

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091624 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.02.16

(22) Дата подачи заявки
2019.02.07

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/627,908; 62/627,921

(32) 2018.02.08

(33) US

(86) PCT/IL2019/050151

(87) WO 2019/155468 2019.08.15

(71) Заявитель:

ЙИССУМ РИСЕРЧ ДИВЕЛОПМЕНТ
КОМПАНИ ОФ ДЗЕ ХЕБРИО
ЮНИВЕРСИТИ ОФ ИЕРУСАЛИМ
ЛТД. (IL)

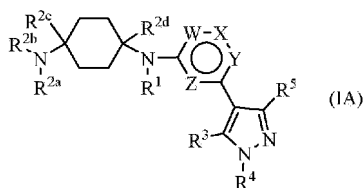
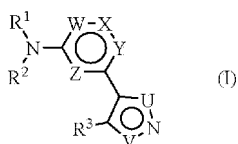
(72) Изобретатель:

Снир-Алкалай Ирит (IL), Вакка
Йозеф (US), Бен-Нериах Йинон (IL)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем документе предложены соединения, например соединение формулы (I) или (IA), и их фармацевтические композиции. Также в настоящем документе предложены способы их применения для лечения, ослабления или предупреждения одного или нескольких симптомов нарушения, заболевания или состояния, опосредованных киназой 1 (CK1), киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1) или циклинзависимой киназой 9 (CDK9).



A1

202091624

202091624

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564206EA/011

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По данной заявке испрашивается приоритет предварительных заявок США №№ 62/627908 и 62/627921, поданных 8 февраля 2018 г, описание каждой из которых полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] В настоящем документе предложены гетероарильные соединения и их фармацевтические композиции. Также в настоящем документе предложены способы их применения для лечения, ослабления или предупреждения расстройства, заболевания или состояния, опосредованного киназой 1 (CK1), киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1), или циклин-зависимой киназой 9 (CDK9).

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Киназа 1 α (CK1 α), кодируемая геном *Csnk1a1*, является компонентом комплекса деградации β -катенина и критическим регулятором пути передачи сигналов Wnt. Schitteck and Sinnberg, *Mol. Cancer* **2014**, *13*, 231; Cheong and Virshup, *J. Biochem. Cell Biol.* **2011**, *43*, 465-469; Elyada *et al.*, *Nature* **2011**, *470*, 409-413. CK1 α фосфорилирует β -катенин по Ser45, который настраивает его для последующего фосфорилирования GSK-3 β . GSK-3 β фосфорилирует β -катенин по Ser33, Ser37 и Thr41, маркируя его для убиквитинирования и протеасомной деградации. Это CK1 α -зависимое фосфорилирование функционирует как молекулярный переключатель пути Wnt. Amit *et al.*, *Genes Dev.* **2002**, *16*, 1066-1076. Гомозиготный дефицит CK1 α приводит к эмбриональной летальности, предполагая фундаментальную роль CK1 α в эмбриогенезе. В исследовании эпителия кишечника мышей было обнаружено, что дефицит CK1 α вызывает активацию Wnt и ответ на повреждение ДНК с устойчивой активацией p53 и клеточным старением; это также наблюдалось в других типах тканей, таких как кератиноциты кожи, включая тканевые стволовые клетки. Elyada *et al.*, *Nature* **2011**, *470*, 409-413; Schneider *et al.*, *Cancer Cell* **2014**, *26*, 509-520; Chang *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2017**, *114*, E8035-E8044. Эти факты свидетельствуют о том, что CK1 α играет важную роль в клеточных процессах в различных тканях, которые по крайней мере частично координируются с p53. Хорошо известный белок-супрессор опухолей, p53, представляет собой фактор транскрипции, который играет ключевую роль в клеточных реакциях на генотоксический стресс и повреждение ДНК. Levine and Oren, *Nat. Rev. Cancer* **2009**, *9*, 749-758. В коже p53 также действует как центральный игрок против УФ-повреждения через путь p53/POMC/ α -MSH/MC1R/MITF загара кожи и через путь репарации ДНК/остановки клеточного цикла/апоптоза. Cui *et al.*, *Cell* **2007**, *128*, 853-864; Ogmundsdottir and Steingrimsdottir, *Pigment. Cell Melanoma Res.* **2014**, *27*, 154-155.

[0004] Киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1), представляет собой серин/треонин киназу, которая опосредует сигналы, вызванные Toll-

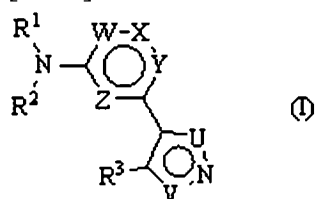
подобным рецептором (TLR) и рецептором интерлейкина-1 (IL1R). Janssens and Beyaert, *Mol. Cell.* **2003**, *11*, 293-302. После активации рецептора IRAK1 фосфорилируется, что приводит к вовлечению TRAF6 и активации путей NF-κB и JNK. IRAK1 была идентифицирована как терапевтическая мишень при многих пролиферативных заболеваниях, включая миелодиспластический синдром (МДС), некоторые подгруппы острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), трижды негативный рак груди и рак головы и шеи. Rhyasen *et al.*, *Cancer Cell.* **2013**, *24*, 90-104; Rhyasen *et al.*, *Exp. Hematol.* **2013**, *41*, 1005-1007; Wee *et al.*, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8746; Adams *et al.*, *Oncotarget* **2015**, *6*, 43395-43407. Например, было продемонстрировано, что ингибирование IRAK небольшой молекулой или нокдаун IRAK1 ухудшает пролиферацию клеток MDS, функцию предшественников и жизнеспособность *in vitro* и *in vivo*. Rhyasen *et al.*, *Cancer Cell.* **2013**, *24*, 90-104; Rhyasen *et al.*, *Exp. Hematol.* **2013**, *41*, 1005-1007. Также было продемонстрировано, что сверхэкспрессия IRAK1 дает трижды негативным клеткам рака молочной железы (TNBC) преимущество роста за счет секреции цитокинов, связанных с NF-В, а метастатические клетки TNBC демонстрируют усиление зависимости от IRAK1, что приводит к высокой чувствительности к генетическому и фармакологическому ингибированию IRAK1. Wee *et al.*, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 8746. Было продемонстрировано, что IRAK1 необходима для выживания клеток плоскоклеточного рака головы и шеи. Adams *et al.*, *Oncotarget* **2015**, *6*, 43395-43407.

[0005] Циклин-зависимая киназа 9 (CDK9) является заметным членом подсемейства транскрипционных CDK, группы киназ, функция которых заключается в контроле первичных стадий синтеза и процессинга мРНК эукариотической РНК-полимеразой II. Как циклинзависимая киназа, активация CDK9 *in vivo* зависит от ее ассоциации с циклинами Т-типа для сборки положительного фактора элонгации транскрипции (P-TEFb). Несколько случаев дерегуляции CDK9 были связаны с серьезными заболеваниями человека, включая различные типы рака и СПИД, из-за ее важной роли в репликации ВИЧ. Было показано, что многие вирусы человека, включая ВИЧ, сильно зависят от активности CDK9, которая транскрибируется в клетках-хозяевах. Paparidis *et al.*, *Mol. Biosyst.* **2017**, *13*, 246-276.

[0006] Таким образом, существует потребность в соединении в качестве эффективного терапевтического агента для лечения расстройства, заболевания или состояния, опосредованного киназой 1, киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 или циклин-зависимой киназой 9.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящем документе предложено соединение формулы I:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров,

таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

U и V, каждый, независимо, представляют собой -O- и =C(R⁴)-; или U и V, каждый, независимо, представляют собой =N- и -N(R⁵)-;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой =N-; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)-, -N(R⁷)-, =N-, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

R¹ и R², каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; или R¹ и R² вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл;

каждый R³, R⁴ и R⁶, независимо, представляет собой (a) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R⁵ и R⁷, каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; и

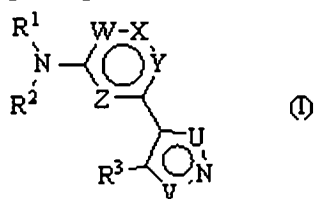
каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, независимо, представляет собой водород, дейтерий, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены,

образуют гетероцикл; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(O)SR^a$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-C(S)R^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(S)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(O)SR^a$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OC(S)R^a$, $-OC(S)OR^a$, $-OC(S)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(O)SR^d$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aC(S)R^d$, $-NR^aC(S)OR^d$, $-NR^aC(S)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d , независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a ;

где каждый Q^a , независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил и гетероцикл; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(O)SR^e$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-C(S)R^e$, $-C(S)OR^e$, $-C(S)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(O)SR^e$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OC(S)R^e$, $-OC(S)OR^e$, $-OC(S)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(O)SR^f$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eC(S)R^h$, $-NR^eC(S)OR^f$, $-NR^eC(S)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e , R^f , R^g и R^h , независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл.

[0008] Также в настоящем документе предложено соединение формулы I:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

U и V, каждый, независимо, представляют собой -O- и $=C(R^4)-$; или U и V, каждый, независимо, представляют собой $=N-$ и $-N(R^5)-$; или U представляет собой $=N-$ и $-N(R^5)-$; и V представляет собой $=C(R^4)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой $=N-$; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$, $-N(R^7)-$, $=N-$, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

R^1 и R^2 , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^1 и R^2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл;

каждый R^3 , R^4 и R^6 , независимо, представляет собой (a) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^5 и R^7 , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

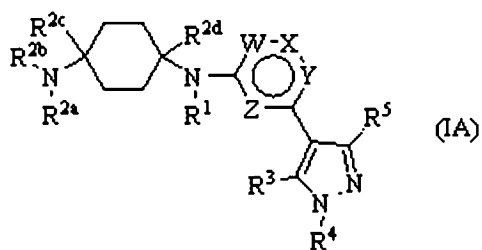
каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , независимо, представляет собой водород, дейтерий, C_{1-6}

алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0009] Кроме того, в настоящем документе предложено соединение формулы IA:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой $=N-$; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$, $-N(R^7)-$, $=N-$, $-O-$ или $-S-$; и Y обозначает связь;

каждый R^1 , R^4 и R^7 , независимо, представляет собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{2b} представляет собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6}

алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) - C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; и

R^{2d} представляет собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R³, R⁵ и R⁶, независимо, представляет собой (а) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; и

каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, независимо, представляет собой водород, дейтерий, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (а) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (с) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или

дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0010] Далее в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0011] В настоящем документе предложен способ лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0012] В настоящем документе предложен способ лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS) у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0013] В настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси

энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0014] В настоящем документе предложен способ лечения, ослабления или предупреждения кожного воспаления, заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0015] В настоящем документе предложен способ защиты субъекта от ультрафиолетового излучения, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0016] В настоящем документе предложен способ увеличения пигментации кожи у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0017] В настоящем документе предложен способ повышения уровня эумеланина у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0018] В настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного кazeинкиназой 1 (CK1), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0019] В настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0020] В настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или

нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного циклин-зависимой киназой 9 (CDK9), включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0021] В настоящем документе предложен способ ингибирования активности СК1 в клетке, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0022] В настоящем документе предложен способ ингибирования активности IRAK1 в клетке, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0023] В настоящем документе предложен способ ингибирования активности CDK9 в клетке, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0024] В настоящем документе предложен способ ингибирования роста клетки, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0025] В настоящем документе предложен способ ингибирования репликации вируса у хозяина, включающий введение хозяину терапевтически эффективного количества соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0026] В настоящем документе предложен способ повышения уровня эумеланина в клетке кожи, включающий контактирование клетки с эффективным количеством соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0027] На фиг. 1 показано влияние соединений **A1**, **A2**, **B1** и **B2** на уровни экспрессии белков β -катенина, MDM2, MCL-1, MYC и p53; и на фосфорилирование РНК POL2-CTD

(pCTD) и H2AX (γ H2AX), после 16-часовой обработки клеток RKO, где в качестве контроля нагрузки использовали PP2Ac.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0028] Чтобы упростить понимание изобретения, изложенного в настоящем документе, ниже даны определения ряда терминов.

[0029] Обычно используемая в настоящем документе номенклатура и лабораторные методы органической химии, медицинской химии, биохимии, биологии и фармакологии, описанные в настоящем документе, хорошо известны и широко используются в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимают специалисты в области техники, к которой относится это изобретение.

[0030] Термин «субъект» относится к животному, включая, но не ограничиваясь этим, примата (например, человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в настоящем документе взаимозаменяемо применительно, например, к субъекту-млекопитающему, такому как субъект-человек. В одном варианте осуществления изобретения субъектом является человек.

[0031] Термин «хозяин» относится к одноклеточному или многоклеточному организму, в котором вирус может размножаться, включая, но не ограничиваясь этим, клетку, клеточную линию и животное, такое как человек.

[0032] Термины «лечить», «лечение» и «излечение» подразумевают облегчение или устранение расстройства, заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с расстройством, заболеванием или состоянием; или облегчение или устранение причины(причин) самого расстройства, заболевания или состояния.

