делительную воронку и взбалтывания органический слой был отделен от водного слоя, а затем промыт соляным раствором (3×50 мл). Затем органический слой был осушен над Na₂SO₄, профильтрован и пропарен, что дало неочищенное твердое вещество, которое было очищено силикагелевой хроматографией (10% этилацетат/гексан) для получения 1.92 г (59%) 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида в виде белого твердого вещества.



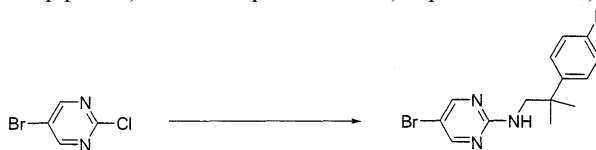
Метил 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутилкарбамат. 1-(3-Фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид (1.92 г, 9.88 ммоль, 1.0 эквив) был растворен в метаноле (20 мл) и была прибавлена калия гидроокись (1.11 г, 19.8 ммоль, 2.0 эквив). Реакционная смесь была дезинтегрирована ультразвуком до гомогенного состояния, после чего был прибавлен йодобензола диацетат (4.77 г, 14.8 ммоль, 1.5 эквив). Реакционная смесь была перемешана в течение 20 мин, а затем разбавлена водой (100 мл) и этилацетатом (125 мл). После переноса на делительную воронку и взбалтывания органический слой был отделен от водного слоя и водный слой был экстрагирован этилацетатом (50 мл). Совместные органические слои были затем осушены над Na₂SO₄, профильтрованы и пропарены, что дало неочищенное масло, которое было очищено силикагелевой хроматографией (40% этилацетат/гексан) для получения 1.47 г (67%) метила 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутилкарбамата в виде белого твердого вещества.



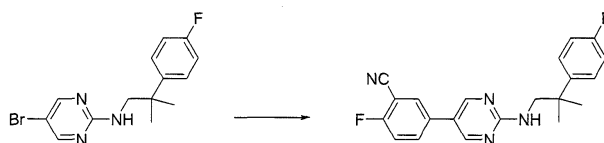
1-(3-Фторпиридин-2-ил)циклобутанамин. В микроволновую реакционную ампулу на 20 мл были прибавлены метил 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутилкарбамат (1.47 г, 6.56 ммоль, 1.0 эквив), этанол (12 мл) и 3N водного натрия гидроокись (7 мл). Реакционная смесь была нагрета в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. Этанол был выпарен при пониженном давлении, а смесь была экстрагиро-

вана этилацетатом (30 мл). Затем этилацетатом (2×30 мл) был экстрагирован водный слой. Органические слои были объединены, осушены над Na_2SO_4 , профильтрованы и пропарены, что дало 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанамин (1.01 г, 93%) в виде желтого масла, которое было использовано на следующем этапе реакции без дополнительной очистки.

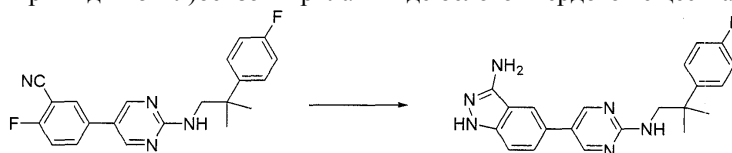
Пример 7. 5-(2-(2-(4-Фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-3-амин



5-Бром-N-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропил)пиримидин-2-амин. В ампулу на 20 драхм были прибавлены 2-хлор-5-бромпиридин (440 мг, 2.3 ммоль, 1.1 эквив), 2-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-амин (350 мг, 2.1 ммоль, 1.0 эквив), ДИПЭА (1.0 мл, 5.7 ммоль, 2.7 эквив) и толуол (5 мл). Ампула была нагрета в масляной бане до 80°C и перемешана в течение 12 ч, пропарена, и очищена силикагелевой колоночной хроматографией (0-30% этилацетат/гексан), что дало 270 мг (40%) 5-бром-N-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропил)пиримидин-2-амин в виде белого твердого вещества.

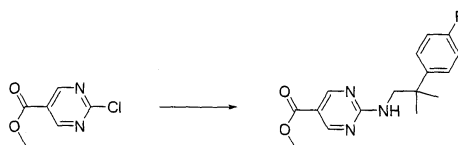


2-Фтор-5-(2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)бензонитрил. В микроволновый реакционный сосуд на 5 мл были прибавлены 5-бром-N-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропил)пиримидин-2-амин (267 мг, 0.8 ммоль, 1.0 эквив), 3-циано-4-фторфенилборная кислота (203 мг, 1.2 ммоль, 1.5 эквив), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})$ (60 мг, 82 мкмоль, 0.1 эквив), калия карбонат (1.2 мл 2N водного раствора, 2.4 ммоль, 3.0 эквив) и диоксан (4 мл). Реакция была нагрета в микроволновом реакторе при 120°C в течение 20 мин. Из реакции был экстрагирован водный слой, а органический слой был непосредственно очищен обращенно-фазовой колоночной хроматографией, что дало 220 мг (73%) 2-фтор-5-(2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)бензонитрила в виде белого твердого вещества.



5-(2-(2-(4-Фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-3-амин. В микроволновый реакционный сосуд на 5 мл были прибавлены 2-фтор-5-(2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)бензонитрил (220 мг, 0.6 ммоль), гидразин (500 мкл) и пропанол (5 мл). Реакция была нагрета до 120°C и перемешана в течение 3 ч. Реакция была пропарена и очищена обращенно-фазовой колоночной хроматографией, что дало 95 мг (42%) 5-(2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-3-амин в виде белого твердого вещества (m/z [M+H] = 377.1).

Пример 8. Изготовление метил 2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-карбоксилата



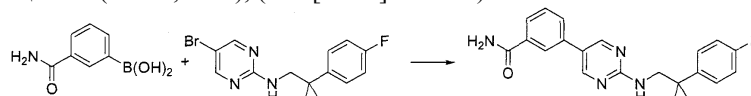
В ампулу на 20 драхм были прибавлены метила 2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (250 мг, 1.4 ммоль, 1.0 эквив), 2-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-амин (468 мг, 2.8 ммоль, 2.0 эквив), ДИПЭА (1.0 мл, 5.6 ммоль, 4.0 эквив) и толуол (5 мл). Ампула была нагрета в масляной бане до 60 °C и перемешана в течение 20 мин, пропарена, и очищена силикагелевой колоночной хроматографией (0-50% этилацетат/гексан), что дало 325 мг (77%) метил 2-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-карбоксилата в виде твердого вещества (m/z [M+H] = 304.1).

Пример 9. Изготовление 3-(2-(2-(4-Фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)бензамида



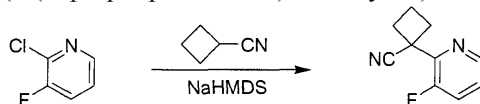
5-Бром-N-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропил)пиримидин-2-амин. К раствору 5-бром-2-фторпиридина (1.0 г, 5.6 ммоль, 1.0 эквив) и 2-(4-фторфенил)-2-метилпропан-1-амин (1.05 г, 6.3 ммоль, 1.1 эквив) в изопропанол (12 мл) в микроволновой ампуле, оснащенной мешалкой, был прибавлен калия карбонат (3.68 г, 11.2 ммоль, 2.0 эквив). Ампула была оснащена микроволновой ампульной крышкой и была на-

грета до 120°C в течение 45 мин. Реакционная смесь была профильтрована для удаления твердого калия карбоната и пропарена *in vacuo*. После того, как остаток был повторно растворен в этилацетате и воде, органический слой был промыт соляным раствором, осушен над натрия сульфатом и пропарен *in vacuo*. Очистка силикагелевой хроматографией (3-5% MeOH/ДХМ) предоставила соединение заголовка в виде желтого твердого вещества (1.15 г, 65%), (m/z [M+H] = 324.2).

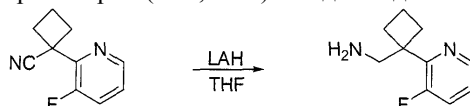


3-(2-(2-(4-Фторфенил)-2-метилпропиламино)пиримидин-5-ил)бензамид. В микроволновую ампулу, оснащенную мешалкой, были прибавлены 5-бром-N-(2-(4-фторфенил)-2-метилпропил)пиримидин-2-амин (75 мг, 0.23 ммоль, 1.0 эквив), 3-(карбоксиамино)фенилборная кислота (25 мг, 0.35 ммоль, 1.5 эквив) и (dppf)PdCl₂ (18 мг, 0.23 ммоль, 1.0 эквив) в виде твердого вещества. Ампула была зафиксирована резиновой септой и продута потоком азота в течение 5 мин. Шприцем были прибавлены барботированный азотом диоксан (1 мл) и водн. 2 N K₂CO₃ (0.5 мл), а резиновая септа была быстро заменена крышкой микроволновой ампулы. После того, как реакционная смесь была нагрета в микроволновом реакторе в течение 30 мин при 125°C, анализ ВЭЖХ-МС показал поглощение арила бромида. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом. Органический слой был однократно промыт насыщ. водн. NaHCO₃ и однократно - соляным раствором. Совместные водные слои были однократно промыты этилацетатом, и совместные органические слои были осушены над натрия сульфата, профильтрованы и пропарены *in vacuo*. Очистка силикагелевой хроматографией (3-10% MeOH/ДХМ) предоставила соединение заголовка в виде светло-желтого твердого вещества (44 мг, 52%), (m/z [M+H] = 365.3).

Пример 10. Изготовление 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамина

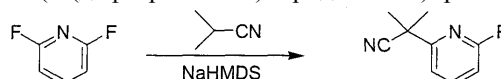


1-(3-Фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил. К раствору 2-хлор-3-фторпиридина (80.0 г, 611 ммоль, 1.0 эквив) и циклобутанкарбонитрила (49.5 г, 611 ммоль, 1.0 эквив) в толуоле (500 мл) при 0°C был по каплям прибавлен натрия гексаметилдисилазид (2.0 М в ТГФ, 306 мл, 612 ммоль, 1.0 эквив). Полученная смесь была медленно нагрета до комнатной температуры и перемешана в течение ночи. Затем реакция была погашена водой (500 мл), а органический слой был отделен от водного слоя. Водный слой был экстрагирован этилацетатом (2×300 мл), а совместные органические фазы были промыты насыщенным соляным раствором (2×400 мл), осушены над Na₂SO₄, пропарены, что дало неочищенное желтое масло, и обработаны хроматографией с силикагелем (2-10% этилацетат/гексан), что дало 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил (88 г, 83%) в виде бледно-желтого масла.

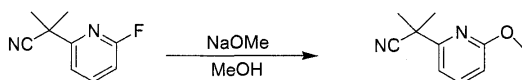


1-(3-Фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамин. К раствору 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила при 0°C (88 г, 500 ммоль, 1.0 эквив) в ТГФ (400 мл) был по каплям в течение одного часа прибавлен LAH (2М в ТГФ, 575 мл, 1.15 моль). Затем реакция была нагрета до комнатной температуры и перемешана в течение 15 мин. После того, как реакция прекратилась, она была охлаждена обратно до 0°C и медленно погашена водой (43 мл), 3 N NaOH (43 мл) и водой (125 мл). Погашенная реакция была перемешана в течение 30 мин, а затем профильтрована через целит. Фильтрат был пропарен и осушен *in vacuo*, что дало 1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамин (80 г, 88%) в виде неочищенного желтого масла, которое использовалось без очистки.

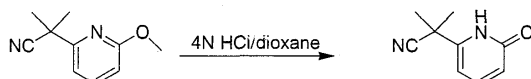
Пример 11. Изготовление 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-амина



2-(6-Фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил. К раствору 2,6-дифторпиридина (69.6 г, 605 ммоль, 1.0 эквив) и изобутиронитрила (41.7 г, 610 ммоль, 1.0 эквив) в толуоле (500 мл) при 0°C был по каплям прибавлен натрия гексаметилдисилазид (2.0 М в ТГФ, 302 мл, 605 ммоль, 1.0 эквив). Полученная смесь была медленно нагрета до комнатной температуры и перемешана в течение ночи. Затем реакция была погашена водой (500 мл), а органический слой был отделен от водного слоя. Водный слой был экстрагирован этилацетатом (2×300 мл), а совместные органические фазы были промыты насыщенным соляным раствором (2×400 мл), осушены над Na₂SO₄, пропарены для получения неочищенного желтого масла, и обработаны хроматографией с силикагелем (2-10% этилацетат/гексан), что дало 2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (55.7 г, 56%) в виде прозрачного масла.