[0033] Термины «предупреждать», «предотвращение» и «предупреждение», как подразумевается, включают способ отсрочки и/или предупреждения возникновения расстройства, заболевания или состояния и/или сопутствующих ему симптомов; не допущение у субъекта приобретения расстройства, заболевания или состояния; или снижение риска заражения субъекта заболеванием или состоянием.

[0034] Термины «облегчать» и «облегчение» относятся к ослаблению или уменьшению одного или нескольких симптомов (например, боли) расстройства, заболевания или состояния. Термины могут также относиться к уменьшению неблагоприятных эффектов, связанных с активным ингредиентом. Иногда полезные эффекты, которые субъект получает от профилактического или терапевтического средства, не приводят к излечению расстройства, заболевания или состояния.

[0035] Термин «контактирование» или «контакт» предназначен для обозначения объединения терапевтического агента и клетки или ткани таким образом, что в результате такого контакта возникает физиологический и/или химический эффект. Контакт может происходить *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В одном варианте осуществления изобретения терапевтический агент приводят в контакт с клеткой в клеточной культуре (*in vitro*), чтобы

определить влияние терапевтического агента на клетку. В другом варианте осуществления контакт терапевтического агента с клеткой или тканью включает введение терапевтического агента субъекту, имеющему клетку или ткань для контакта.

[0036] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество», как подразумевается, включает количество соединения, которое при введении является достаточным для предупреждения развития или для ослабления до некоторой степени одного или нескольких симптомов расстройства, болезни или состояния, которое лечат. Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относится к количеству соединения, которое является достаточным, чтобы вызвать такой биологический или медицинский ответ биологического вещества (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который является искомым для исследователя, ветеринара, врача или клинициста.

[0037] Термин «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемый эксципиент» относится к фармацевтически приемлемому веществу, композиции или несущей среде, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте осуществления изобретения каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в смысле совместимости с другими ингредиентами фармацевтической композиции и пригоден для использования в контакте с тканью или органом субъекта (например, человека или животного) без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Смотри, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22nd ed.; Allen Ed.: Philadelphia, PA, 2012; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 8th ed.; Sheskey *et al.*, Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmacists Association: 2017; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0038] Термин «около» или «приблизительно» означает приемлемую ошибку для конкретного значения, определяемого специалистом в данной области техники, которая частично зависит от того, как значение измеряется или определяется. В некоторых вариантах осуществления термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В некоторых вариантах осуществления термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона.

[0039] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводят субъекту отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми наполнителями для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов расстройства, болезни или состояния. Используемый в настоящем документе термин «активный ингредиент» и «активное

вещество» может обозначать оптически активный изомер соединения, описанного в настоящем документе.

[0040] Термины «лекарственное средство», «терапевтический агент» и «химиотерапевтический агент» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, профилактики или ослабления одного или нескольких симптомов расстройства, болезни или состояния.

[0041] Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Например, C₁₋₆ алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C₁₋₂₀), от 1 до 15 (C₁₋₁₅), от 1 до 10 (C₁₋₁₀) или от 1 до 6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Как используется в настоящем документе, линейные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ алкильные группы также обозначаются как «низший алкил». Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), н-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы).

[0042] Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, где алкилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Например, C₁₋₆ алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C₁₋₂₀), от 1 до 15 (C₁₋₁₅), от 1 до 10 (C₁₋₁₀) или от 1 до 6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Как используется в настоящем документе, линейные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ алкиленовые группы также обозначаются как «низший алкилен». Примеры алкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), н-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), н-бутилен, изобутилен, трет-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы).

[0043] Термин «гетероалкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, который в углеводородной

цепи содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N. Например, C₁₋₆ гетероалкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C₁₋₂₀), от 1 до 15 (C₁₋₁₅), от 1 до 10 (C₁₋₁₀) или от 1 до 6 (C₁₋₆) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Как используется в настоящем документе, линейные C₁₋₆ и разветвленные C₃₋₆ гетероалкиленовые группы также обозначаются как «низший гетероалкилен». Примеры гетероалкиленовых групп включают, но не ограничиваются ими, -CH₂O-, -CH₂OCH₂-, -CH₂CH₂O-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, -CH₂CH₂NH-, -C(O)NH-, -C(O)NHCH₂-, -CH₂C(O)NH-, -CH₂S-, -CH₂SCH₂-, -CH₂CH₂S-, -CH₂S(O)₂NH-, -CH₂S(O)₂NHCH₂- и -CH₂CH₂S(O)₂NH-. В некоторых вариантах осуществления гетероалкилен также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе.

[0044] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит один или несколько, в одном варианте осуществления изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну, углерод-углеродную двойную связь(связи). Алкенил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Термин «алкенил» охватывает радикалы, имеющие «цис» или «транс» конфигурацию, или их смесь, или, альтернативно, «Z» или «E» конфигурацию, или их смесь, как понятно специалистам в данной области техники. Например, C₂₋₆ алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал, имеющий от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, имеющий от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются ими, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

[0045] Термин «алкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько углерод-углеродных двойных связей, в одном варианте осуществления изобретения от одной до пяти углерод-углеродных двойных связей, в другом варианте осуществления одну углерод-углеродную двойную связь. Алкенилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Термин «алкенилен» охватывает радикалы, имеющие конфигурацию «цис» или «транс», или их

смесь, или, альтернативно, конфигурацию «Z» или «E», или их смесь, что понятно специалистам в данной области техники. Например, C_{2-6} алкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. Примеры алкениленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

[0046] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте осуществления изобретения одну, два, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну, углерод-углеродную тройную связь(связи). Алкинил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Например, C_{2-6} алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 4-6 атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, который содержит от 4 до 20 (C_{4-20}), от 4 до 15 (C_{4-15}), от 4 до 10 (C_{4-10}) или от 4 до 6 (C_{4-6}) атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются ими, этинил ($-C\equiv CH$), пропинил (включая все изомерные формы, например, 1-пропинил ($-C\equiv CCH_3$) и пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$)), бутинил (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-ил и 2-бутин-1-ил), пентинил (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-ил и 1-метил-2-бутин-1-ил) и гексинил (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-ил).

[0047] Термин «алкинилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте осуществления изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте осуществления одну или две, углерод-углеродные тройные связи. Алкинилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. Например, C_{2-6} алкинилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 4-6 атомам углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 6 атомов углерода, или разветвленный ненасыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который

содержит от 4 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкинилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 4 до 20 (C_{4-20}), от 4 до 15 (C_{4-15}), от 4 до 10 (C_{4-10}) или от 4 до 6 (C_{4-6}) атомов углерода. Примеры алкиниленовых групп включают, но не ограничиваются ими, этинилен, пропинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пропинилен и пропаргилен), бутинилен (включая все изомерные формы, например, 1-бутин-1-илен и 2-бутин-1-илена), пентинилен (включая все изомерные формы, например, 1-пентин-1-илен и 1-метил-2-бутин-1-илен) и гексинилен (включая все изомерные формы, например, 1-гексин-1-илен).

[0048] Термин «циклоалкил» относится к циклическому одновалентному углеводородному радикалу, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе. В одном варианте осуществления изобретения циклоалкил представляет собой насыщенную или ненасыщенную, но не ароматическую, и/или мостиковую, или не мостиковую, и/или конденсированную бициклическую группу. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил содержит от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 12 (C_{3-12}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. В одном варианте осуществления изобретения циклоалкил является моноциклическим. В другом варианте осуществления циклоалкил является бициклическим. В еще одном варианте осуществления циклоалкил является полициклическим. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептенил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

[0049] Термин «арил» относится к одновалентному моноциклическому ароматическому углеводородному радикалу и/или одновалентному полициклическому ароматическому углеводородному радикалу, который содержит по меньшей мере одно ароматическое углеродное кольцо. В некоторых вариантах осуществления арил имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) кольцевых атомов углерода. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец является ароматическим, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). В одном варианте осуществления изобретения арил является моноциклическим. В другом варианте осуществления арил является полициклическим. В еще одном варианте осуществления арил является бициклическим. В еще одном варианте осуществления арил является трициклическим. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе.

[0050] Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или несколькими арильными группами. В некоторых вариантах осуществления аралкил имеет от 7 до 30 (C_{7-30}), от 7 до 20 (C_{7-20}) или от 7 до 16 (C_{7-16}) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В некоторых вариантах осуществления аралкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе.

[0051] Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или одновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит в кольце один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N. Гетероарил связан с остальной частью молекулы через ароматическое кольцо. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S и/или от одного до четырех атомов N; при условии, что общее число гетероатомов в каждом кольце равно четырем или меньше, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. В одном варианте осуществления изобретения гетероарил является моноциклическим. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. В другом варианте осуществления гетероарил является бициклическим. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. В еще одном варианте осуществления гетероарил является трициклическим. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но не ограничиваются ими, акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, пиримидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе.

[0052] Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к одновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или одновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или несколько атомов неароматического кольца представляют собой гетероатомы, где каждый независимо выбран из O, S и N; и остальные

кольцевые атомы являются атомами углерода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая или гетероциклическая группа имеет от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 кольцевых атомов. Гетероциклическая группа связана с остальной частью молекулы через неароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть конденсированной или мостиковой, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы, и некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклическая группа может быть присоединена к основной структуре на любом гетероатоме или атоме углерода, если это приводит к образованию стабильного соединения. Примеры гетероциклических групп включают, но не ограничиваются ими, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксанил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротииенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-третианил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями Q, описанными в настоящем документе.

[0053] Термин «галоген», «галогенид» или «гало» относится к фтору, хлору, брому и/или йоду.

[0054] Термин «необязательно замещенный» предназначен для обозначения того, что группа или заместитель, такой как алкильная, алкиленовая, гетероалкиленовая, алкенильная, алкениленовая, алкинильная, алкиниленовая, циклоалкильная, арильная, аралкильная, гетероарильная или гетероциклическая группа, могут быть замещены одним или несколькими, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, каждый из которых независимо выбран, например, из (a) дейтерия (-D), циано (-CN), галогена и нитро (-NO₂); (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклического, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -

OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a. Как используется в настоящем документе, все группы, которые могут быть замещены, являются «необязательно замещенными», если не указано иное.

[0055] В одном варианте осуществления изобретения, каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0056] В некоторых вариантах осуществления выражения «оптически активные» и «энантиомерно активные» относятся к совокупности молекул, которые имеют энантиомерный избыток не менее чем около 50%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90%, не менее чем около 91%, не менее чем около 92%, не менее чем около 93%, не менее чем около 94%, не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%. В некоторых вариантах осуществления оптически активное соединение содержит около 95% или более одного энантиомера и около 5% или менее другого энантиомера в расчете на общую массу рассматриваемой энантиомерной смеси.

[0057] При описании оптически активного соединения префиксы R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации соединения относительно его хирального центра(ов). (+) и (-) используются для обозначения оптического вращения соединения, то

есть направления, в котором оптически активным соединением вращается плоскость поляризованного света. Префикс (-) указывает, что соединение является левовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) указывает, что соединение является правовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией соединения, *R* и *S*.

[0058] Термин «обогащенный изотопом» относится к соединению, которое содержит не природную долю изотопа одного или нескольких атомов, которые составляют такое соединение. В некоторых вариантах осуществления обогащенное изотопами соединение содержит не природные доли одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь этим, водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-35 (^{35}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). В некоторых вариантах осуществления обогащенное изотопами соединение находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивно. В некоторых вариантах осуществления обогащенное изотопами соединение содержит не природные доли одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь этим, водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), серу-32 (^{32}S), серу-33 (^{33}S), серу-34 (^{34}S), серу-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). В некоторых вариантах осуществления обогащенное изотопами соединение находится в нестабильной форме, то есть радиоактивно. В некоторых вариантах осуществления обогащенное изотопами соединение содержит не природные доли одного или нескольких изотопов, включая, но не ограничиваясь этим, тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), серу-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Понятно, что в соединении, представленном в настоящем документе, где это возможно по мнению специалиста в данной области, водород может представлять собой, например, ^2H , или углерод может представлять собой, например, ^{13}C , или азот может представлять собой, например, ^{15}N , или кислород может представлять собой, например, ^{18}O .

[0059] Термин «изотопное обогащение» относится к проценту включения менее распространенного изотопа (например, D для дейтерия или водорода-2) элемента в данном положении в молекуле вместо более распространенного изотопа (например, ^1H для протия или водорода-1) элемента. Как используется в настоящем документе, когда атом в определенном положении в молекуле обозначается как конкретный менее распространенный изотоп, подразумевается, что содержание этого изотопа в этом

положении значительно превышает его природное содержание.

[0060] Термин «коэффициент изотопного обогащения» относится к соотношению между изотопным содержанием в изотопно-обогащенном соединении и природным содержанием конкретного изотопа.