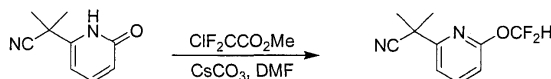


2-(6-Метоксипиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил. К раствору 2-(6-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрила (10 г) в метаноле (30 мл) был прибавлен натрия метилат (50 мл 30% раствора в метаноле). Затем реакция была нагрета с обратным холодильником в течение 1 ч, охлаждена до комнатной температуры, перелита в этилацетат (400 мл) и промыта соляным раствором (3×200 мл). Органический слой был осушен над Na_2SO_4 и пропарен, что дало 2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (9.8 г, 92%) в виде бледно-желтого масла.



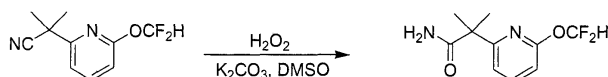
2-Метил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пропаннитрил.

В микроволновую ампулу на 20 драмах были прибавлены 2-(6-метоксипиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (7 г, 40 ммоль) и 4N HCl в диоксане (15 мл). Затем реакция была герметизирована и нагрета в микроволновом реакторе при 190°C в течение 30 мин. Эта реакция была повторена шесть раз, используя приведенную выше процедуру. Эти реакции были объединены и профильтрованы. Результирующее белое твердое вещество было промыто 20% этилацетат/гексан, а затем была осушена *in vacuo* для получения 2-метил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пропаннитрила (24.7 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

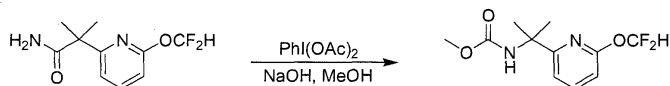


2-(6-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил.

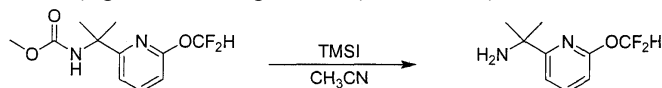
В круглодонную колбу на 100 мл были прибавлены 2-метил-2-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)пропаннитрил (8.2 г, 51 ммоль, 1.0 эквив), метиловый эфир хлордифторуксусной кислоты (14.9 г, 103 ммоль, 2.0 эквив), цезия карбонат (23.3 г, 71 ммоль, 1.4 эквив) и ДМФ (100 мл). Реакция была нагрета до 95°C и перемешана в течение 3 ч. Затем реакция была погашена водой (100 мл) и разбавлена этилацетатом (500 мл). Органический слой был отделен от водного слоя. Водный слой был экстрагирован этилацетатом (100 мл), а совместные органические фазы были промыты насыщенным соляным раствором (3×200 мл), осушены над Na_2SO_4 , пропарены и обработаны хроматографией с силикагелем (2-5% этилацетат/гексан), что дало 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (6.2 г, 57%) в виде прозрачного масла.



2-(6-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид. В круглодонную колбу на 1 л были прибавлены 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропаннитрил (19.2 г, 91 ммоль, 1 эквив), калия карбонат (37.0 г, 270 ммоль, 3 эквив) и ДМСО (150 мл). Реакция была охлаждена до 0°C и медленно, порциями в 2 мл через каждые десять мин, была прибавлена 30% перекись водорода (25 мл). Затем реакция была оставлена нагреваться до комнатной температуры и перемешана в течение 1 ч. После потребления исходного материала реакция была перелита в этилацетат (600 мл), промыта соляным раствором (3×300 мл), осушена над Na_2SO_4 и пропарена, что дало 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид (20 г, 97%) в виде прозрачного масла.



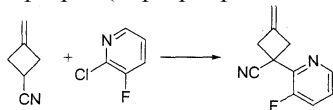
Метил 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-илкарбамат. В круглодонную колбу на 500 мл были прибавлены 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)-2-метилпропанамид (20.0 г, 91 ммоль, 1 эквив) и метанол (150 мл). Смесь была охлаждена до 0°C, и был прибавлен раствор натрия гидроокиси (7.3 г, растворенные в 150 мл метанола, 182 ммоль, 2.0 эквив). Реакция была перемешана в течение 2 мин, и был прибавлен йодобензолдиацетат (40.8 г, 127 ммоль, 1.4 эквив). Реакция была перемешана в течение 2 ч, медленно нагреваясь при этом до комнатной температуры. Затем реакция была перелита в этилацетат (700 мл), промыта насыщенным соляным раствором (2×400 мл), осушена над Na_2SO_4 , пропарена и обработана хроматографией с силикагелем (10-20% этилацетат/гексан) для получения метила 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-илкарбамата (12.4 г, 55%) в виде белого твердого вещества.



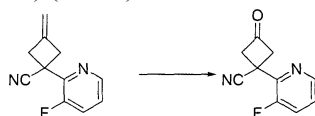
2-(6-(Дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-амин. К раствору 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-илкарбамата (12.4 г, 48 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) был прибавлен TMSI (10 мл). Реакция была перемешана в течение 30 мин, а затем перелита в метанол (100 мл) и воду 5 мл). Смесь была

пропарена, растворена в этилацетате (200 мл), а затем промыта посредством 1N NaOH (2×30 мл). Органический слой был отделен, осушен над Na₂SO₄, пропарен и обработан хроматографией с силикагелем (50% этилацетат/гексан, затем 5-20 % MeOH/CH₂Cl₂) для получения 2-(6-(дифторметокси)пиридин-2-ил)пропан-2-амина (8.8 г, 92%) в виде желтого масла.

Пример 12. Изготовление транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамина



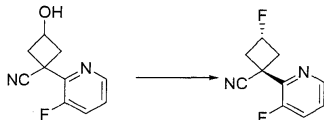
1-(3-Фторпиридин-2-ил)-3-метиленициклобутанкарбонитрил. К раствору 3-метиленициклобутанкарбонитрила (150 г, 1.61 моль, 1 эквив) и 2-хлор-3-фторпиридина (212 г, 1.61 ммоль, 1 эквив) в толуоле (1 л) был по каплям прибавлен NaHMDS (2 М в ТГФ, 885 мл, 1.1 эквив) при 0-10°C. После окончания прибавления, реакционная смесь была нагрета до комнатной температуры, перемешана в течение ночи и погашена раствором NH₄Cl_(насыщ.). Органический слой был промыт водой (2×500 мл) и соляным раствором (500 мл), осушен над Na₂SO₄, профильтрован и пропарен, что дало неочищенное соединение заголовка (272 г, 90%), которое использовалось на следующем этапе без дополнительной очистки. МСНР (масс-спектрометрия низкого разрешения) (M+H⁺) m/z 189.1.



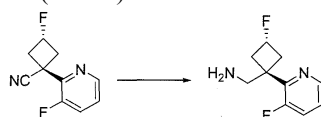
1-(3-Фторпиридин-2-ил)-3-оксоциклобутанкарбонитрил. К смеси 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-метиленициклобутанкарбонитрила (272 г, 1.45 моль) и RuCl₃·H₂O (9.0 г, 0.044 моль) в ДХМ (1 л), смеси ацетонитрила (1 л) и воды (1.5 л) был прибавлен по порциям твердый NaIO₄ (1235 г, 5.8 моль) при 10-30°C. После окончания прибавления, реакция была перемешана в течение 1 ч при 15°C и в течение ночи при комнатной температуре. Осадок твердой фазы был отфильтрован и промыт ДХМ (2×1000 мл). Органический слой был промыт водой (2×500 мл) и соляным раствором (500 мл), осушен над Na₂SO₄ и пропарен для получения неочищенного соединения заголовка в виде темного твердого вещества (238 г, 86.3%). МСНР (M+H⁺) m/z 191.1.



1-(3-Фторпиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбонитрил. К раствору 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-оксоциклобутанкарбонитрила (231 г, 1.22 моль) в смеси ДХМ (2 л) и MeOH (200 мл) был по порциям прибавлен NaBH₄ при -78°C. Реакционная смесь была перемешана при -78°C в течение 1 ч и погашена смесью метанола и воды (1/1). Органический слой был промыт водой (500 мл×3), осушен над Na₂SO₄ и пропарен. Остаток был очищен на силикагеле (50% этилацетат/гексан) для получения соединения заголовка в виде янтарного масла (185.8 г, 77.5%). МСНР (M+H⁺) m/z 193.2.



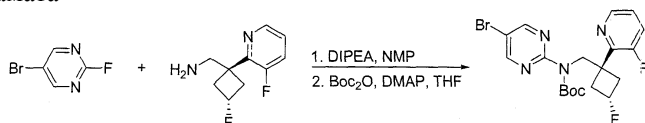
транс-3-Фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрил. К раствору 1-(3-фторпиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбонитрила (185 г, 0.96 моль) в DCM (1 л) был по порциям прибавлен DAST (Diethylaminosulfur trifluoride) при 0-10°C. После окончания прибавления реакция была нагрета с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакция была охлаждена до комнатной температуры и перелита в насыщ. раствор NaHCO₃. Смесь была разделена, и органический слой был промыт водой, осушен над Na₂SO₄ и пропарен. Остаток был очищен на силикагеле (100% ДХМ для получения соединения заголовка в виде бурого масла (116 г, 62%) в смеси транс:цис 8:1. Далее бурое масло (107 г) было растворено в толуоле (110 мл) и гексане (330 мл) при 70°C. Раствор был охлажден до 0°C и перемешан при 0°C в течение ночи. Осадок был профильтрован и промыт гексаном для получения транс изомера в виде белого твердого вещества (87.3 г, 81.6%). МСНР (M+H⁺) m/z 195.1.



транс-3-Фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамин. Смесь транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутанкарбонитрила (71 г, 0.37 моль) и скелетного никелированного катализатора гидрирования (~7 г) в 7N аммиака в метаноле (700 мл) был насыщен водородом (60 фунт/дюйм²) в течение 2 дней. Реакция была профильтрована через целитовую прокладку и промыта метанолом. Фильтрат был

пропарен при высоком вакууме для получения соединения заголовка в виде светло-зеленого масла (70 г, 91.6%). МСНР ($M+H^+$) m/z 199.2.

Пример 13. Изготовление *t*-бутила 5-бромпиридин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата

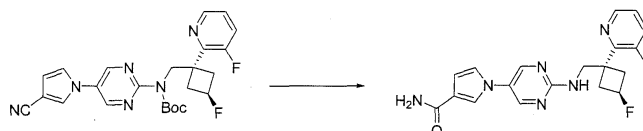


Смесь транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамина (37.6 г, 190 ммоль), 5-бром-2-фторпиридина (32.0 г, 181 ммоль), ДИПЭА (71 мл, 407 ммоль) и НМП (200 мл) была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционная смесь была разбавлена этилацетатом (1500 мл) и промыта насыщенным натрия бикарбонатом (500 мл). Органический слой был отделен, осушен над Na_2SO_4 и пропарен. Полученное в результате твердое вещество было растворено в ТГФ (600 мл), а за этим медленно были добавлены ДМАП (14 г, 90 ммоль) и Boc_2O (117.3 г, 542 ммоль). Реакция была нагрета до 60°C и перемешана в течение 3 ч. Затем реакционная смесь была пропарена и очищена силикагелевой хроматографией (этилацетат/гексан), что дало 59.7 г *t*-бутил 5-бромпиридин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбоната в виде белого твердого вещества.

Пример 14. Изготовление 1-(2-(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида

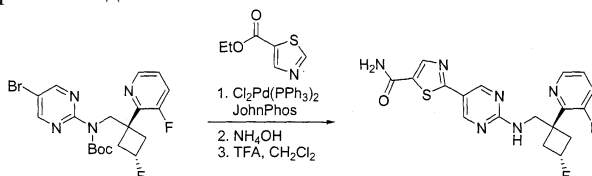


t-Бутил 5-(3-циано-1Н-пиррол-1-ил)пиримидин-2-ил(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамат. К раствору *t*-бутила 5-бромпиридин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата (1.0 г, 2.8 ммоль) в 15 мл толуола (дегазированного азотом) были прибавлены меди йодид (100 мг, 0.6 ммоль), калия фосфат (1.31 г, 6.2 ммоль), транс-*N,N'*-диметилциклогексан-1,2-диамин (320 мг, 2.2 ммоль) и 3-цианопиррол (310 мг, 3.6 ммоль). Реакция была нагрета до 100°C и перемешана в течение 2 ч. Затем реакция была пропарена и очищена силикагелевой хроматографией (этилацетат/гексан) для получения 1.1 г *t*-бутила 5-(3-циано-1Н-пиррол-1-ил)пиримидин-2-ил(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата в виде прозрачного масла.



1-(2-(((транс-3-Фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида. К раствору *t*-бутила 5-(3-циано-1Н-пиррол-1-ил)пиримидин-2-ил(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата 1.1 г, 3.1 ммоль) в ДМСО (10 мл) был прибавлен калия карбонат (1.3 г, 9.3 ммоль). Смесь была охлаждена до 0°C и была медленно прибавлена перекись водорода (3 мл). Реакция была нагрета до комнатной температуры и перемешана в течение 90 мин. Реакция была разбавлена этилацетатом (75 мл) и три раза промыта соевым раствором (50 мл). Затем органический слой был осушен над Na_2SO_4 , профильтрован и пропарен, что дало неочищенное твердое вещество, которое было очищено силикагелевой хроматографией (10% $MeOH/CH_2Cl_2$) для получения 1.07 г 1-(2-(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида в виде твердого вещества. Это соединение было растворено в 25% ТФА/ CH_2Cl_2 и перемешано в течение 1 ч. Затем реакция была пропарена, растворена в этилацетате (75 мл) и три раза промыта калия карбонатом. Затем органический слой был осушен над Na_2SO_4 , профильтрован и пропарен, что дало неочищенное твердое вещество, которое было измельчено в порошок с 75% этилацетатом/гексаном. Полученная суспензия была дезинтегрирована ультразвуком и профильтрована, что дало 500 мг 1-(2-(((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества ($M+N=385$).

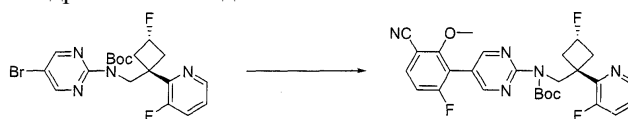
Пример 15. Изготовление 2-(2-(((транс-3-Фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)тиазол-5-карбоксамида



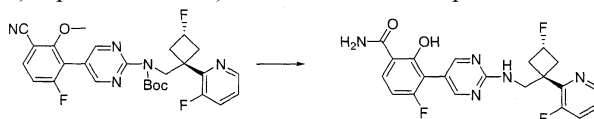
В микроволновую ампулу на 20 мл были прибавлены *t*-бутил 5-бромпиридин-2-ил((транс-3-

фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамат (850 г, 1.95 ммоль), этил тиазол-5-карбоксилат (459 мг, 2.92 ммоль), $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (205 мг, 0.29 ммоль), Джонфос (213 мг, 0.58 ммоль), Cs_2CO_3 (1.9 г, 5.85 ммоль) и толуол (8 мл). Реакция была перемешана и нагрета до 140°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе. Затем реакционная смесь была перелита в этилацетат (100 мл), промыта NaHCO_3 (50 мл), промыта соевым раствором (50 мл), а затем осушена над Na_2SO_4 , профильтрована, пропарена и очищена силикагелевой хроматографией этилацетат/гексан) для получения 191 мг метила 2-(2-(t-бутоксикарбонил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)амино)пиридин-5-ил)тиазол-5-карбоксилата. Затем это соединение было растворено в этаноле (4 мл), и была прибавлена аммония гидроокись (2 мл). Реакция была нагрета до 60°C и перемешана в течение 30 мин. Затем реакция была пропарена, растворена в CH_2Cl_2 (30 мл), промыта NaHCO_3 (10 мл), промыта соевым раствором (10 мл), а затем осушена над MgSO_4 , профильтрована и пропарена. Неочищенное твердое вещество было повторно растворено в CH_2Cl_2 (5 мл) и был прибавлен ТФА (2 мл). Реакция была перемешана при комнатной температуре в течение 30 мин, пропарена, а затем очищена обращенно-фазовой хроматографией для получения 51 мг 2-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)тиазол-5-карбоксамида в виде белого твердого вещества ($M+N=385.1$).

Пример 16. Изготовление 4-фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-гидроксibenзамида

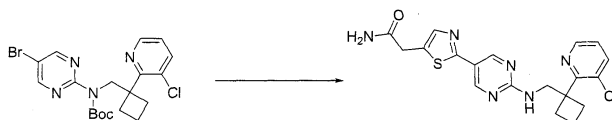


4-Фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-метоксибензонитрил. В круглодонную колбу на 250 мл были прибавлены t-бутил 5-бромпиридин-2-ил((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамат (5.0 г, 11.0 ммоль), 3-бром-6-фтор-2-метоксифенилборная кислота (2.7 г, 11.0 ммоль), $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ (0.80 г, 1.1 ммоль), диоксан (25 мл, дегазированный в течение 10 мин азотом), K_2CO_3 (3.0 г, 22 ммоль) и вода (4 мл). Смесь была нагрета до 95°C и перемешана в течение ночи. Затем реакционная смесь была перелита в этилацетат (200 мл), последовательно промыта NaHCO_3 (50 мл) и соевым раствором (50 мл), а затем осушена над Na_2SO_4 , профильтрована, пропарена и очищена силикагелевой хроматографией для получения 2.4 г (4.1 ммоль) 5-(3-бром-6-фтор-2-метоксифенил)-N-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метил)пиримидин-2-амин в виде бледно-желтого твердого вещества. К этому твердому веществу был прибавлен цинка цианид (0.76 г, 6.5 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.9 г, 2.5 ммоль) и ДМФ (25 мл). Смесь была нагрета до 100°C в течение 2 ч, а затем разбавлена этилацетатом и промыта насыщ. водн. NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен с использованием обращенно-фазовой хроматографии для получения 1.1 грамм 4-фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-метоксибензонитрила.



4-Фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-гидроксibenзамид. Смесь 4-фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-метоксибензонитрила (1.0 г, 1.9 ммоль), K_2CO_3 (0.8 г, 5.7 ммоль) и ДМСО (5 мл) была объединена в круглодонной колбе и охлаждена до 0°C . По каплям была прибавлена H_2O_2 (8.0 мл 35%-го раствора). Реакция была нагрета до комнатной температуры и перемешана в течение 1 ч. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и промыта насыщ. водн. NaHCO_3 и соевым раствором (три раза). Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен обращенно-фазовой хроматографией для получения 0.55 г (1 ммоль) 4-фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-метоксибензамида в виде белого твердого вещества. Это соединение было смешано с пиридином (6 мл) и LiI (1.22 г, 9 ммоль) и нагрето в микроволновом реакторе при 125°C в течение 15 мин. Реакционная смесь была разбавлена этилацетатом и промыта насыщ. водн. NaHCO_3 и соевым раствором. Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен обращенно-фазовой хроматографией для получения 163 мг 4-фтор-3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-2-гидроксibenзамида в виде белого твердого вещества ($M+N=430.1$).

Пример 17. Изготовление 2-(2-(2-((1-(3-хлорпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)тиазол-5-ил)ацетамида



В круглодонную колбу на 50 мл были прибавлены *t*-бутил 5-бромпиридин-2-ил((1-(3-хлорпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамат (1.0 г, 2.2 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.25 г, 0.22 ммоль), гексаметилендитин (0.92 мл, 2.2 ммоль), LiCl (0.25 г, 5.9 ммоль) и диоксан (10 мл). Смесь была нагрета до 90°C в течение 1 ч. К полученному в результате темно-коричневому раствору были прибавлены 2-(2-бромтиазол-5-ил)ацетонитрил (0.89 г, 4.4 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.076 г, 0.066 ммоль) и CuI (4.2 г, 22.2 ммоль). Реакционная смесь была перемешана при 90°C в течение 1 ч. Затем реакция была охлаждена до комнатной температуры, разбавлена этилацетатом (50 мл) и профильтрована через целит. Фильтрат был промыт водой (30 мл) и соляным раствором (30 мл). Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен силикагелевой хроматографией (этилацетат/гексан) для получения 222 мг *t*-бутила (1-(3-хлорпиридин-2-ил)циклобутил)метил(5-(5-(цианометил)тиазол-2-ил)пиримидин-2-ил)карбамата в виде вязкого коричневого масла. К этому соединению были прибавлены калия карбонат (185 мг, 1.3 ммоль) и ДМСО (3 мл).

Смесь была охлаждена до 0°C и была медленно прибавлена перекись водорода (0.5 мл). Реакция была оставлена нагреваться до комнатной температуры, и перемешивалась в течение 1 ч. Реакция была разбавлена этилацетатом (75 мл) и промыта три раза соляным раствором (50 мл). Затем органический слой был осушен над Na_2SO_4 , профильтрован и пропарен для получения неочищенного твердого вещества, которое было очищено обращенно-фазовой хроматографией для получения 48 мг *t*-бутила 5-(5-(2-амино-2-оксоэтил)тиазол-2-ил)пиримидин-2-ил((1-(3-хлорпиридин-2-ил)циклобутил)метил)карбамата в виде белого твердого вещества. Это соединение было растворено в 25%-м ТФА/ CH_2Cl_2 и перемешано в течение 10 мин. Затем реакция была пропарена, растворена в этилацетате (75 мл) и промыта три раза насыщенным раствором натрия бикарбоната. Органический слой был осушен над Na_2SO_4 , профильтрован и пропарен, что дало 39 мг 2-(2-(2-((1-(3-хлорпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)тиазол-5-ил)ацетамида в виде белого твердого вещества ($M+H=415.1$).

Пример 18. Изготовление 3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидрокси-N-метилбензамида



3-(2-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидроксибензойная кислота. В микроволновую пробирку на 20 мл были прибавлены 5-бром-N-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-2-амин (1.2 г, 3.8 ммоль), метила 4-гидроксиз-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат (1.1 г, 4.0 ммоль), $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ (0.25 г, 0.38 ммоль), диоксан (15 мл), K_2CO_3 (1.4 г, 10.1 ммоль) и вода (3 мл). Смесь была нагрета до 135°C и перемешана в течение 15 мин. Затем реакционная смесь была перелита в этилацетат (200 мл), промыта соляным раствором (50 мл) и осушена над Na_2SO_4 , профильтрована, пропарена и очищена силикагелевой хроматографией (этилацетат/гексан) для получения 0.65 г метила 3-(2-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидроксибензоата в виде желто-коричневого твердого вещества. Это соединение было растворено в метаноле (7 мл) и был прибавлен KOH (2 мл 3N водного раствора). Реакция была перемешана при 80°C в течение 1 ч, а затем пропарена. Неочищенный остаток был очищен обращенно-фазовой хроматографией для получения 0.24 г 3-(2-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутан)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидробензойной кислоты в виде белого твердого вещества.



3-(2-((транс-3-Фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидрокси-N-метилбензамид. В круглодонную колбу на 50 мл были прибавлены 3-(2-(((транс)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидробензойная кислота (147 мг, 0.36 ммоль), NATU (204 мг, 0.54 ммоль), HOBT (72 мг, 0.54 ммоль), метиламина гидрохлорид (239 мг, 3.6 ммоль), ДИПЭА (187 мкл, 1.1 ммоль) и ДМФ (1.5 мл). Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Реакционная смесь была пропарена и очищена обращенно-фазовой хроматографией для получения 93 мг 3-(2-((транс-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)-4-гидрокси-N-метилбензамида в виде белого твердого вещества ($M+H=412.1$).