[0061] Термин «водород» или символ «H» относится к составу природных изотопов водорода, которые включают в себя природное содержание протия (^1H), дейтерия (^2H или D) и трития (^3H). Протий является наиболее распространенным изотопом водорода с естественным содержанием более 99,98%. Дейтерий является менее распространенным изотопом водорода, имеющим природное содержание около 0,0156%.

[0062] Термин «обогащение дейтерием» относится к проценту включения дейтерия в заданном положении в молекуле вместо водорода. Например, обогащение дейтерием как 1% в данном положении означает, что 1% молекул в данном образце содержат дейтерий в указанном положении. Поскольку природное распределение дейтерия составляет в среднем около 0,0156%, обогащение дейтерием в любом положении соединения, синтезированного с использованием необогащенных исходных материалов, составляет в среднем около 0,0156%. Как используется в настоящем документе, когда определенное положение в изотопно-обогащенном соединении обозначается как наличие дейтерия, подразумевается, что содержание дейтерия в этом положении в соединении существенно больше его природного содержания (0,0156%).

[0063] Термин «углерод» или символ «C» относится к композиции природных изотопов углерода, которые включают углерод-12 (^{12}C) и углерод-13 (^{13}C) в их природном содержании. Углерод-12 является наиболее распространенным изотопом углерода с природным содержанием более 98,89%. Углерод-13 является менее распространенным изотопом углерода, имеющим природное содержание около 1,11%.

[0064] Термин «обогащение углеродом-13» или «обогащение ^{13}C » относится к проценту включения углерода-13 в данном положении в молекуле вместо углерода. Например, обогащение углеродом-13 как 10% в данном положении означает, что 10% молекул в данном образце содержат углерод-13 в указанном положении. Поскольку природное распределение углерода-13 составляет в среднем около 1,11%, обогащение углеродом-13 в любом положении в соединении, синтезированном с использованием необогащенных исходных материалов, составляет в среднем около 1,11%. Как используется в настоящем документе, когда определенное положение в изотопно-обогащенном соединении обозначается как содержащее углерод-13, подразумевается, что содержание углерода-13 в этом положении в соединении существенно превышает его природное содержание (1,11%).

[0065] Термины «по существу чистый» и «по существу гомогенный» означают достаточно однородный, чтобы рассматриваться как не содержащий легко обнаруживаемые примеси, что определяется стандартными аналитическими методами, используемыми специалистом в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, тонкослойную хроматографию (ТСХ), гель-электрофорез, высокоэффективную

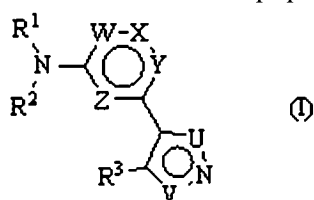
жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газовую хроматографию (ГХ), ядерный магнитный резонанс (ЯМР) и масс-спектрометрию (МС); или достаточно чистый, чтобы дальнейшая очистка не обнаруживала видимых изменений физических, химических, биологических и/или фармакологических свойств, таких как ферментативная и биологическая активность вещества. В некоторых вариантах осуществления «по существу чистый» или «по существу гомогенный» относится к совокупности молекул, где по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,5% по массе молекул представляют собой одно соединение, включая один энантиомер, рацемическую смесь или смесь энантиомеров, как определено стандартными аналитическими методами. Как используется в настоящем документе, когда атом в определенном положении в обогащенной изотопами молекуле обозначен как конкретный менее распространенный изотоп, соединение, которое содержит иной, чем указанный изотоп в указанном положении, является примесью по отношению к изотопно обогащенному соединению. Таким образом, для дейтерированного соединения, которое имеет атом в определенном положении, обозначенный как дейтерий, соединение, которое содержит протий в том же положении, является примесью.

[0066] Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами растворенного вещества, например, соединением, представленным в настоящем документе, и одной или несколькими молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол, н-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В некоторых вариантах осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте осуществления изобретения комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Когда растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, но не ограничиваются ими, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0067] Фраза «его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство» имеет то же значение, что и фраза «(i) энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеры или изотопный вариант упомянутого соединения; или (ii) фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство упомянутого соединения; или (iii) фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство энантиомера, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант упомянутого соединения».

Соединения

[0068] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение формулы I:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

U и V, каждый, независимо, представляют собой -O- и =C(R⁴)-; или U и V, каждый, независимо, представляют собой =N- и -N(R⁵)-;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой =N-; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)-, -N(R⁷)-, =N-, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

R¹ и R², каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; или R¹ и R² вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил;

каждый R³, R⁴ и R⁶, независимо, представляет собой (a) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R⁵ и R⁷, каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -

OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; и

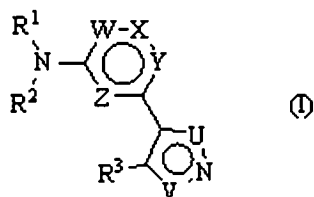
каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, независимо, представляет собой водород, дейтерий, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅

аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

[0069] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы I:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

U и V, каждый, независимо, представляют собой -O- и $=C(R^4)-$; или U и V, каждый, независимо, представляют собой $=N-$ и $-N(R^5)-$; или U представляет собой $=N-$ и $-N(R^5)-$; и V представляет собой $=C(R^4)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой $=N-$; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$, $-N(R^7)-$, $=N-$, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

R^1 и R^2 , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^1 и R^2 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил;

каждый R^3 , R^4 и R^6 , независимо, представляет собой (a) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^5 и R^7 , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6}

алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; и

каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d}, независимо, представляет собой водород, дейтерий, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами С и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (а) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (с) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (а) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (с) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -

$\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{R}^h$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^e\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{SR}^e$, $-\text{S(O)}\text{R}^e$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^e$, $-\text{S(O)}\text{NR}^f\text{R}^g$ и $-\text{S(O)}_2\text{NR}^f\text{R}^g$; где каждый R^e , R^f , R^g и R^h , независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

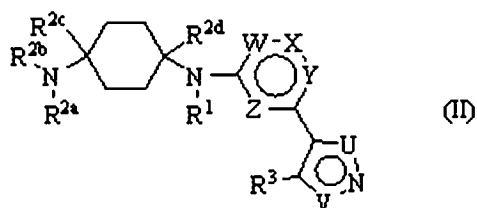
[0070] В одном варианте осуществления изобретения в формуле I R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^2 представляет собой C_{3-12} циклоалкил или гетероциклил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, определенными выше.

[0071] В другом варианте осуществления изобретения в формуле I R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^2 представляет собой моноциклический C_{3-12} циклоалкил, бициклический C_{3-12} циклоалкил или бициклический гетероциклил; где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, определенными выше.

[0072] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле I R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^2 представляет собой моноциклический C_{3-12} циклоалкил, мостиковый C_{3-12} циклоалкил или спиро гетероциклил, где каждый алкил, циклоалкил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, определенными выше.

[0073] И еще в одном варианте осуществления изобретения в формуле I R^1 представляет собой водород или метил; и R^2 представляет собой циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил или бицикло[2.2.2]октил, каждый из которых замещен одним или двумя заместителями, где каждый заместитель, независимо, представляет собой C_{1-6} алкил или $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, определенными выше, и R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород.

[0074] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы II:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими

заместителями Q; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена, где алкилен, гетероалкилен, алкенилен и алкинилен, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q;

R^{2b} представляет собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

R^{2d} представляет собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; и

R^1 , R^3 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , Q, U, V, W, X, Y и Z, каждый, имеют значения, определенные в настоящем документе.

[0075] В одном варианте осуществления изобретения, в формуле II

U представляет собой $-O-$ и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена или C_{1-6} гетероалкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[0076] В другом варианте осуществления изобретения в формуле II

U представляет собой $-O-$ и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; и

R^{2c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амино;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте

осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[0077] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле II

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород или метил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, пентаноил, метоксиацетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидинилен-он, имидазолидинилен-дион или оксазолидинилен-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, гидроксил или амино.

[0078] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле II

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$, $=C(OH)-$, $=C(NH_2)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой

водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[0079] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле II

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$, $=C(OH)-$ или $=C(NH_2)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[0080] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле II

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(CH_3)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(CH_3)-$;

W и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(H)- или =N-;

X представляет собой =C(H)-;

Y представляет собой =C(H)-, =C(F)- или =C(Cl)-;

R¹ представляет собой водород;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

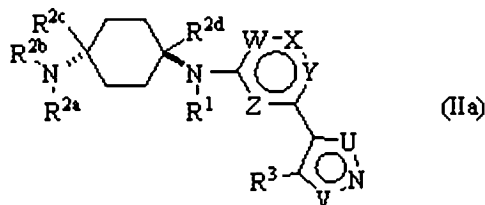
R^{2c} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород; и

R³ представляет собой циклопропилметил.

[0081] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R¹, R³, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, U, V, W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород.

[0082] В одном варианте осуществления изобретения, в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой =C(R⁴)-; или U представляет собой =N- и V представляет собой -N(R⁵)-;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-;

R¹ представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b}, каждый, независимо, представляют собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₄ арил, C₆₋₁₄ аралкил или -C(O)R^{1a}; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d}, каждый, независимо, представляют собой водород или C₁₋₆ алкил; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[0083] В другом варианте осуществления изобретения в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{2c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амино;

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[0084] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород или метил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил,

фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, пентаноил, метоксияцетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил;

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидинил-он, имидазолидинил-дион или оксазолидинил-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, гидроксил или амино.

[0085] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$, $=C(OH)-$, $=C(NH_2)-$ или =N-;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксияцетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил; и

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[0086] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$, $=C(OH)-$ или $=C(NH_2)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$ или $=N-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил; и

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[0087] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IIa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(CH_3)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(CH_3)-$;

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$ или $=C(Cl)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены,

образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; или

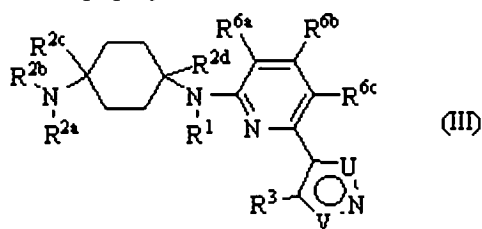
(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; и

R^3 представляет собой циклопропилметил.

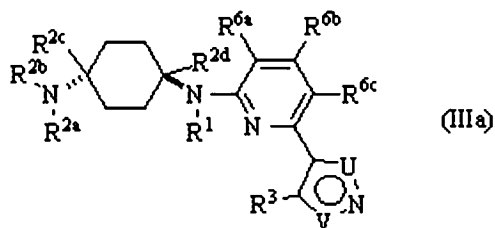
[0088] В формуле I II или IIa в одном варианте осуществления изобретения W и X представляют собой =N-; в другом варианте осуществления W и Y представляют собой =N-; в еще одном варианте осуществления W и Z представляют собой =N-; в еще одном варианте осуществления X и Y представляют собой =N-; в еще одном варианте осуществления X и Z представляют собой =N-; и В еще одном варианте осуществления изобретения Y и Z представляют собой =N-.

[0089] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы III:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 ; и R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^6 , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле III в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой =C(R^4)-, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой -N(R^5)-, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

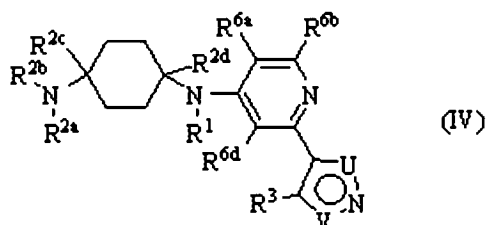
[0090] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле IIIa, в одном

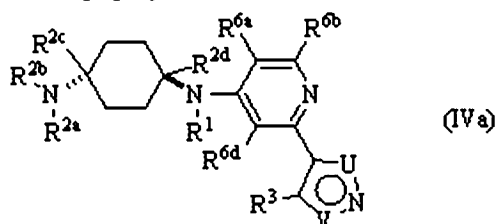
варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0091] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IV:



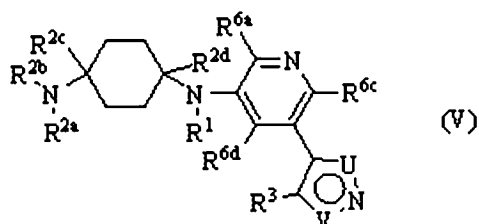
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6d} представляет собой R^6 ; и $R^1, R^3, R^6, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{6a}, R^{6b}, U$ и V , каждый, представляют собой водород. В формуле IV в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0092] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IVa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где $R^1, R^3, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{6a}, R^{6b}, R^{6d}, U$ и V , каждый, представляют собой водород. В формуле IVa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

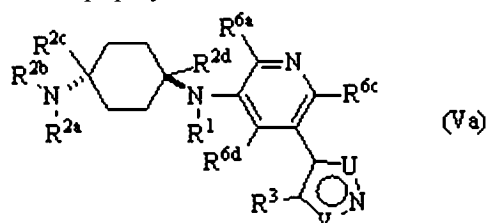
[0093] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы V:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его