Пример 19. Изготовление 6-(2-(2-(3-Хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил) имидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксиамида



2-Бром-1-(2-(2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)этанол.

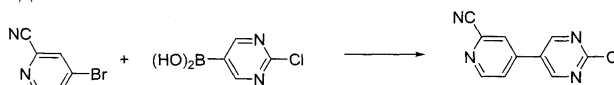
К перемешанному раствору диоксана (50 мл, дегазирован) были прибавлены 5-бром-N-(2-(3-хлор-

пиридин-2-ил)пропан-2-ил)пиримидин-2-амин (3.0 г, 12 ммоль, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ (0.65 г, 1.2 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)тин (2.66 мл, 13.8 ммоль). Реакция была нагрета до 90°C и перемешана в течение 2 ч. Затем реакция была пропарена, вслед за этим были прибавлены этилацетат (100 мл) и калия фторид (50 мл насыщенного водного раствора). Смесь была перемешана в течение 10 мин, а затем профильтрована через прокладку целита. Фильтрат был пропарен, а затем растворен в ТГФ (20 мл) и воде (20 мл). Затем был прибавлен NBS (4.9 г, 27.6 ммоль) и реакция была перемешана в течение 20 мин при комнатной температуре. Реакционная смесь была перелита в этилацетат (200 мл), промыта насыщенным водным натрия бикарбонатом (50 мл), осушена над Na_2SO_4 , профильтрована, пропарена и очищена силикагелевой хроматографией для получения 1.5 г 2-бром-1-(2-(2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)этанола в виде белого порошка.

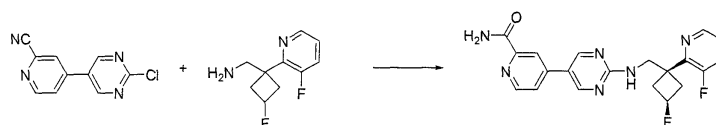


6-(2-(2-(3-Хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамид. В ампулу на 20 драхм были прибавлены 2-бром-1-(2-(2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)этанол (103 мг, 0.28 ммоль), этил-2-аминотиазол-4-карбоксилат (48 мг, 0.28 ммоль) и метилэтилкетон (2 мл). Смесь была нагрета до 90°C в герметизированной пробирке и перемешана в течение ночи. Затем реакция была пропарена и очищена силикагелевой хроматографией (этилацетат/гексан) для получения 33 мг этила 6-(2-(2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксилата в виде желто-коричневого твердого вещества. Это соединение было растворено в метаноле (1 мл) и была прибавлена аммония гидроокись (3 мл). Полученная смесь была нагрета в микроволновом реакторе до 135°C и перемешана в течение 15 мин. Реакция была пропарена, вслед за этим были прибавлены HBTU (68 мг, 179 мкмоль), HOBt (24 мг, 179 мкмоль), NH_4Cl (48 мг, 1.1 ммоль), ДИПЭА (78 мкл, 441 мкмоль) и НМП (2 мл). Реакция была перемешана в течение 2 ч, а затем очищена непосредственно обращенно-фазовой хроматографией для получения 18 мг 6-(2-(2-(3-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-иламино)пиримидин-5-ил)имидазо[2,1-b]тиазол-3-карбоксамид в виде желтоватого твердого вещества ($M+N=414.1$).

Пример 20. Изготовление 4-(2-(((цис)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)пиколинамида



4-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиколинонитрил. 4-бромпиколинонитрил (11.8 г, 74.5 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-илборная кислота (15.0 г, 82.0 ммоль), $(\text{dppf})\text{PdCl}_2$ (5.5 г, 7.45 ммоль), диоксан (150 мл, дегазированный азотом) и водн. 2 N K_2CO_3 (33 мл) были объединены и нагреты в круглодонной колбе при 100°C в течение ночи. Горячая смесь была профильтрована через прокладку целита, разбавлена этилацетатом, промыта водой, пропарена и очищена с использованием силикагелевой хроматографии для получения 4-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиколинонитрила в виде желто-коричневого твердого вещества (2.1 г, 13%).



4-(2-(((цис)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)пиколинамид. 4-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиколинонитрил (0.9 г, 4.2 ммоль), (3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метанамин (1.0 г, 5.0 ммоль), ДИПЭА (1 мл) и АЦН (20 мл) были перемешаны и нагреты при 90°C в течение 4 ч. Реакционная смесь была пропарена, разбавлена этилацетатом и промыта насыщ. водн. NaHCO_3 и соляным раствором. Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен с использованием обращенно-фазовой хроматографии для получения 4-(2-(((цис)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)пиколинонитрила в виде прозрачного масла (цис изомер элюируется самым первым). Затем это соединение было обработано ДМСО (3 мл), K_2CO_3 (200 мг) и H_2O_2 (2 мл). Реакционная смесь была перемешана в течение 4 ч, а затем разбавлена этилацетатом и промыта соляным раствором. Органический слой был осушен над натрия сульфатом, профильтрован, пропарен и очищен с использованием обращенно-фазовой хроматографии для получения 93 мг 4-(2-(((цис)-3-фтор-1-(3-фторпиридин-2-ил)циклобутил)метиламино)пиримидин-5-ил)пиколинамида в виде желтоватого твердого вещества (m/z [$M+N$] = 397.2).

Пример 21. Изготовление и анализ быстрых скелетных миофибрилл.

Изготовление быстрых скелетных миофибрилл. Базируясь на методе Herrmann'a et al. (Biochem. 32(28):7255-7263(1993)), были препарированы скелетные миофибриллы кролика. Миофибриллы были препарированы из поясничной мышцы кролика, приобретенной у Биопрепаратов Pel-Freez (Арканзас) и хранимой на льду в течение двух дней заказа. Измельченная мышца была гомогенизирована в 10 объе-

мах холодного как лед "стандартного" буфера (50мМ Трис, pH 7.4, 0.1 М калия ацетат, 5 мМ KCl, 2 мМ ДТТ, 0.2 мМ ФМСФ, 10 мкМ лейпептина, 5 мкМ пепстатина и 0.5 мМ натрия азида), содержащего 5 мМ ЭДТА и 0.5% Тритон X-100, используя гомогенизатор Omni-Масго. Миофибриллы были восстановлены низкоскоростным центрифугированием (3000 об/мин в течение 10 мин) и промыты 2 раза в Тритон X-100, содержащем буфер, чтобы гарантировать удаление клеточной мембраны. После промывки Тритон-ом миофибриллы были промыты 3 раза в "стандартном" буфере, содержащем 2 мМ магния ацетата. Была проведена конечная промывка в аналитическом буфере (12 мМ PIPES, pH 6.8, 60 мМ KCl, 1 мМ ДТТ), которая дала 10% сахарозы для мгновенной заморозки в жидком азоте и хранения при -80°C.

Возбуждение быстрых скелетных миофибрилл. Возбудители быстрых волокон были идентифицированы измерением ферментативной активности препаратов мышечной миофибриллы с использованием патентованной аналитической системы PUMA™ (см., например, Патенты США №№ 6,410,254, 6,743,599, 7,202,051, и 7,378,254). Миофибрилльные препараты состояли из скелетной мышцы кролика (приблизительно 90% быстрых волокон), которая была механически гомогенизирована и промыта детергентом (тритон X-100) для удаления клеточных мембран. Этот препарат содержал все саркомерные компоненты в нативной конформации, а ферментативная активность еще регулировалась кальцием. Соединения были протестированы с использованием миофибрилльной суспензии и уровня кальция, достаточного для повышения ферментативной активности миофибрилл до 25% их максимальной степени (именуется как pCa25). Ферментативная активность отслеживалась посредством ферментной системы, связанной с киназой эфира пировиноградной кислоты и лактатдегидрогеназой. Этот анализ восстанавливает продуцированный миозином АДФ в АТФ окислением НАД, что создает изменение спектральной поглощающей способности на 340 нм. Буферной системой являлась 12 мМ Pipes, 2 мМ MgCl₂, 1 мМ ДТТ при pH 6.8 (буфер PM12). Данные были обозначены как AC1.4, что является концентрацией, при которой соединение повысило ферментативную активность на 40%. Эти результаты суммированы ниже в табл. 2.

Пример 22. Изготовление и анализ саркомерных белков из скелетной мышцы.

Изготовление порошка.

1. Объемы даны приблизительно на 1000 г измельченной мышцы.
2. Предварительно отрезать марлю и прокипятить ее в воде в течение 10 мин. Слить и высушить.
3. Измельчить грудку цыпленка в предварительно охлажденном измельчителе.
4. Экстрагировать с перемешиванием в 2 л 0.1 М KCl, 0.15 М К-фосфата, pH 6.5, в течение 10 мин при 4°C. Вращение 5000 об/мин, 10 мин, 4°C в роторе типа JLA. Собрать осадок после центрифугирования.
5. Экстрагировать осадок перемешиванием с 2 л 0.05 М NaHCO₃ в течение 5 мин. Вращение 5000 об/мин, 10 мин, 4°C в JLA. Сборка осадка. Повторить экстрагирование еще раз.
6. Экстрагировать профильтрованный остаток посредством 2 л 1 мМ ЭДТА, pH 7.0, в течение 10 мин с перемешиванием.
7. Экстрагировать посредством 2 л H₂O в течение 5 мин с перемешиванием. Вращение 10000 об/мин, 15 мин, 4°C в JLA. Тщательно собрать осадок, часть которого будет потеряна и превратится в гель.
8. Экстрагировать 5 раз ацетоном (2 л ацетона в течение 10 мин, каждый раз с перемешиванием). Мягко отжать через марлю. Все ацетоновые экстракции выполняются при комнатной температуре. Ацетон должен быть предварительно охлажден до 4°C.
9. Сушение: Поместить отфильтрованный остаток в распределенном виде по марле на большой стеклянной кювете и оставить под крышкой в течение ночи. Когда остаток станет сухим, поместить его в пластмассовой бутылке с широким горлышком и хранить при 20°C.

Альтернативное изготовление порошка (См. Zot& Potter (1981) Prep. Biochem. 11(4) pp. 381-395).

1. Иссечь левый желудочек сердечной мышцы. Удалить по возможности больше перикардиальной ткани и жира. Перемалывать в предварительно охлажденном измельчителе. Взвесить.
2. Подготовить 5 объемов экстракционного буфера (см. ниже). Гомогенизировать мясо в смесителе, 4 раза по 15 с на смешивание, через каждый 15 с. Делать это с 1 объемом (вес./об.) буфера, взятого из 5 уже подготовленных объемов. Добавить гомогенат обратно в экстракционный буфер и перемешивать до хорошего смешивания (5 мин).
3. Профильтровать через один слой марли в большом пропиленовом фильтре. Ресуспендировать обратно в 5 об. экстракционного буфера, как выше.
4. Повторить этап 3 более четырех раз. В конце не суспендировать в экстракционный буфер, а перейти к этапу 5. Осадок должен быть желто-белым.
5. Ресуспендировать в 3 объемах (в соответствии с исходным весом) 95%-го холодного этанола. Перемешивать в течение 5 мин и отжать через марлю, как выше, повторить более двух раз.
6. Взвесить выжатый остаток, а затем ресуспендировать в 3 объемах (новый вес./об.) холодного диэтилэфира.
7. Полностью повторить этап 6 три раза.
8. Оставить на ночь в одном слое на марле в стеклянной кювете.
9. Порошок, когда будет сухим, собрать, взвесить и хранить в широкогорлом сосуде при 4°C.

Экстракционный буфер: 50 mM KCl, 5 mM Трис pH 8.0. Приготовить как 50-кратный концентрат. Для 2л: 250 mM Трис pH 8.0. Основание Трис (121.14 г/моль, 60.6 г), pH до 8.0 конц. HCl, затем добавить 2.5 M KCl (74.55 г/моль, 372 г).

Изготовление актина.