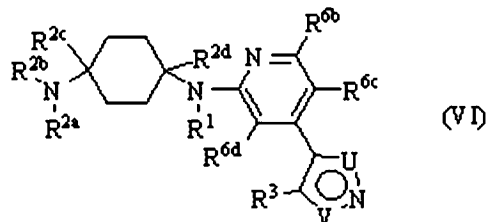
фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле V в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0094] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы Va:



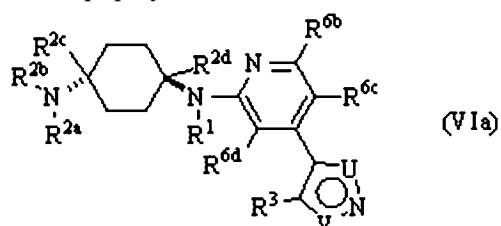
Или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле Va в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0095] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VI:



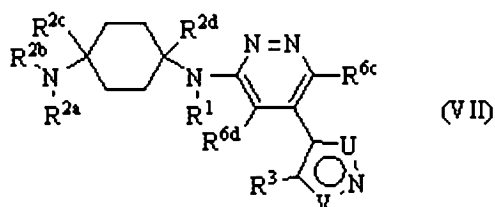
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VI в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0096] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIa:



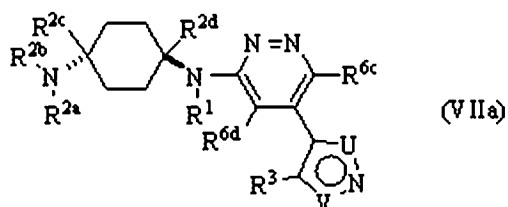
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0097] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VII:



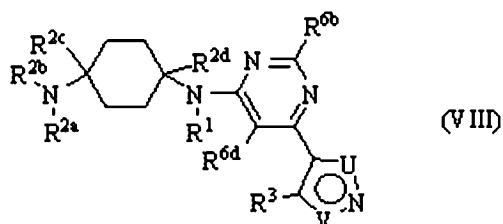
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0098] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIa:



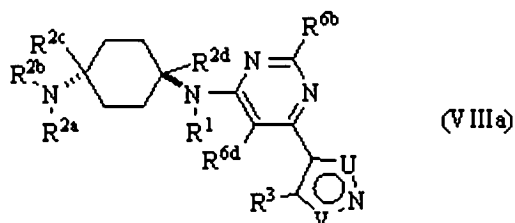
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[0099] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIII:



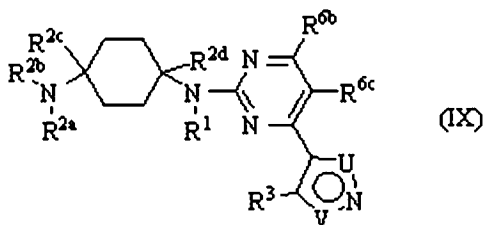
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VIII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00100] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIIa:



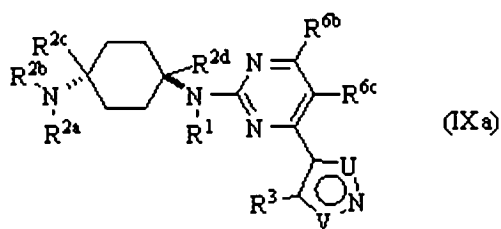
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле VIIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00101] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IX:



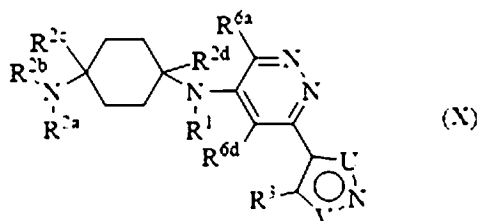
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле IX в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00102] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IXa:



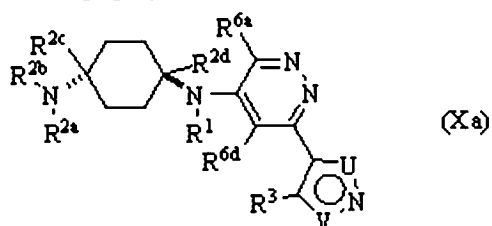
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле IXa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00103] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы X:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле X в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

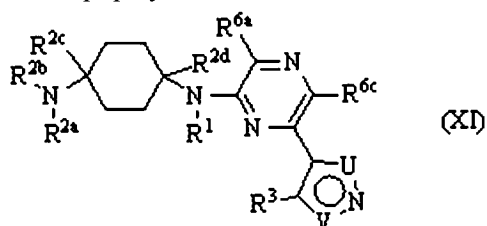
[00104] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы Xa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6d} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле Xa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

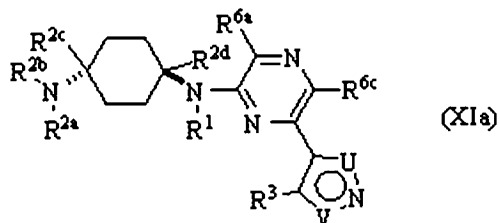
[00105] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено

соединение формулы XI:



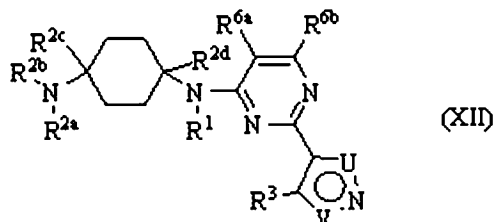
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XI в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00106] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

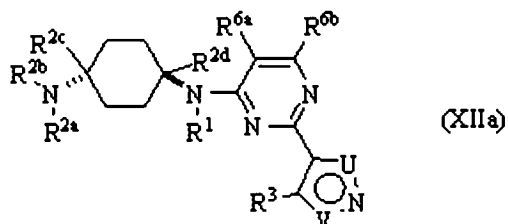
[00107] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XII:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет

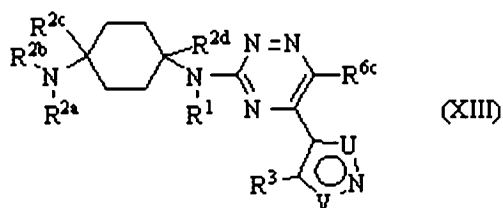
собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00108] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIa:



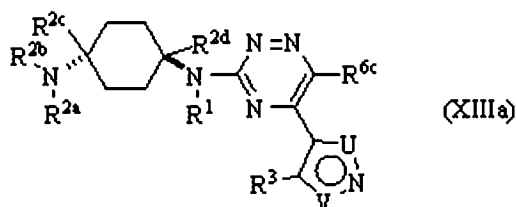
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой $-O-$ и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00109] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIII:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой $-O-$ и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

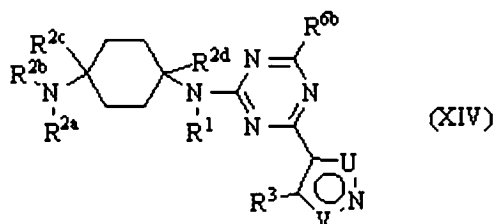
[00110] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой $-O-$ и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$,

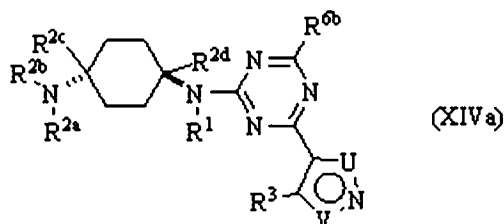
где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00111] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIV:



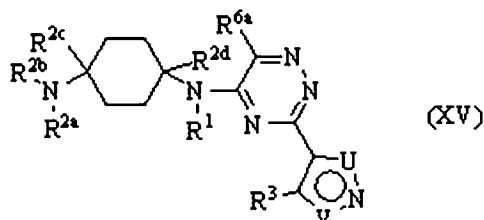
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIV в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00112] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIVa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIVa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

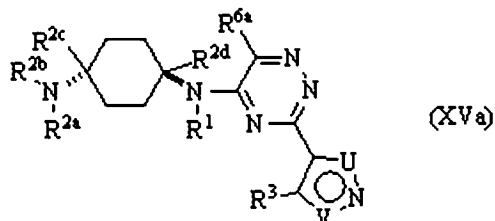
[00113] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XV:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XV в одном варианте

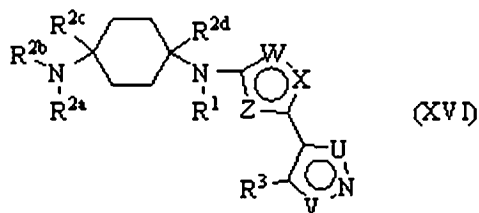
осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00114] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVa:



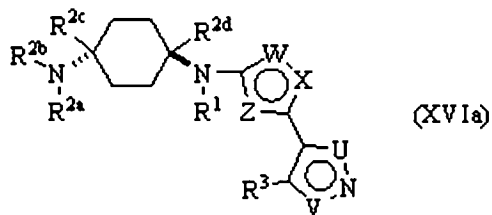
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XVa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00115] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVI:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , U, V, W, X и Z, каждый, представляют собой водород. В формуле XVI в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

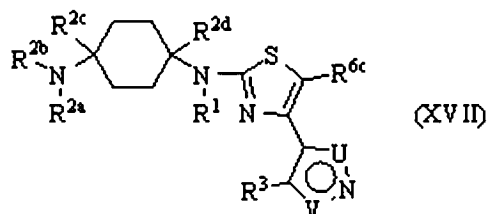
[00116] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , U, V, W, X и Z, каждый, представляют собой водород. В формуле XVIa в одном

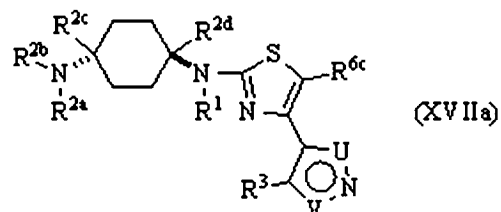
варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00117] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVII:



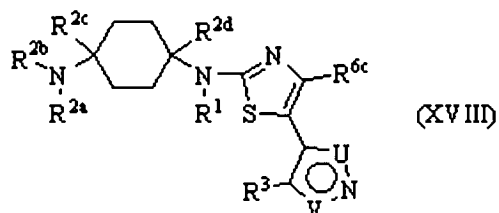
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XVII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00118] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XVIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

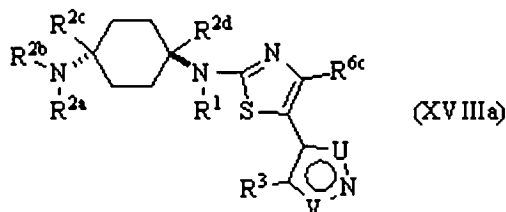
[00119] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIII:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} ,

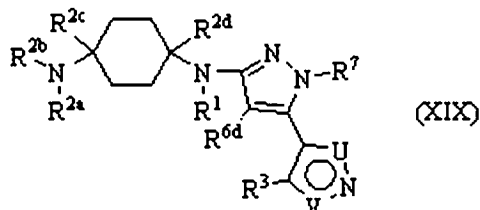
R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XVIII в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00120] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIIa:



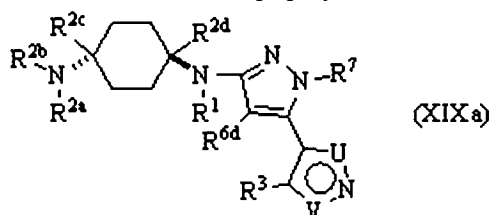
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XVIIIa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00121] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIX:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^7 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIX в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой =N- и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00122] В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение формулы XIXa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^7 , R^{2a} ,

R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} , U и V, каждый, представляют собой водород. В формуле XIXa в одном варианте осуществления изобретения U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$, в другом варианте осуществления U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$, где R^4 и R^5 , каждый, представляют собой водород.