1. Экстрагировать порошок (как описано выше) посредством 20 мл буфера А (см. ниже, добавить ВМЕ и АТФ немедленно перед использованием на каждом следующем этапе) на грамм порошка (200 мл на 10 г). Использовать большой лабораторный стакан на 4 л для 150 г порошка. Энергично перемешивать до растворения порошка. Перемешивать при 4°C в течение 30 мин.

2. Отделить экстракт от гидратизированного порошка отжатием через несколько слоев марли. Марля должна быть предварительно простеилирована микроволновой влагой в течение 1-2 мин.

3. Реэкстрагировать остаток тем же самым объемом буфера А и объединить экстракты.

4. Вращать в роторе(ах) JLA10 в течение 1 ч при 10K об/мин (4°C). Собрать надосадочную жидкость через 2 слоя марли.

5. Добавить АТФ до 0.2 mM и $MgCl_2$ до 50 mM. Перемешивать на перемешивающей тарелке при 4°C в течение 60 мин, чтобы актин полимеризовался/образовал паракристаллы.

6. Медленно добавить сухой KCl до 0.6 M (45 г/л). Перемешивать при 4°C в течение 30 мин.

7. Вращать в роторе(ах) JLA10 при 10K об/мин в течение 1 ч.

8. Деполимеризация: быстро промыть поверхность осадка буфером А и устранить промывку. Отвердить осадок преинкубацией на льду с небольшим количеством буфера А в каждой пробирке (использовать менее половины полного конечного объема ресуспензии во всех пробирках). Ресуспендировать сначала вручную ячеистым скребком и объединить осадки. Промыть пробирки дополнительным буфером с использованием пипетки на 25 мл и моторизованного пипеттора, энергично удаляющего актин со стенок пробирок. Гомогенизировать в большом гомогенизаторе Даунса в холодном буфере А на льду. Использовать 3 мл на грамм первоначально экстрагированного порошка.

9. Диализировать от буфера А с 4 заменами с периодом 48 часов.

10. Собрать диализированный актин и вращать в роторе 45Ti при 40K об/мин в течение 1.5 ч (4°C).

11. Собрать надосадочную жидкость (G-Актин). Сохранить образец для анализа геля и определения концентрации белка.

12. Для полимеризации G-актина с целью хранения добавить KCl к 50 mM (из 3 M исходного продукта), $MgCl_2$ до 1 mM и NaN_3 до 0.02% (из 10% исходного продукта). Хранить при 4°C. Не замораживать.

Буфер А: 2 mM трис/HCl, 0.2 mM $CaCl_2$, 0.5 mM (36 мкл/л) 2-меркаптоэтанол, 0.2 mM Na_2 АТФ (свежедобавленный) и 0.005% Na-азид; pH 8.0.

Очистка миозина скелетной мышцы.

(См. Margossian, S.S. and Lowey, S. (1982) *Methods Enzymol.* 85, 55-123; и Goldmann, W.H. and Geeves, M.A. (1991) *Anal. Biochem.* 192, 55-58)

Раствор А: 0.3 M KCl, 0.15 M калия фосфата, 0.02 M ЭДТА, 0.005 M $MgCl_2$, 0.001 M АТФ, pH 6.5.

Раствор В: 1 M KCl, 0.025 M ЭДТА, 0.06 M калия фосфата, pH 6.5.

Раствор С: 0.6 M KCl, 0.025 M калия фосфата, pH 6.5.

Раствор D: 0.6 M KCl, 0.05 M калия фосфата, pH 6.5.

Раствор E: 0.15 M фосфата калия, 0.01 M ЭДТА, pH 7.5.

Раствор F: 0.04 M KCl, 0.01 M калия фосфата, 0.001 M ДТТ, pH 6.5.

Раствор G: 3 M KCl, 0.01 M калия фосфата, pH 6.5. Все процедуры выполняются при 4°C.

1. Получить прибл. 1000 г скелетной мышцы, такой как скелетная мышца кролика.

2. Дважды измельчить; при перемешивании экстрагировать посредством 2 л раствора А в течение 15 мин; добавить 4 л холодного H_2O , фильтровать через марлю; разбавить холодным H_2O до ионной силы 0.04, (приблизительно 10-кратное); оставить осажаться в течение 3 ч; собрать осадок при 7,000 об/мин в роторе GSA в течение 15 мин.

3. Диспергировать осадок центрифугирования в 220 мл раствора В; диализировать в течение ночи с использованием 6 л раствора С; медленно прибавить ~400 мл холодного дистиллированного H_2O равного объема; перемешивать в течение 30 мин; центрифугировать при 10,000 об/мин в течение 10 мин в роторе GSA.

4. Центрифугировать надосадочную жидкость при 19,000 об/мин в течение 1 ч.

5. Разбавить надосадочную жидкость до ионной силы в 0.04 (~8-кратное); оставить миозин осажаться в течение ночи; собрать около 5-6 л нетвердого осадка миозина центрифугированием при 10,000 об/мин в течение 10 мин в роторе GSA.

6. Ресуспендировать осадок в минимальном объеме раствора G; диализировать в течение ночи с использованием 2 л раствора D; центрифугировать при 19,000 об/мин в течение 2 ч в пробирке с нитратом целлюлозы; пунктировать пробирки и отделить миозин от жира и нерастворимого осадка.

7. Разбавить надосадочную жидкость до 5-10 мг/мл и экстенсивно диализировать с использованием раствора E, поместить в колонну DEAE-sephadex.

8. Предварительно выравнивать с раствором E; применять 500-600 г миозина при 30 мл/ч; промыть

350 мл раствора Е; элюировать с линейным градиентом 0-0.5 М КСl в растворе Е (2 x 1 литр); собрать 10 мл фракций; объединить фракции миозина (>0.1 М КСl); сконцентрировать диализом в течение ночи с использованием раствора F; центрифугировать при 25,000 об/мин в течение 30 мин; хранить как выше.

9. Затем миозин отсоединить химотрипсином или папаином в присутствии ЭДТА для образования фрагмента S1, который является растворимым в условиях низкой солености, оптимальных для активности АТФ-азы (Margossian, как сказано выше).

Изготовление и анализ.

Миозин изготавливается преципитацией из солевых экстракций поясничной мышцы кролика, а растворимая фракция S1 изготавливается расщеплением химотрипсином (Margossian и Lowey, 1982).

Актин очищается сначала изготовлением эфирного порошка сердечной мышцы (Zot HG и Potter J D. (1981) Preparative Biochemistry 11:381-395), как описано выше. После этого актин зациклизуется между волокнистым и растворимым состоянием, чередованием центрифугирования и диализа (Spudich J A и Watt S. (1971) J. Biol. Chem. 246:4866-4871).

Тропомиозин выделяется из эфирного порошка и отделяется от других белков, базируясь на зависимых от pH преципитаций, и последующим разделением на фракции аммонием сульфата при 53% и 65% (Smillie LB. (1981) Methods Enzymol 85 Pt B:234-41). Тропонины изолируются в виде интактного комплекса Тн С, Тн Т и Тн I. Эфирный порошок экстрагируется в сильном соляном буфере. Проводится последовательное разделение на фракции 30% и 45% аммония сульфата; осадок растворяется диализом в буфере с низким содержанием соли, а затем далее очищается в колонне DEAE Toyopearl с градиентом КСl 25 -350 мМ. В любом из компонентов отсутствует измеримая АТФ-аза за исключением миозина, который по своей природе имел очень низкую базальную АТФ-азу в отсутствии актина.

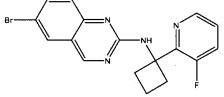
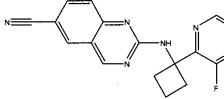
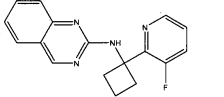
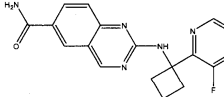
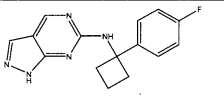
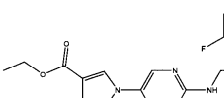
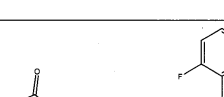
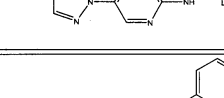
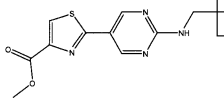
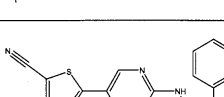
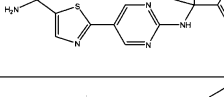
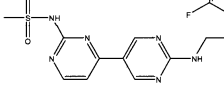
Перед скринингом актиновый, тропомиозиновый и тропониновый комплекс смешиваются между собой в желаемой пропорции (например, 7:1:1) для получения максимальной кальциевой регуляции филамента актина. Скрининг проводится при концентрации, которая дает 25% возбуждения. Эта концентрация кальция находится в физиологическом диапазоне во время сокращения мышцы.

Для измерения генерации АТФ во время реакции, к актину добавляется ферментная система, связанная с пировиноградной киназой/дегидрогеназой лактата/НАДН (PK/LDH). Миозин сохраняется отдельно и добавляется к регулируемым тонким филаментам для инициации реакции. Окисление НАДН контролировалось в реальном времени, так что были получены кинетические кривые. Соединения растворялись в ДМСО и оседали в виде пятен на дне 384 ячеистых пластин с конечной концентрацией от 10 до 40 мкг/мл.

Используя процедуры, подобные описанным выше, применяя коммерчески доступные (например, Sigma-Aldrich,) реагенты и промежуточные вещества, или легко синтезируемые любым специалистом в данной области техники, были синтезированы, охарактеризованы и протестированы соединения в табл. 2. Значения AC1.4 были определены в соответствии с процедурой, описанной в примере 21, а опубликованные средние значения AC1.4 являлись следующими: A = < 1 мкМ; B = 1-10 кмМ; C = 10-20 мкМ; D = >20 мкМ.

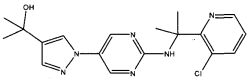
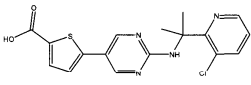
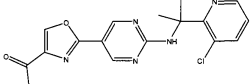
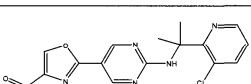
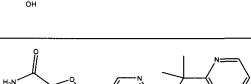
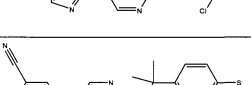
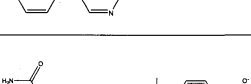
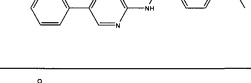
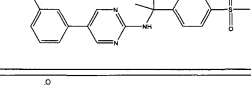
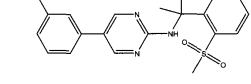
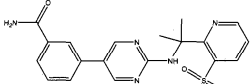
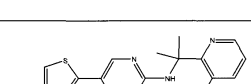
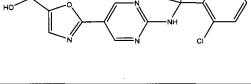
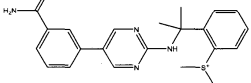
Таблица 2

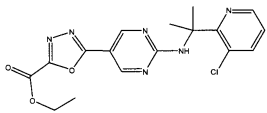
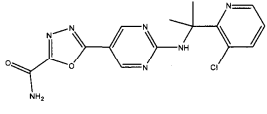
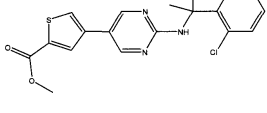
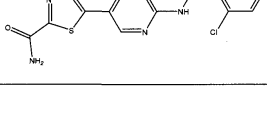
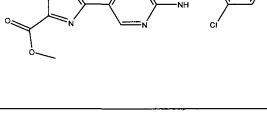
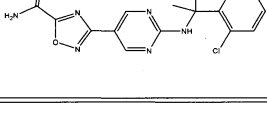
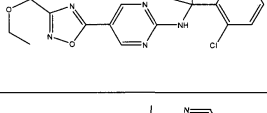
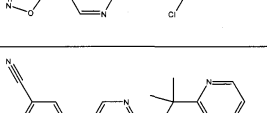
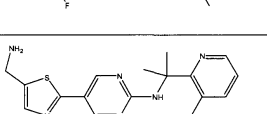
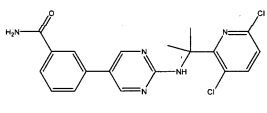
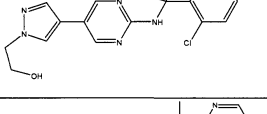
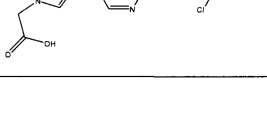
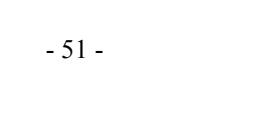
Соединение	Структура	m/z (M+H)	Средн. AC1.4
[2-(4-фторфенил)-2-метилпропил]-5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,3-d]пиримидин-2-иламин		301.0	D
6-ацетил-2-[[2-(4-фторфенил)-2-метилпропил]амино]-5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,3-d]пиримидин		343.0	D
[2-(4-фторфенил)-2-метилпропил]-(6-метил(5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,3-d]пиримидин-2-ил)амин		315.0	D
2-[[2-(4-фторфенил)-2-метилпропил]амино]-5,6,7,8-тетрагидропиридино[4,3-d]пиримидин-6-карбоксамид		301.0	D
2-[[2-(4-фторфенил)-2-метилпропил]амино]-5,6,7,8-тетрагидропиридино[3,4-d]пиримидин-7-карбоксамид		344.0	D
4-(2-[[3-(фтор-2-пиридил)циклобутил]амино]пиримидин-5-ил)пиридин-2-карбонитрил		347.1	D

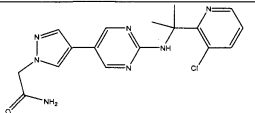
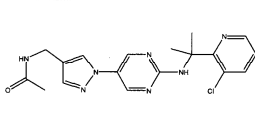
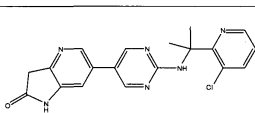
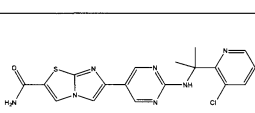
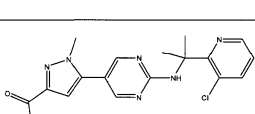
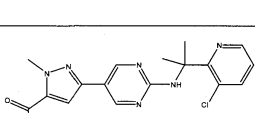
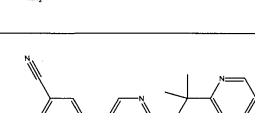
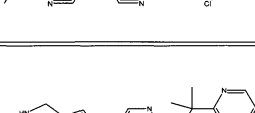
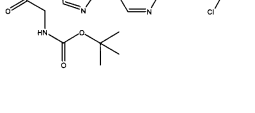
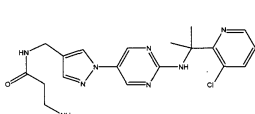
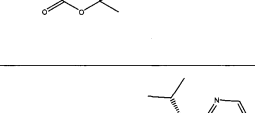
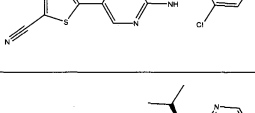
(6-бромхиназолин-2-ил)[(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)амин]		373.0	D
2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]амино}хиназолин-6-карбонитрил		320.1	D
[(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)хиназолин-2-иламин]		295.1	D
2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]амино}хиназолин-6-карбоксамид		338.1	D
[(4-фторфенил)циклобутил]пиразоло[5,4-d]пиримидин-6-иламин		284.1	D
этил 1-[2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]метил]амино}пиримидин-5-ил]пиразол-4-карбоксилат		397.3	D
1-[2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]метил]амино}пиримидин-5-ил]пиразол-4-карбоновая кислота		369.2	D
этил 2-[2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]метил]амино}пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-4-карбоксилат		414.2	D
2-[2-[(2-пиридил)циклобутил]метил]амино}пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбонитрил		349.2	D
2-[2-[[1-(4-метокси-пиримидин-2-ил)-изопропил]амино}пиримидин-5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксамид		372.1	D
{[4-{6-[(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)метил]амино}пиримидин-2-ил]}(метилсульфонил)амин		430.3	D
этил 2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]метил]амино}тиофено[2,3-d]пиримидин-6-карбоксилат		387.1	D
2-[(3-фтор-2-пиридил)циклобутил]метил]амино}тиофено[2,3-d]пиримидин-6-карбоновая кислота		358.1	D

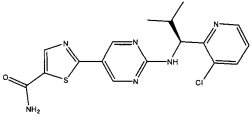
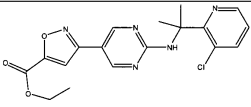
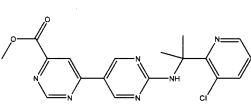
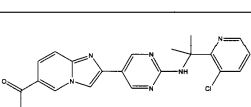
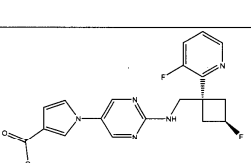
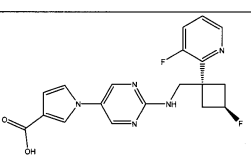
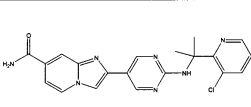
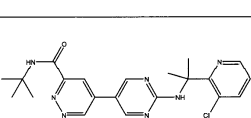
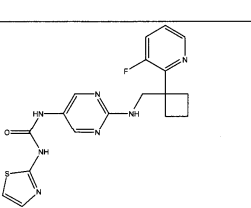
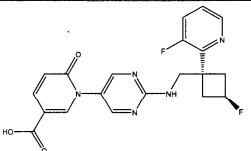
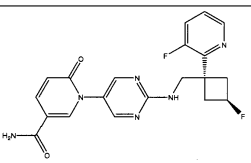
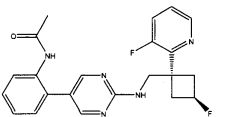
5-({(3-фтор-2-пиридил)циклобутил)метил)амин о)-1,3-тиазоло[5,4-d]пиримидин-2-карбоновая кислота		360.1	D
N-{[4-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)фенил)метил]ацетамид		380.2	D
[5-(2-аминопиримидин-5-ил)пиримидин-2-ил][1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амин		326.1	D
2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид		359.1	D
1-(2-({1-(3-хлор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)пиразол-4-карбонитрил		340.1	D
2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксамид		354.1	D
{5-[5-(аминометил)(1,3-тиазол-2-ил)]пиримидин-2-ил}[1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амин		345.2	D
N-({[2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-5-ил]метил)ацетамид		387.1	D
2-амино-N-({[2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)(1,3-тиазол-5-ил)]метил)ацетамид		402.2	D
N-({[2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)(1,3-тиазол-5-ил)]метил)имидазол-5-илкарбоксамид		439.1	D
(аминоциклопропил)-N-({[2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)(1,3-тиазол-5-ил)]метил)карбоксамид		428.1	D
((2R)пирролидин-2-ил)-N-({[2-(2-({1-(3-фтор(2-пиридил)-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)(1,3-тиазол-5-ил)]метил)карбоксамид		442.2	D

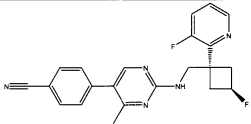
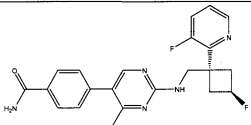
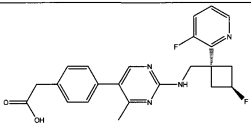
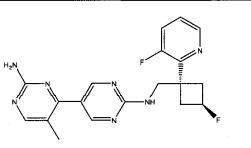
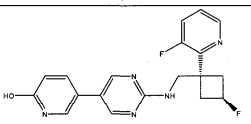
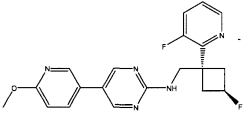
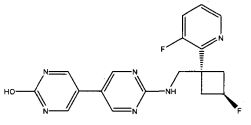
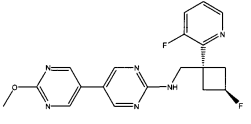
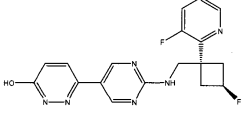
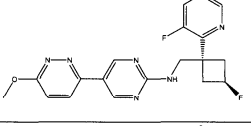
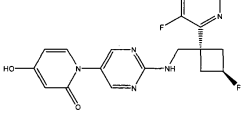
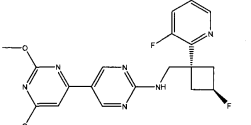
N-([2-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-4- ил]метил)ацетамид		387.3	D
2-[2-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-4-ил]ацетамид		373.3	D
1-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)пиразол-4-карбоксамид		342.2	D
{5-[4-(аминометил)(1,3-тиазол-2- ил)]пиримидин-2-ил}[1-(3- фтор(2-пиридил))- изопропил]амин		345.3	D
2-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-4-карбонитрил		341.3	D
2-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-4-карбоксамид		359.3	D
2-амино-N-([2-(2-([1-(3-фтор(2- пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)(1,3-тиазол-4- ил)]метил)ацетамид		402.2	D
((2S)пирролидин-2-ил)-N-([2-(2- ([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)(1,3-тиазол-4- ил)]метил)карбоксамид		442.3	D
((2R)пирролидин-2-ил)-N-([2-(2- ([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)(1,3-тиазол-4- ил)]метил)карбоксамид		442.3	D
2-(2-([1-(3-фтор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-5-карбонитрил		341.2	D
1-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)пиразол-4-карбоновая кислота		359.1	D
N-(2-(карбамоилэтил)[1-(2-([1-(3- хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)пиразол-4-ил]карбоксамид		429.1	D
[1-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)]пиразол-4-ил]-N-(2- гидроксиэтил)карбоксамид		402.1	D

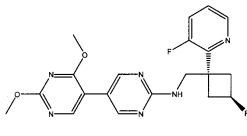
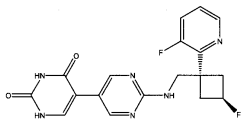
2-([1-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил]пиразол-4-ил]пропан-2-ол		373.1	D
5-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил]тиофен-2-карбоновая кислота		375.0	D
2-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-оксазол-4-карбоксамид		359.2	D
2-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-оксазол-4-карбоновая кислота		360.2	D
2-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5-ил)- 1,3-оксазол-5-карбоксамид		359.2	D
3-(2-([1-метил-1-(4- метилтиофенил)этил]амино)пир имидин-5-ил)бензокарбонитрил		361.2	D
3-(2-(2-(4- (метилсульфинил)фенил)пропан -2-иламино)пиримидин-5- ил)бензамид		395.2	D
3-(2-([1-метил-1-(4- (метилсульфонил)фенил)этил]а мино)пиримидин-5-ил)бензамид		411.2	D
3-[2-([1-метил-1-[2- (метилсульфонил)фенил]этил]а мино)пиримидин-5-ил]бензамид		411.2	D
3-[2-([1-метил-1-[3- (метилсульфонил)(2- пиридин)]этил]амино)пиримидин -5-ил]бензамид		412.2	D
2-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-4-карбоновая кислота		376.2	D
2-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-оксазол-5-карбоновая кислота		360.2	D
3-(2-(2-(2- (метилсульфинил)фенил)пропан -2-иламино)пиримидин-5- ил)бензамид		395.2	D
3-(2-(2-(3- (метилсульфинил)пиридин-2- ил)пропан-2- иламино)пиримидин-5- ил)бензамид		396.2	D
(5-(5H-1,2,3,4-тетразол-5- ил)пиримидин-2-ил)[1-(3-хлор(2- пиридил))-изопропил]амин		317.1	D

этил 5-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3,4-оксадиазол-2- карбоксилат		389.1	D
5-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3,4-оксадиазол-2- карбоксамид		389.1	D
метил 4-(2-([1-(3-хлор(2- пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)тиофен-2-карбоксилат		340.2	D
5-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,3-тиазол-2-карбоксамид		376.3	D
метил 4-(2-([1-(3-хлор(2- пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1-метилимидазол-2- карбоксилат		387.2	D
3-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,2,4-оксадиазол-5- карбоксамид		360.3	D
этил 5-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)-1,2,4-оксадиазол-3- карбоксилат		389.1	D
[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил](5-(1,2,4-оксадиазол- 5-ил)пиримидин-2-ил)амин		317.1	D
4-фтор-3-(2-([1-(3-метокси(2- пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)бензокарбонитрил		364.1	D
{{5-[5-(аминометил)(1,3-тиазол-2- ил)]пиримидин-2-ил}[1-(3-хлор(2- пиридил))-изопропил]амин		361.0	D
3-(2-([1-(3-хлор(2-гидрокси(2- пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)бензамид		384.1	D
2-[4-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)пиразолил]этан-1-ол		359.1	D
2-[4-(2-([1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино)пиримидин-5- ил)пиразолил]уксусная кислота		373.1	D