[00123] В одном варианте осуществления изобретения в любой из формул III-XIX

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием -O-, C_{1-6} алкилена или C_{1-6} гетероалкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероцикл;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$;

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00124] В другом варианте осуществления в любой из формул III-XIX

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; и

R^{2c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-

членный гетероарил или 5-членный гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амина; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00125] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул III-XIX

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00126] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул III-XIX

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(CH_3)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(CH_3)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой циклопропилметил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор или хлор; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00127] В одном варианте осуществления изобретения, в любой из формул IIIa-XIXa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероцикл;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$;

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе; где каждый алкил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00128] В другом варианте осуществления в любой из формул Ша-XIXa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{2c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амино; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил;

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00129] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул Ша-XIXa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(R^4)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(R^5)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и

R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и

R^{2d} представляет собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R^4 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00130] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул Ша-ХIXa

U представляет собой -O- и V представляет собой $=C(CH_3)-$; или U представляет собой $=N-$ и V представляет собой $-N(CH_3)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

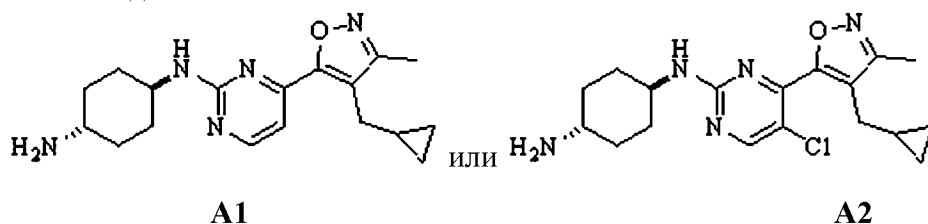
R^3 представляет собой циклопропилметил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор или хлор; и

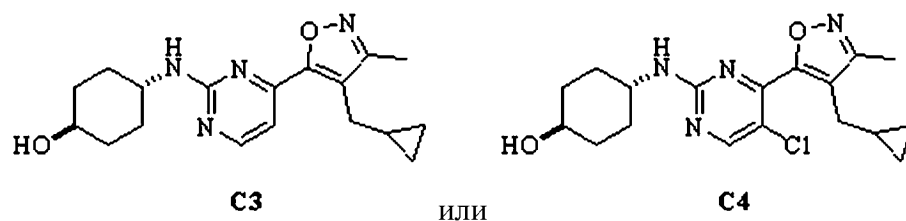
R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00131] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение:



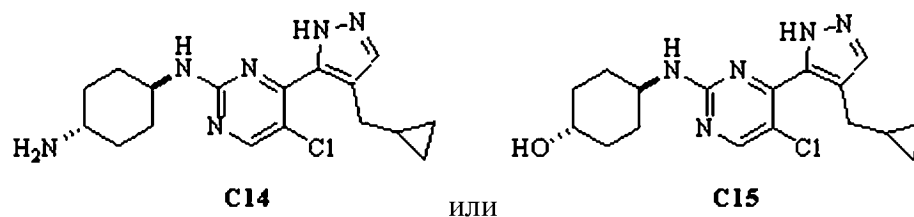
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00132] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:



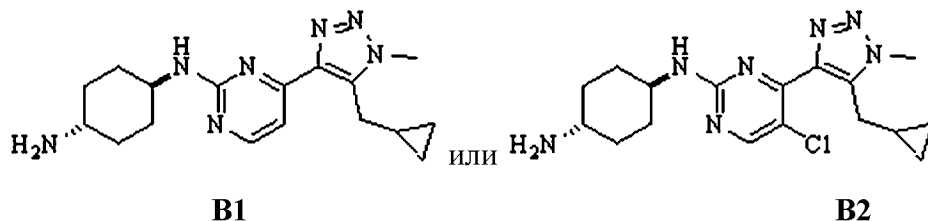
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00133] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:



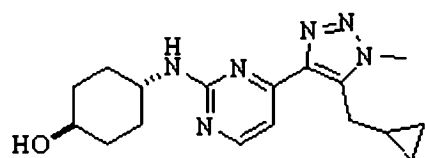
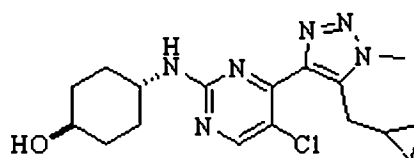
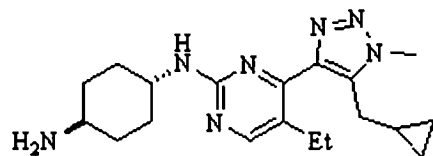
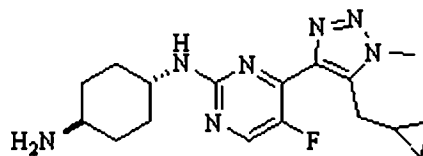
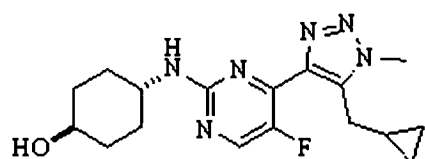
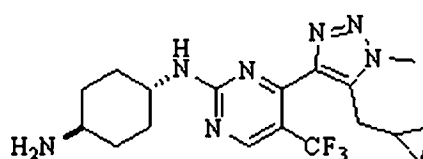
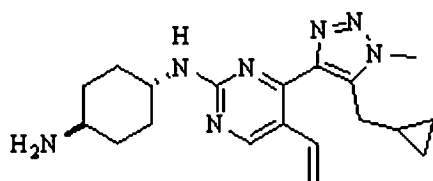
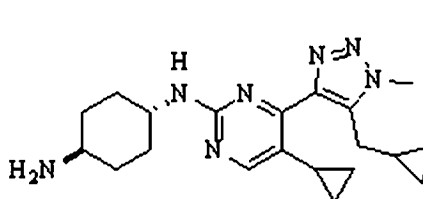
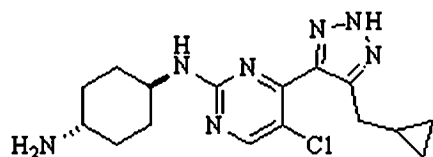
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00134] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

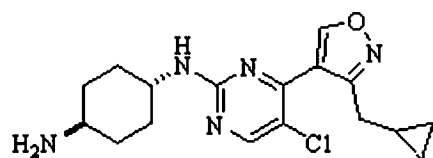
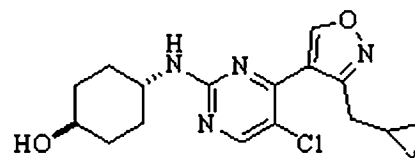
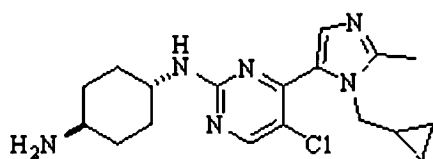
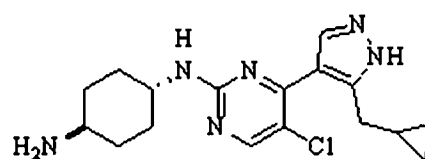
[00135] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:

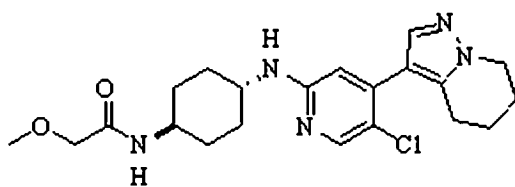
**C5****C6****C7****C8****C9****C10****C11****C12****C13**

или

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00136] В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение:

**C1****C2****C16****C17**



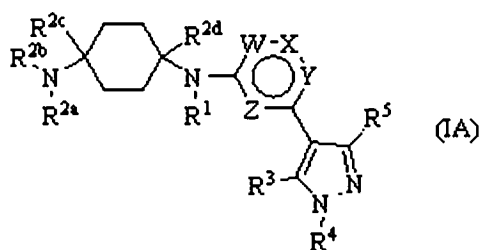
или

C18

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00137] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено выделенное соединение **C17**. В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено очищенное соединение **C17**.

[00138] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение формулы IA:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой =N-; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)-, -N(R⁷)-, =N-, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

каждый R¹, R⁴ и R⁷, независимо, представляет собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c};

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b}, каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -

$\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{SR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-\text{O}-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил;

R^{2b} представляет собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(O)}\text{SR}^{1a}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(S)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(S)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(O)}\text{SR}^{1a}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(S)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(S)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{SR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; и

R^{2d} представляет собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил;

каждый R^3 , R^5 и R^6 , независимо, представляет собой (а) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(O)}\text{SR}^{1a}$, $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C(S)}\text{R}^{1a}$, $-\text{C(S)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{C(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(O)}\text{SR}^{1a}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(S)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OC(S)}\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{SR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(S)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; и

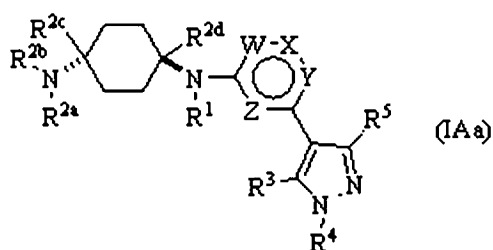
каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , независимо, представляет собой водород, дейтерий, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или

несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

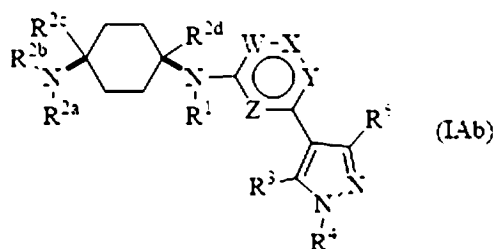
[00139] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IAa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его

фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород.

[00140] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IAb:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород.

[00141] В одном варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена или C_{1-6} гетероалкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00142] В другом варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил,

-C(O)-C₂₋₆ алкил, -C(O)-C₂₋₆ алкинил или -C(O)-5-членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероцикл; и

R^{2c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием C₂₋₆ алкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 5-членный гетероцикл; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₁₂ циклоалкил-C₁₋₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₂ циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

и

каждый R⁶, независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, C₁₋₆ алкил, гидроксил или amino;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероцикл необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00143] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAб

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-;

R¹ и R⁵, каждый, независимо, представляют собой водород или метил;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, пентаноил, метоксиацетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием метилена или этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидинил-он, имидазолидинил-дион или оксазолидинил-он; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R³ представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R⁴ представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил; и

каждый R⁶, независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, гидроксил или amino.

[00144] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или

IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(H)-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(CH₃)-, =C(CF₃)-, =C(OH)-, =C(NH₂)- или =N-;

R¹ и R⁵, каждый, представляют собой водород;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R³ представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R⁴ представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[00145] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA

W и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(H)- или =N-;

X представляет собой =C(H)-, =C(OH)- или =C(NH₂)-;

Y представляет собой =C(H)-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(CH₃)-, =C(CF₃)- или =N-;

R¹ и R⁵, каждый, представляют собой водород;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой

водород; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[00146] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$ или $=C(Cl)-$;

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в формуле I или Ib связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илен; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой циклопропилметил; и

R^4 представляет собой метил.

[00147] В одном варианте осуществления изобретения, в формуле IA, IAa или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{2-6} алкинил или $-C(O)R^{1a}$;

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероцикл;

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;
 где каждый алкил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл не обязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00148] В другом варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAb W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;
 R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{2-6} алкинил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкил или $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил;
 R^{2c} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;
 R^{2d} представляет собой водород;
 R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;
 R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероцикл;

и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или amino;

где каждый алкил, алкинил, циклоалкил и гетероцикл не обязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00149] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;
 R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или метил;
 R^{2a} представляет собой пентинил, пентаноил или бутинилкарбонил;
 R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил;
 R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил;
 R^{2d} представляет собой водород;
 R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил;
 R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, гидроксил или amino.

[00150] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA, IAa или IAb

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;
 X представляет собой $=C(H)-$;
 Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$ или $=C(Cl)-$;
 R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;
 R^{2a} представляет собой пент-4-инил, пентаноил или бут-3-инилкарбонил;

R^{2b} представляет собой водород или метил;

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой циклопропилметил; и

R^4 представляет собой метил.

[00151] В одном варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена или C_{1-6} гетероалкилена;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероциклил;

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00152] В другом варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил;

и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амино;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00153] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(R^6)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или метил;

R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил,

фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, пентаноил, меток시아цетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена;

R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил;

R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил; и

каждый R^6 , независимо, представляет собой водород, фтор, хлор, метил, трифторметил, гидроксил или amino.

[00154] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$, $=C(OH)-$, $=C(NH_2)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (1-метилпиразолил)метил, (3-метилпиразолил)метил, (пиразол-ил)этил, (пиридилил)метил, пентаноил, метоксияцетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил; и

R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил или тетрагидропиранил.

[00155] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$, $=C(OH)-$ или $=C(NH_2)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$, $=C(Cl)-$, $=C(CH_3)-$, $=C(CF_3)-$ или $=N-$;

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксияцетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил,

пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

[00156] В еще одном варианте осуществления изобретения в формуле IA или IAb

W и Z, каждый, независимо, представляют собой $=C(H)-$ или $=N-$;

X представляет собой $=C(H)-$;

Y представляет собой $=C(H)-$, $=C(F)-$ или $=C(Cl)-$;

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

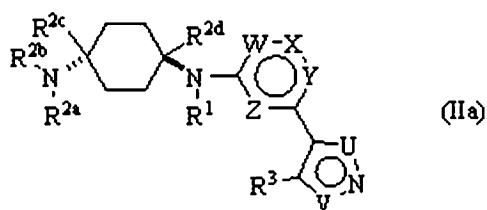
R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена;

R^3 представляет собой циклопропилметил; и

R^4 представляет собой метил.