2-[4-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)пиразолил]ацетамид		372.1	D
N-[[1-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)пиразол-4- ил]метил]ацетамид		386.1	D
6-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)-2-пирролино[3,2-b]пиридин- 2-он		381.1	D
6-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)имидазо[2,1-b]1,3-тиазолин-2- карбоксами́д		414.1	D
5-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)-1-метилпиразол-3- карбоксами́д		372.2	D
3-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)-1-метилпиразол-5- карбоксами́д		372.2	D
5-(2-[[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)-2-метоксипиридин-3- карбонитрил		381.1	D
2-[(трет- бутокси)карбониламино]-N-[[1-(2- [[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)пиразол-4- ил]метил]ацетамид		501.1	D
3-[(трет- бутокси)карбониламино]-N-[[1-(2- [[1-(3-хлор(2-пиридил))- изопропил]амино]пиримидин-5- ил)пиразол-4- ил]метил]пропанамид		515.1	D
2-(2-[[[(1R)-1-(3-хлор(2-пиридил))- 2- метилпропил]амино]пиримидин- 5-ил]-1,3-тиазол-5-карбонитрил		371.2	D
2-(2-[[[(1S)-1-(3-хлор(2-пиридил))- 2- метилпропил]амино]пиримидин- 5-ил]-1,3-тиазол-5-карбонитрил		371.2	D
2-(2-[[[(1R)-1-(3-хлор(2-пиридил))- 2- метилпропил]амино]пиримидин- 5-ил]-1,3-тиазол-5-карбоксами́д		389.2	D

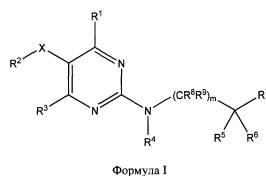
2-(2-((1S)-1-(3-хлор(2-пиридил))-2-метилпропил)амино)пиримидин-5-ил)-1,3-тиазол-5-карбоксамид		389.2	D
этил 3-(2-((1-(3-хлор(2-пиридил))-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксилат		388.2	D
метил 6-(2-((1-(3-хлор(2-пиридил))-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)пиримидин-4-карбоксилат		385.2	D
2-(2-((1-(3-хлор(2-пиридил))-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)-4-гидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-карбоновая кислота		409.1	D
метил 1-[2-((3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино]пиримидин-5-ил]пиррол-3-карбоксилат		400.3	D
1-[2-((3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино]пиримидин-5-ил]пиррол-3-карбоновая кислота		386.3	D
2-(2-((1-(3-хлор(2-пиридил))-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)-4-гидроимидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид		408.1	D
N-(трет-бутил)[5-(2-((1-(3-хлор(2-пиридил))-изопропил)амино)пиримидин-5-ил)пиридазин-3-ил]карбоксамид		426.2	D
{{2-((3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино}пиримидин-5-ил}амино-N-(1,3-тиазол-2-ил)карбоксамид		400.2	B
1-[2-((3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино]пиримидин-5-ил]-6-оксогидропиридин-3-карбоновая кислота		414.1	D
1-[2-((3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино]пиримидин-5-ил]-6-оксогидропиридин-3-карбоксамид		413.1	D
N-(2-[2-((3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил)метил)амино]пиримидин-5-ил)фенил)ацетамид		410.3	D

4-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)-4-метилпиримидин-5-ил]бензокарбонитрил		392.3	D
4-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)-4-метилпиримидин-5-ил]бензамид		410.3	D
2-[4-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)-4-метилпиримидин-5-ил]фенил]уксусная кислота		425.3	D
[5-(2-амино-5-метилпиримидин-4-ил)пиримидин-2-ил]{[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амин		384.3	D
5-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиридин-2-ол		370.2	D
{[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}[5-(6-метокси(3-пиримидин-2-ил)амин		384.3	D
5-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиримидин-2-ол		371.3	D
{[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}[5-(2-метоксипиримидин-5-ил)пиримидин-2-ил]амин		385.3	D
6-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)пиримидин-5-ил]пиридазин-3-ол		371.2	D
{[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}[5-(6-метоксипиридазин-3-ил)пиримидин-2-ил]амин		385.2	D
1-[2-({[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амино)пиримидин-5-ил]-4-гидроксигидропиридин-2-он		386.2	D
[5-(2,6-диметоксипиримидин-4-ил)пиримидин-2-ил]{[3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил))циклобутил]метил}амин		415.2	D

5-(2,4-диметоксипиридин-5-ил)пиридин-2-ил]([3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)метил]ами		415.2	D
5-[2-([3-фтор-1-(3-фтор(2-пиридил)циклобутил)метил]амино)пиридин-5-ил]-1,3-дигидропиридин-2,4-дион		387.2	D

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбирается из водорода и C_{1-6} алкила;

R^2 выбирается из 3-8-членного гетероциклоалкенила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где каждая из групп 3-8-членного гетероциклоалкенила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, $(CH_2)_nOR^a$, $(CH_2)_nNR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dC(O)R^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)OR^a$, $(CH_2)_nNR^dC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nNR^dSO_2R^a$, $(CH_2)_nC(O)R^a$, $(CH_2)_nC(O)OR^a$, $(CH_2)_nC(O)NR^bR^c$, $(CH_2)_nSO_2R^a$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей;

R^3 выбирается из водорода и C_{1-6} алкила;

R^4 выбирается из водорода и $C(O)OR^a$;

R^5 выбирается из водорода и C_{1-6} алкила;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил;

или альтернативно, R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу C_{3-8} циклоалкила, необязательно замещенного 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами;

R^7 выбирается из C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, каждый необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей;

каждый из R^8 и R^9 представляет собой водород;

X выбирается из связи и $-(CH_2)_pNR^dC(O)NR^d(CH_2)_q-$;

или альтернативно, X, R^2 и R^3 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо, необязательно содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, и необязательно содержащее одну или более двойных связей, и необязательно замещенное на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей;

R^a , в каждом случае независимо, выбирается из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галоалкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы и 5-10-членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где каждая из групп C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей;

каждый из R^b и R^c , в каждом случае независимо, выбирается из водорода, C_{1-6} алкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, $C(O)R^g$ и SO_2R^g , где каждая из групп C_{1-6} алкила и 3-8-членного гетероциклоалкила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей;

R^d , в каждом случае независимо, выбирается из водорода и C_{1-6} алкила;

R^f , в каждом случае независимо, выбирается из галогена, CN, OR^h , NR^iR^j , $NR^dC(O)R^h$, $NR^dC(O)OR^h$, $C(O)R^h$, $C(O)OR^h$, $C(O)NR^iR^j$, SO_2R^h и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^k заместителей;

R^g , в каждом случае, представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей OH;

R^h , в каждом случае независимо, выбирается из водорода, C_{1-6} алкила, C_{3-8} циклоалкила, 3-8-членного гетероциклоалкила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы и 5-10-

членного гетероарила, содержащего 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы, где каждая из групп C_{1-6} алкила, 3-8-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^k заместителей;

каждый из R^i и R^j , в каждом случае, представляет собой водород;

R^k , в каждом случае независимо, выбирается из OH и NH_2 ;

m представляет собой 0 или 1;

n, в каждом случае независимо, представляет собой 0 или 1;

p представляет собой 0; и

q представляет собой 0.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m представляет собой 0.

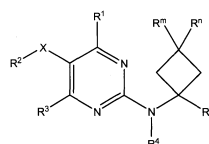
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где m представляет собой 1.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 и R^6 представляет собой метил.

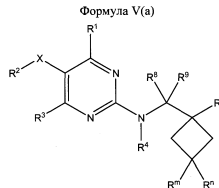
5. Соединение по любому одному из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 галогенами.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу, выбранную из циклобутила, 3-фторциклобутила и 3,3-дифторциклобутила.

7. Соединение по п.5, где соединение представляет собой соединение формулы V(a) или V(b) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула V(a)



Формула V(b)

где каждый из R^m и R^n независимо выбирается из водорода и галогена.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой галоген.

9. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где галоген и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс относительно друг друга.

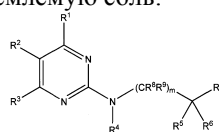
10. Соединение по п.8 или его фармацевтически приемлемая соль, где галоген и R^7 находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации цис относительно друг друга.

11. Соединение по любому одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

12. Соединение по любому одному из пп.1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой 2-пиридил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, OR^a , SR^a , $S(O)R^a$, SO_2R^a , C_{1-6} алкила и C_{1-6} галоалкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

14. Соединение по любому одному из пп.1-13, где соединение представляет собой соединение формулы XII(a) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула XII(a).

15. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой фенил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из

галогена, CN, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

16. Соединение по любому одному из пп.1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой 5-10-членный гетероарил, необязательно замещенный на 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, выбранных из галогена, CN, оксо, $(\text{CH}_2)_n\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{NR}^d\text{SO}_2\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_2\text{R}^a$ и C_{1-6} алкила, где C_{1-6} алкил необязательно замещается на 1, 2, 3, 4 или 5 R^f заместителей.

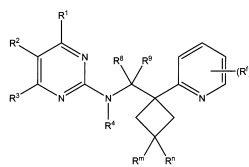
17. Соединение по п.16 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбирается из фуридила, пирролила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, триазолила и тетразолила, каждый необязательно замещенный на $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

18. Соединение по любому одному из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

19. Соединение по любому одному из пп.1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

20. Соединение по любому одному из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой водород.

21. Соединение по п.1, где соединение представляет собой соединение формулы XII(o) или его фармацевтически приемлемую соль:



Формула XII(o),

где каждый из R^1 , R^3 и R^4 представляет собой водород;

R^2 выбирается из фуридила, пирролила, тиофенила, тиазолила, изотиазолила, тиадиазолила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, имидазолила, триазолила и тетразолила, каждый необязательно замещенный на $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой фтор;

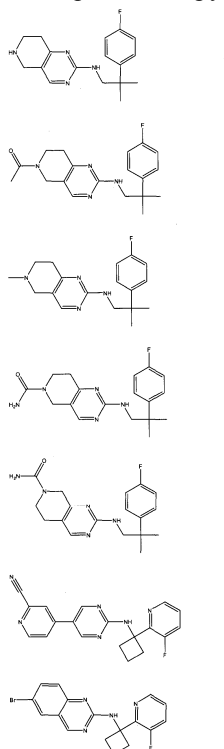
каждый из R^8 и R^9 представляет собой водород;

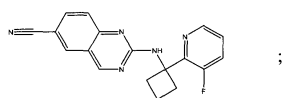
n представляет собой 0 или 1; и

g представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

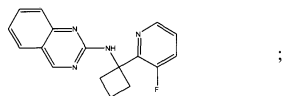
22. Соединение по п.21 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^m и R^n представляет собой водород, а другой представляет собой фтор; и фтор и пиридиловое кольцо находятся на циклобутиловом кольце в конфигурации транс относительно друг друга.