[00157] В формуле IA, IAa или IAb в одном варианте осуществления изобретения W и X представляют собой $=N-$; в другом варианте осуществления W и Y представляют собой $=N-$; в еще одном варианте осуществления изобретения W и Z представляют собой $=N-$; в еще одном варианте осуществления изобретения X и Y представляют собой $=N-$; в еще одном варианте осуществления изобретения X и Z представляют собой $=N-$; и в еще одном варианте осуществления изобретения Y и Z представляют собой $=N-$.

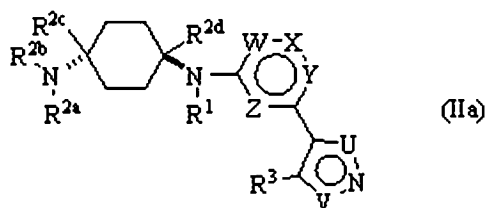
[00158] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIa:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 ; и R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} , каждый, имеют значения, определенные в настоящем документе.

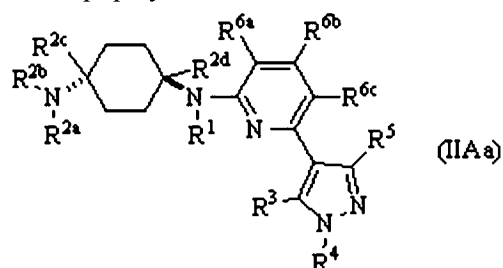
[00158] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено

соединение формулы IIa:



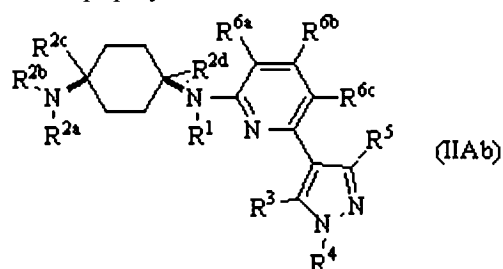
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 ; и R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород.

[00159] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIaа:



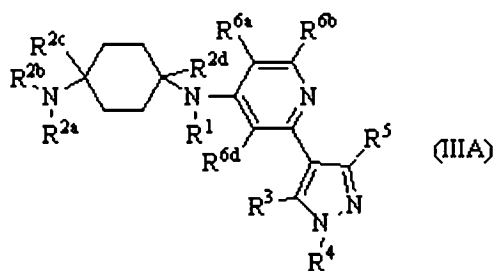
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00160] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIAb:



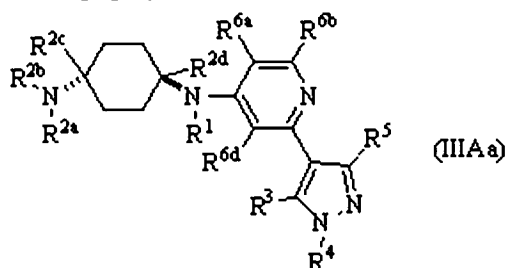
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00161] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIIa:



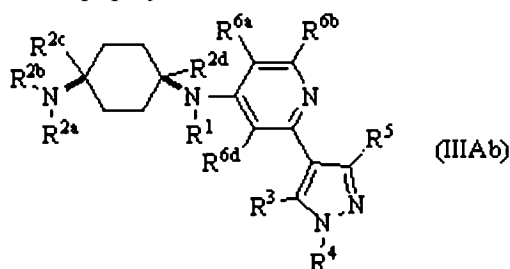
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6d} представляет собой R⁶, и R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{6a} и R^{6b}, каждый, представляют собой водород.

[00162] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIIAa:



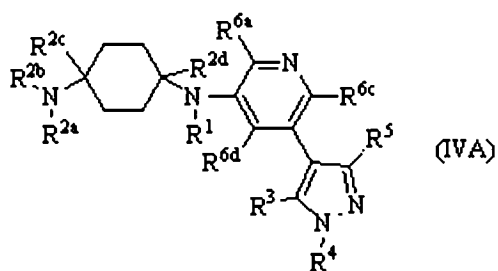
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{6a}, R^{6b} и R^{6d}, каждый, представляют собой водород.

[00163] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IIIAb:



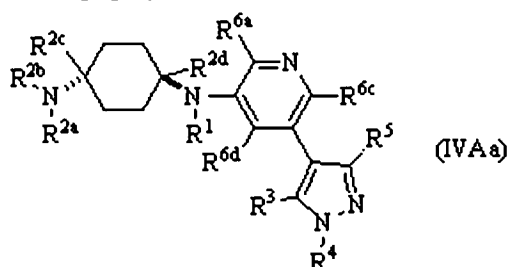
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R¹, R³, R⁴, R⁵, R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{6a}, R^{6b} и R^{6d}, каждый, представляют собой водород.

[00164] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IVA:



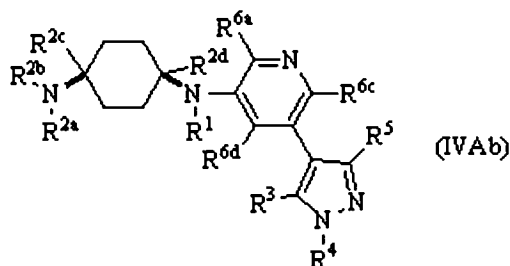
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00165] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IVAa:



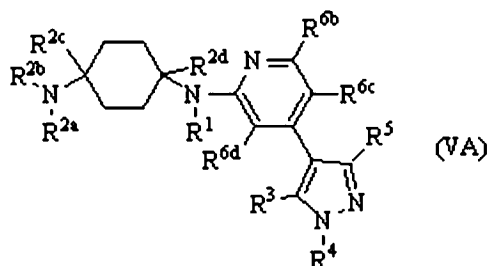
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00166] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IVAb:



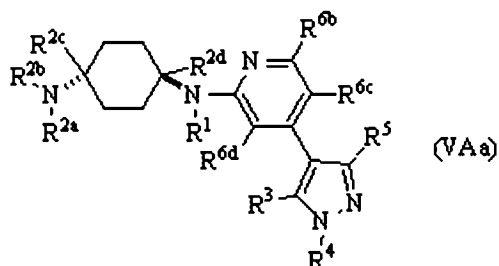
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00167] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VA:



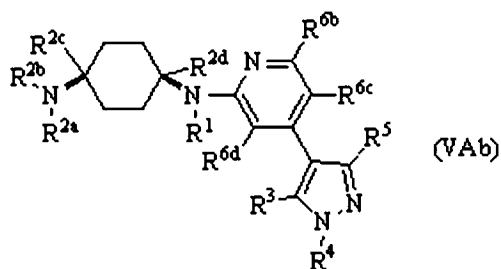
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00168] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VAa:



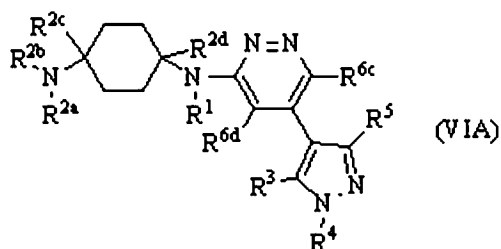
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00169] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VAb:



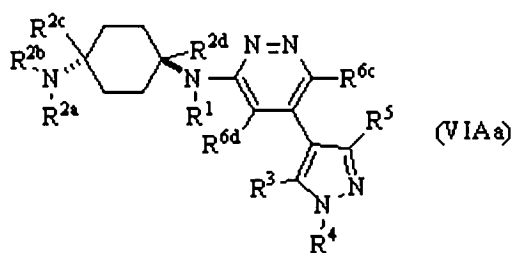
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00170] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIA:



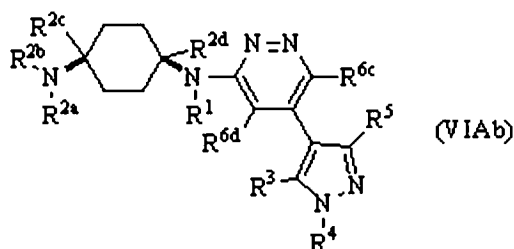
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00171] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIAa:



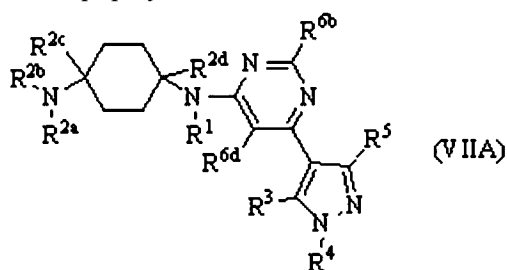
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00172] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIAb:



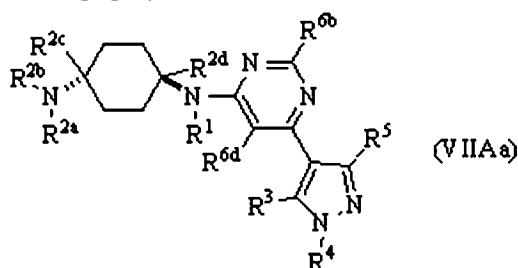
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00173] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIA:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

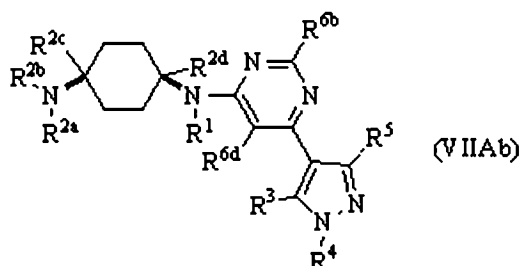
[00174] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIAa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его

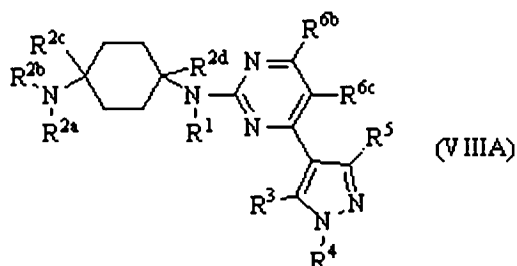
фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00175] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIAb:



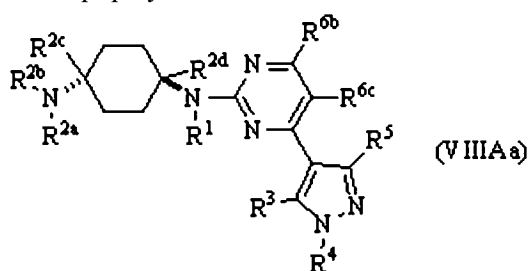
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00176] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIIA:



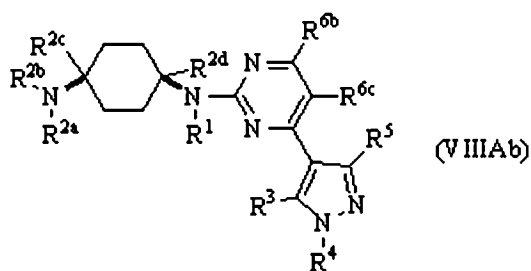
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00177] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIIAa:



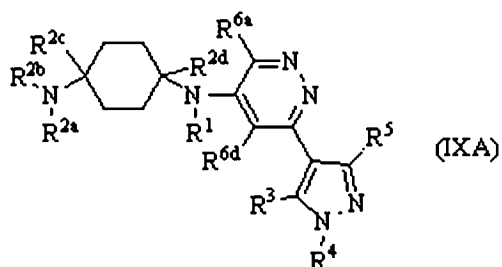
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00178] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы VIIAb:



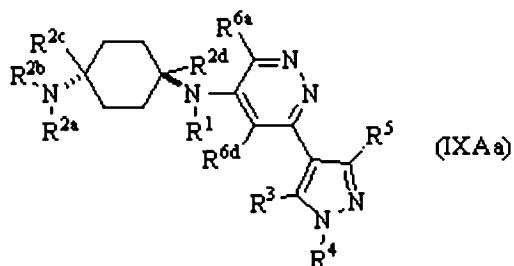
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00179] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IXA:



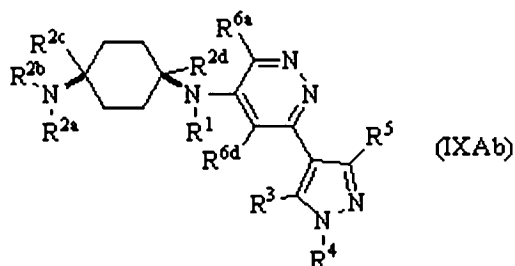
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00180] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IXAa:



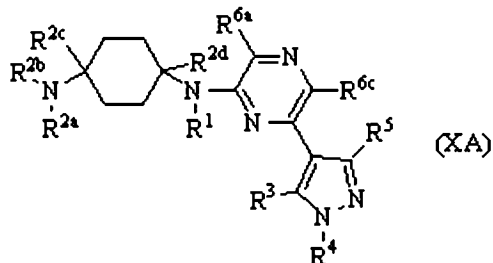
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00181] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы IXAb:



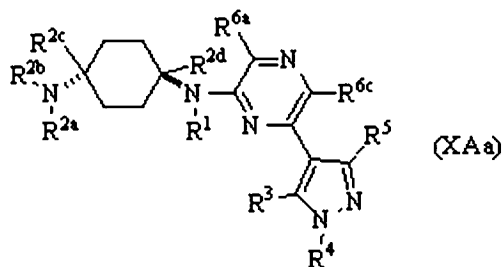
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00182] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XA:



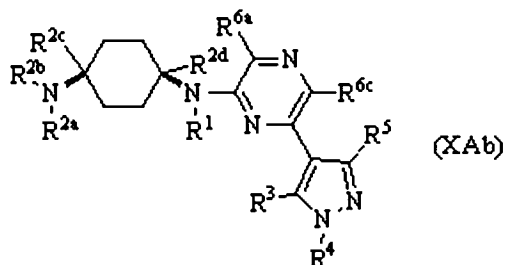
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00183] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XAa:



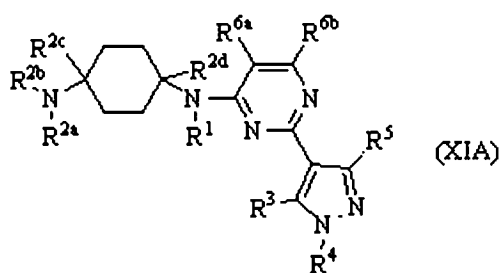
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00184] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XAb:



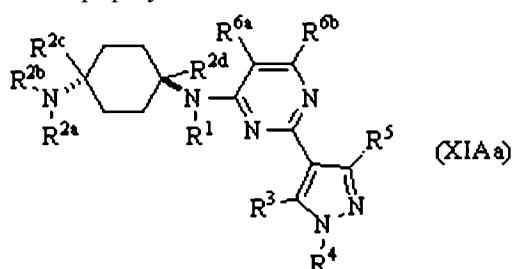
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00185] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIA:



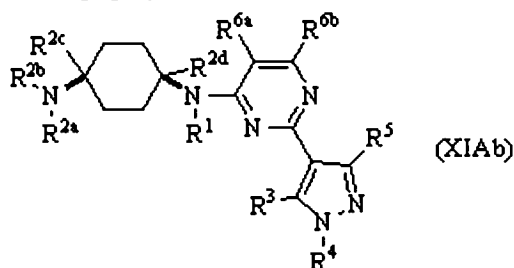
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00186] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIAa:



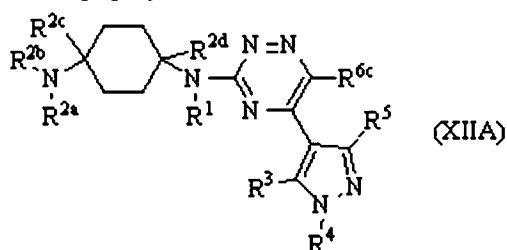
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00187] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIAb:



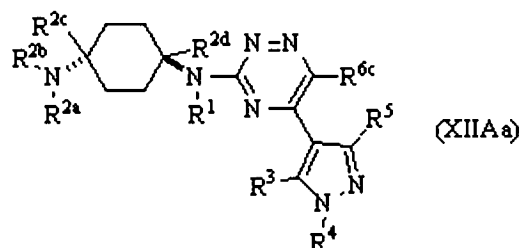
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00188] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIA:



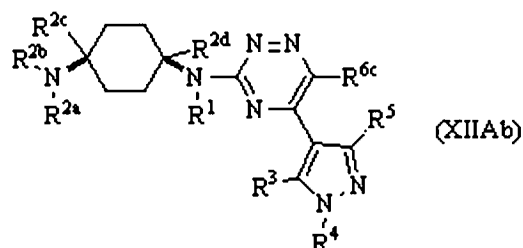
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00189] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIAa:



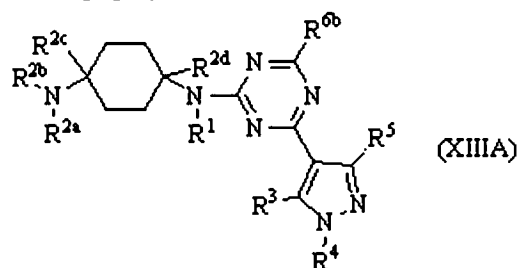
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00190] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIAb:



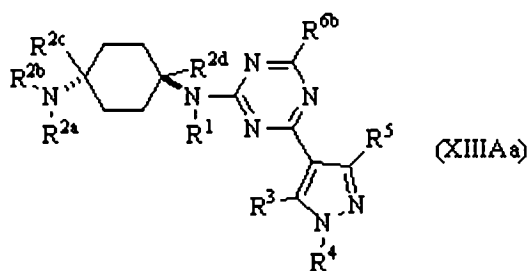
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00191] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIIa:



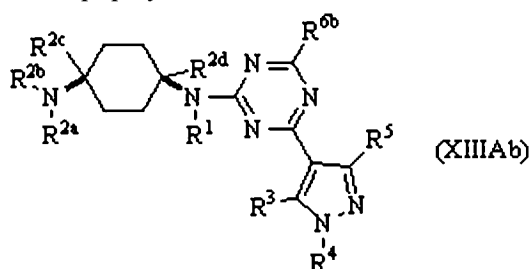
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00192] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIAa:



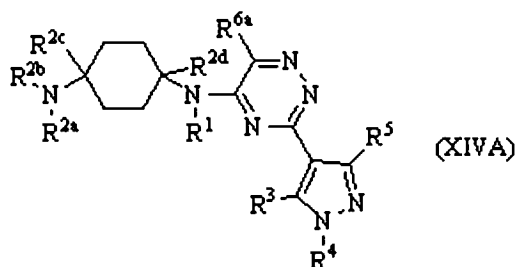
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00193] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIIIAb:



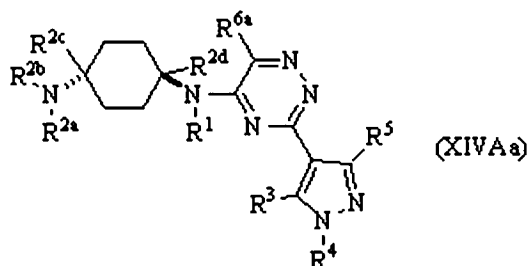
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6b} , каждый, представляют собой водород.

[00194] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIVA:



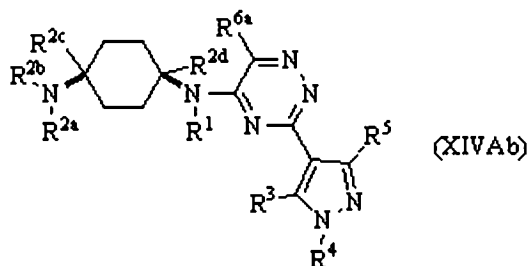
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6a} , каждый, представляют собой водород.

[00195] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIVAa:



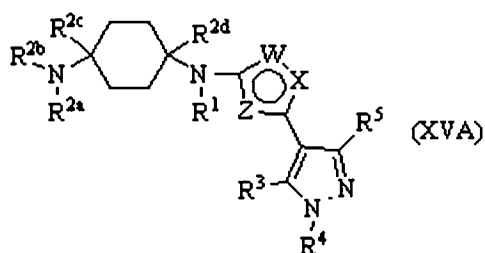
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6a} , каждый, представляют собой водород.

[00196] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XIVAb:



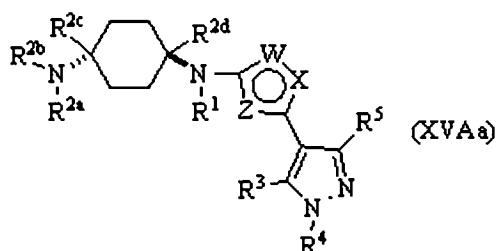
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6a} , каждый, представляют собой водород.

[00197] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVA:



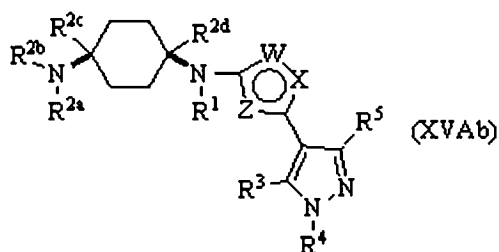
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X и Z, каждый, представляют собой водород.

[00198] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVAA:



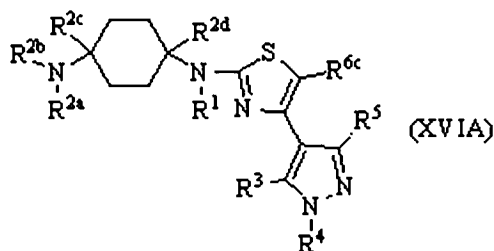
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X и Z, каждый, представляют собой водород.

[00199] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVAb:



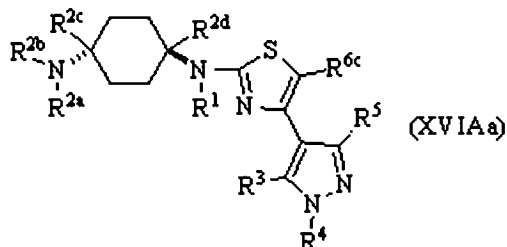
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X и Z, каждый, представляют собой водород.

[00200] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIA:



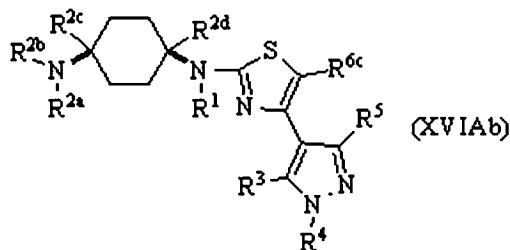
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00201] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIАa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

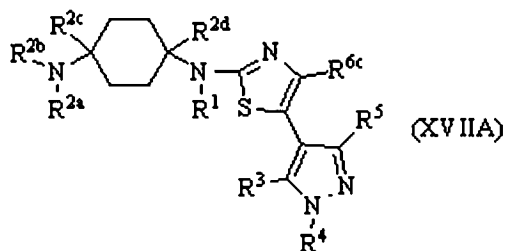
[00202] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIAb:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его

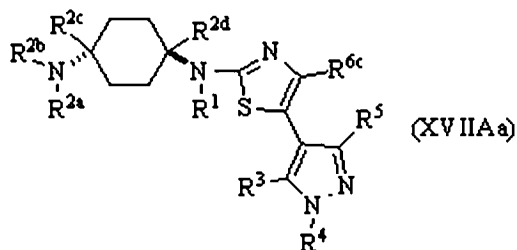
фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00203] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIA:



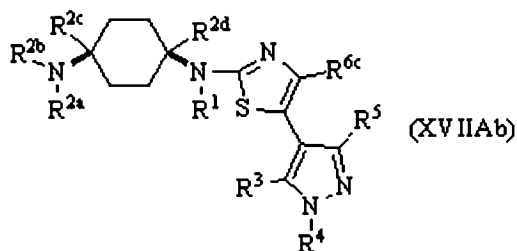
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00204] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIAa:



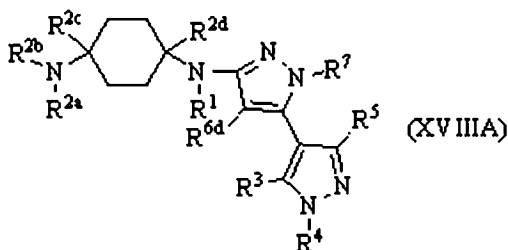
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00205] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIAb:



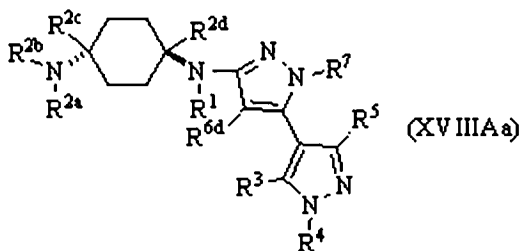
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6c} , каждый, представляют собой водород.

[00206] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIIA:



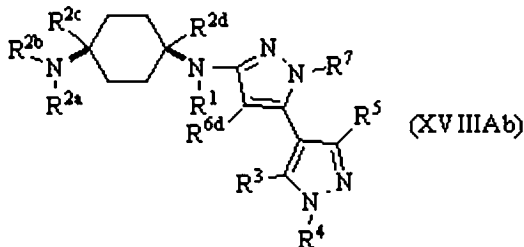
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00207] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIII Aa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00208] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение формулы XVIII Ab:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{6d} , каждый, представляют собой водород.