23. Соединение по п.1, где соединение выбирается из группы, состоящей из

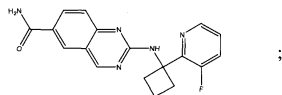




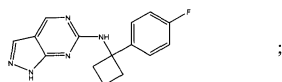
;



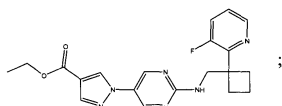
;



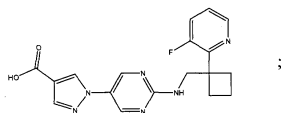
;



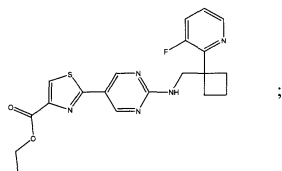
;



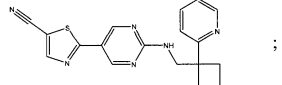
;



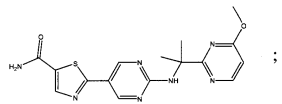
;



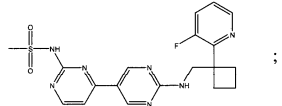
;



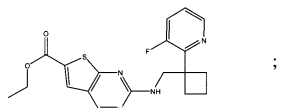
;



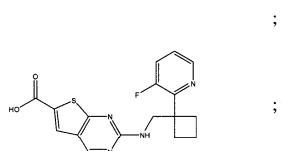
;



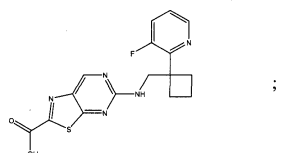
;



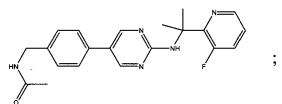
;



;

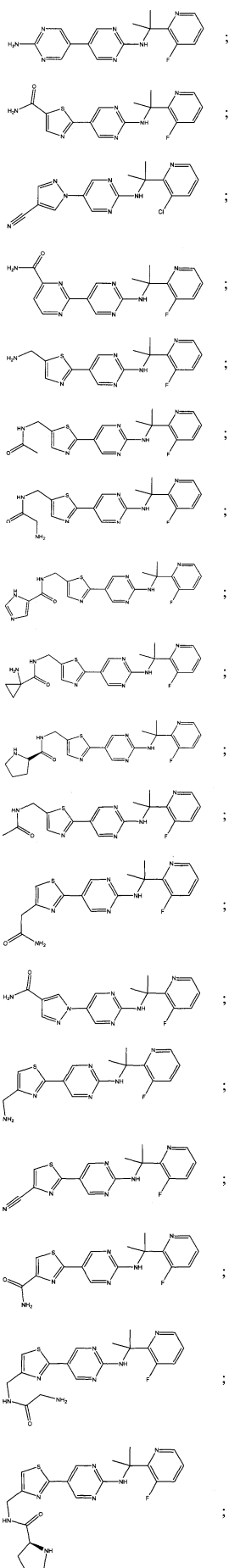


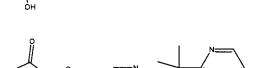
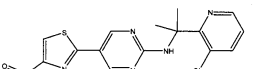
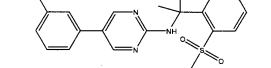
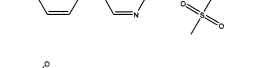
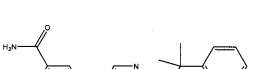
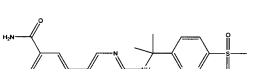
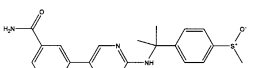
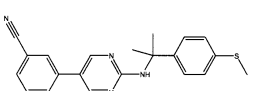
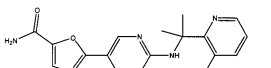
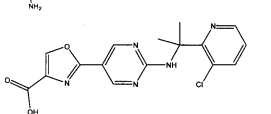
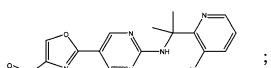
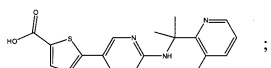
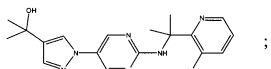
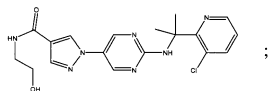
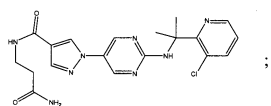
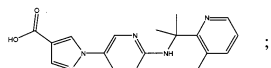
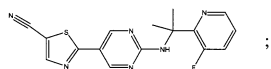
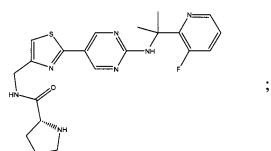
;

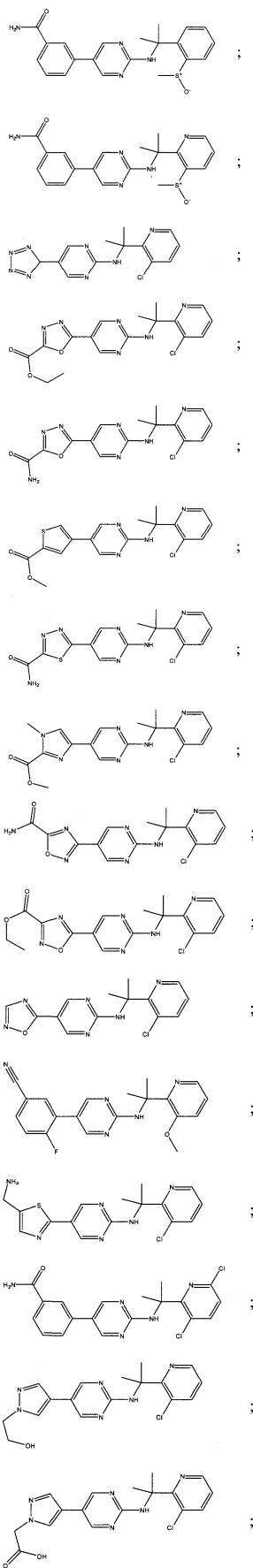


;

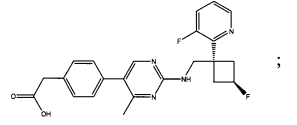
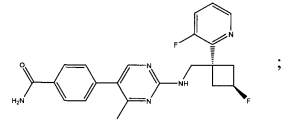
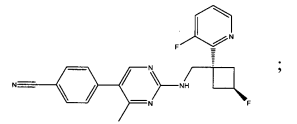
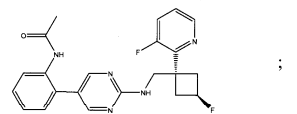
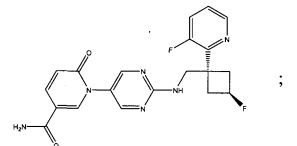
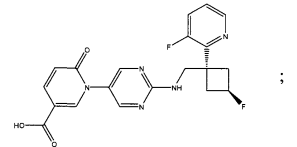
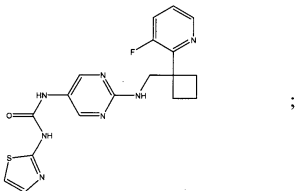
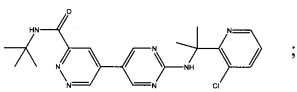
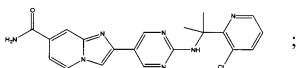
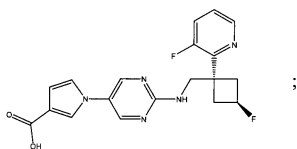
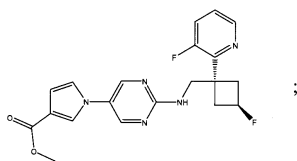
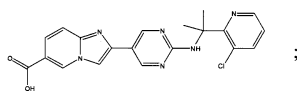
037350

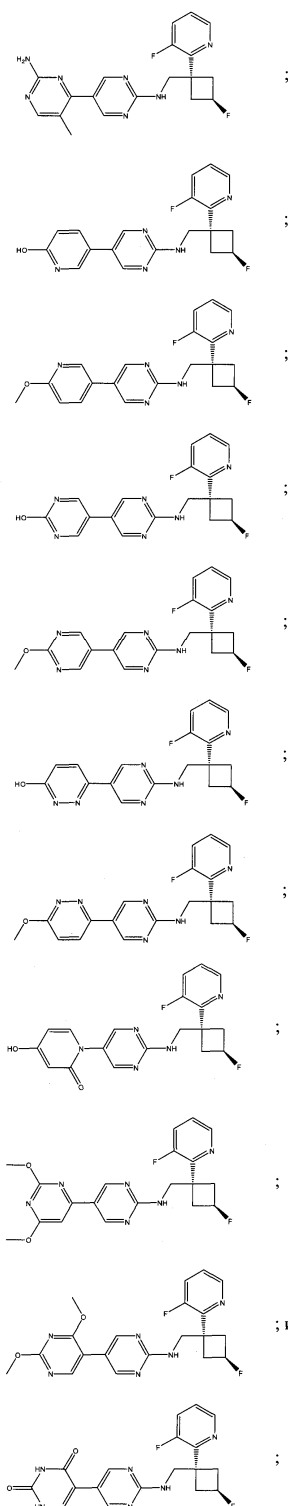






037350





или его фармацевтически приемлемой соли.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтическими приемлемыми носителями или наполнителями для лечения заболевания или состояния, выбранных из группы, состоящей из нервно-мышечных расстройств, состояний мышечного истощения, мышечных миопатий, заболевания периферической сосудистой системы, заболевания периферических артерий, слабости, мышечной атрофии и усталости, метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения, миастении гравис и сердечной недостаточности.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтическими приемлемыми носителями или наполнителями для лечения латерального амиотрофического склероза (ЛАС).

26. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтическими приемлемыми носителями или наполнителями для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

27. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтическими приемлемыми носителями или наполнителями для лечения хронической обструкционной болезни легких (ХОБЛ).

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп.24-27, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция назначается для орального, сублингвального, подкожного, парентерального, внутривенного, интраназального, местного, трансдермального, интраперитонеального, внутримышечного, внутрилегочного, вагинального, ректального или внутриглазного применения.

29. Фармацевтическая композиция по любому из пп.24-27, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция назначается для орального применения.

30. Применение соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, выбранных из нервно-мышечных расстройств, состояний мышечного истощения, мышечных миопатий, заболевания периферической сосудистой системы, заболевания периферических артерий, слабости, мышечной атрофии и усталости, метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения, миастении гравис и сердечной недостаточности.

31. Применение соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения латерального амиотрофического склероза (ЛАС).

32. Применение соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения спинальной мышечной атрофии (СМА).

33. Применение соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения хронической обструкционной болезни легких (ХОБЛ).

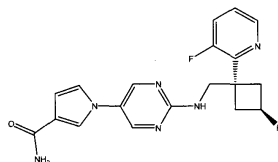
34. Способ лечения заболевания или состояния, выбранных из группы, состоящей из нервно-мышечных расстройств, состояний мышечного истощения, мышечных миопатий, заболевания периферической сосудистой системы, заболевания периферических артерий, слабости, мышечной атрофии и усталости, метаболического синдрома, синдрома хронической усталости, ожирения, миастении гравис и сердечной недостаточности, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ лечения латерального амиотрофического склероза (ЛАС), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

36. Способ лечения спинальной мышечной атрофии (СМА), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

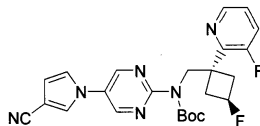
37. Способ лечения хронической обструкционной болезни легких (ХОБЛ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемой соли.

38. Способ получения соединения формулы (A)



(A)

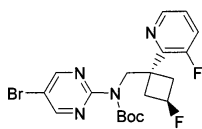
отличающийся тем, что способ включает взаимодействие соединения формулы (B)



(B)

с пероксидом водорода.

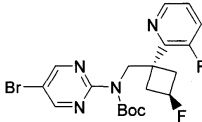
39. Способ по п.38, отличающийся тем, что соединение формулы (B) получают путем взаимодействия соединения формулы (C)



(C)

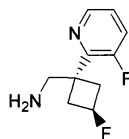
с 3-цианопирролом.

40. Способ получения соединения формулы (C)



(C)

отличающийся тем, что способ включает взаимодействие соединения формулы (D)

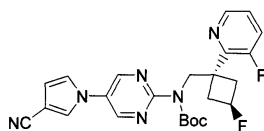


(D)

с 5-бром-2-фторпиримидином;

с последующим взаимодействием полученного продукта с ди-трет-бутил-дикарбонатом (Boc_2O) для получения соединения формулы (C).

41. Соединение формулы (B)



(B).