[00209] В одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVIII A, ПАa-XVIII Aa и ПАb-XVIII Ab

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{2c} и R^{2d} в любой из формул ПА-XVIII A и ПАb-XVIII Ab связаны вместе с образованием $-O-$,

C₁₋₆ алкилена или C₁₋₆ гетероалкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₂ циклоалкил или гетероциклил;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, галоген, C₁₋₆ алкил, -OR^{1a} или -NR^{1b}R^{1c};

R⁷, если присутствует, представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; и

каждый R^{1a}, R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00210] В другом варианте осуществления в любой из формул ПА-XVІІІА, ПА-XVІІІАа и ПАb-XVІІІAb

R¹ и R⁵, каждый, независимо, представляют собой водород или C₁₋₆ алкил;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b}, каждый, независимо, представляют собой водород, C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, 5- или 6-членный гетероарил-C₁₋₆ алкил, C₆₋₁₄ арил, C₆₋₁₄ аралкил, -C(O)-C₁₋₆ алкил, -C(O)-C₂₋₆ алкил, -C(O)-C₂₋₆ алкинил или -C(O)-5-членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил; и

R^{2c} представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в любой из формул ПА-XVІІІА и ПАb-XVІІІAb связаны вместе с образованием C₂₋₆ алкилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 5-членный гетероциклил; и

R^{2b} и R^{2d}, каждый, представляют собой водород;

R³ представляет собой C₁₋₆ алкил или C₃₋₁₂ циклоалкил-C₁₋₆ алкил;

R⁴ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₂ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, фтор, хлор, C₁₋₆ алкил, гидроксил или амино; и

R⁷, если присутствует, представляет собой водород или метил;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00211] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVІІІА, ПАa-XVІІІАа и ПАb-XVІІІAb

R¹ и R⁵, каждый, представляют собой водород;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} представляет собой водород, метил или гидроксиметил; и R^{2d} представляет собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в любой из формул ПА-XVIIIА и ПАb-XVIIIAb связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00212] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVIIIА, ПАa-XVIIIАa и ПАb-XVIIIAb

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород; или R^{2c} и R^{2d} в любой из формул ПА-XVIIIА и ПАb-XVIIIAb связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илен; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он; и

R^{2b} и R^{2d} , каждый, представляют собой водород;

R^3 представляет собой циклопропилметил;

R^4 представляет собой метил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор или хлор; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00213] В одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVІІІА и ПАb-XVІІІAb

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{3-6} алкинил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил или $-C(O)R^{1a}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена или C_{1-6} гетероалкилена;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероциклил;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, галоген, C_{1-6} алкил, $-OR^{1a}$ или $-NR^{1b}R^{1c}$;

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или C_{1-6} алкил; и

каждый R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в настоящем документе;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00214] В другом варианте осуществления в любой из формул ПА-XVІІІА и ПАb-XVІІІAb

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, 5- или 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, C_{6-14} арил, C_{6-14} аралкил, $-C(O)-C_{1-6}$ алкил, $-C(O)-C_{2-6}$ алкинил или $-C(O)-5$ -членный гетероарил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклил;

R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород, фтор, хлор, C_{1-6} алкил, гидроксил или амино; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил;

где каждый алкил, алкилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q.

[00215] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-

XVIIIА и IIAb-XVIIIAb,

R^1 и R^5 , каждый, независимо, представляют собой водород или метил;

R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридинил)метил, пентаноил, метоксиацетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена;

R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00216] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVIIIА и IIAb-XVIIIAb

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (1-метилпиразолил)метил, (3-метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридинил)метил, пентаноил, метоксиацетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил или (пиразолил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил, метилпиразолил или имидазолил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, метилциклопропилметил, гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил; и

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетанил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил или тетрагидропиранил.

[00217] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVIIIА и IIAb-XVIIIAb

W и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(H)- или =N-;

X представляет собой =C(H)-, =C(OH)- или =C(NH₂)-;

Y представляет собой =C(H)-, =C(F)-, =C(Cl)-, =C(CH₃)-, =C(CF₃)- или =N-;

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, пентаноил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил; и R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил или (пиразол-4-ил)метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или 1,2-этилена;

R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил;

R^4 представляет собой метил, изопропил, циклопентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

[00218] В еще одном варианте осуществления изобретения в любой из формул ПА-XVIA и PAb-XVIAb

R^1 и R^5 , каждый, представляют собой водород;

R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, пентаноил, 2-метоксиацетил или бут-3-инилкарбонил; и R^{2b} представляет собой водород или метил; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил;

R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена;

R^3 представляет собой циклопропилметил;

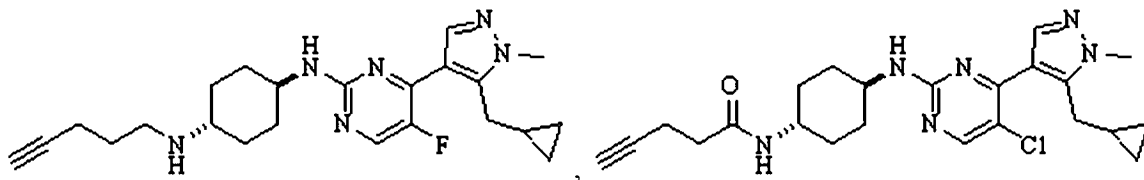
R^4 представляет собой метил;

R^{6a} , R^{6b} и R^{6d} , если присутствуют, каждый, независимо, представляют собой водород;

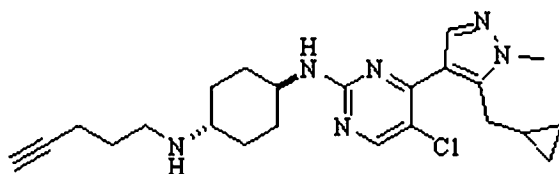
R^{6c} , если присутствует, представляет собой водород, фтор или хлор; и

R^7 , если присутствует, представляет собой водород или метил.

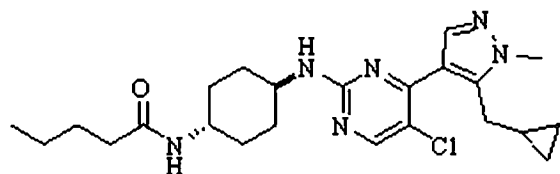
[00219] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложено соединение:



AA1



AA2

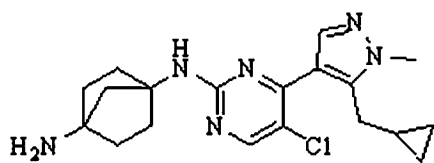


AA3

AA4

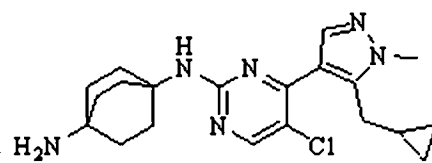
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00220] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:



AB1

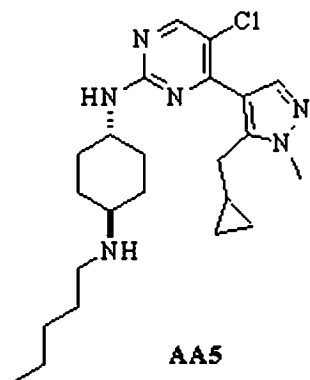
или



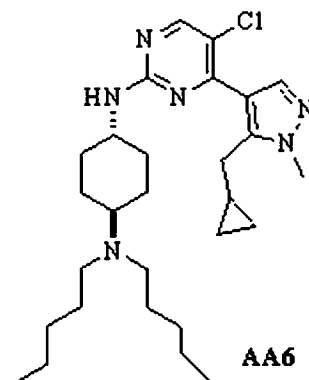
AB2

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

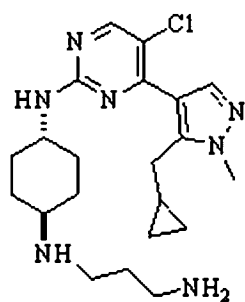
[00221] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложено соединение:



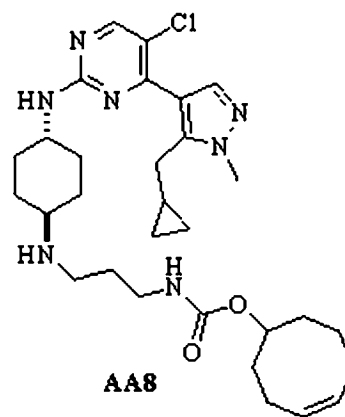
AA5



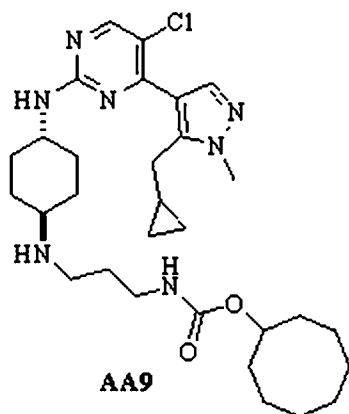
AA6



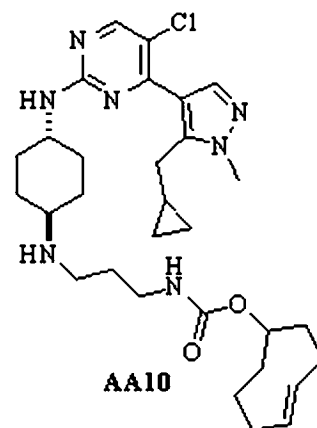
AA7



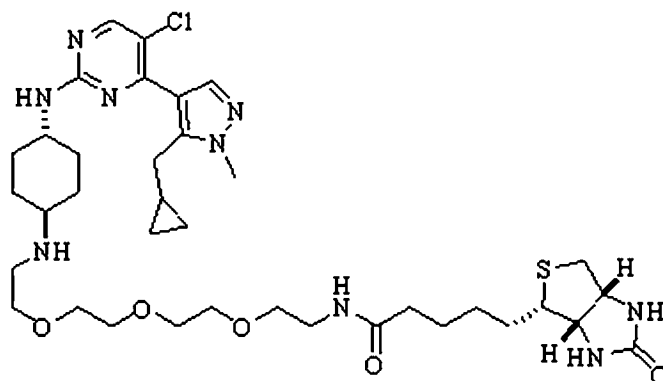
AA8



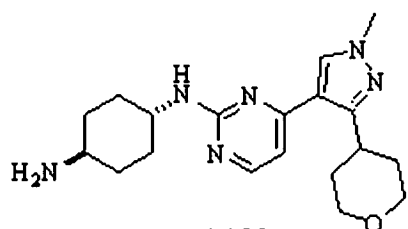
AA9



AA10

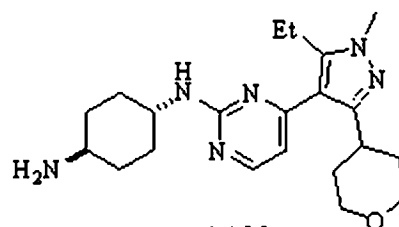


AA11



AA12

или



AA13

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00222] Группы R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6a} , R^{6d} , U, V, W, X, Y и Z в формулах, описанных выше, включая формулы I-XIX, формулы Ia-XIXa, формулы IA-XVIIIa, формулы IAa-XVIIIa и формулы IAb-XVIIIAb, дополнительно определены в вариантах осуществления, описанных в настоящем документе. Все

[00224] В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(S)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(S)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OC(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OC(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-$

[illegible]

[00225] В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой дейтерий. В некоторых

[illegible]

осуществления R² представляет собой спиро гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R² представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[illegible]

представляет собой $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород.

[00227] В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой нитро. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил- C_{1-6} алкил, где алкил и циклоалкил, каждый, независимо и необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой трет-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или циклопентилметил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой циклопропилметил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В

некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой цикlopентил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[illegible]

[illegible]

[00229] В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой нитро. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой метил, этил или пропил, каждый необязательно замещенный одним или

[illegible]

[00232] В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(S)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(S)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5

[illegible]

имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород.

[00233] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой нитро. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой метил или трифторметил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой 4-6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00234] В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой $-C(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой -

[illegible]

[illegible]

каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где R^{1a} и R^{1d} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород.

[00237] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой метил или этил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой метил, 2,2,2-трифторэтил или 2-метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой 5-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил или (пиридин-3-ил)метил. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой пент-4-инил. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В

[illegible]

[00239] В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой метил или этил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой метил, 2,2,2-трифторэтил или 2-метоксиэтил. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах

осуществления R^{2b} представляет собой 5-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой 6-членный гетероарил- C_{1-6} алкил, где алкил и гетероарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил или (пиридин-3-ил)метил. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой пент-4-инил. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой бензил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00240] В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкил, C_{2-6} алкинил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой 2-метоксиацетил, пентаноил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(S)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(S)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В

[illegible]

водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2b} представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород.

[00241] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, пиразолил или имидазолил, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, пиразол-1-ил, 3-метилпиразол-1-ил, 4-метилпиразол-1-ил, 5-метилпиразол-1-ил или имидазол-1-ил.

[00242] В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой метил или гидроксиметил. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В

некоторых вариантах осуществления R^{2c} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00243] В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют пирролидин-5,5-илен-2-он, имидазолидин-5,5-илен-2,4-дион или оксазолидин-4,4-илен-2-он.

[00244] В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2d} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[00245] В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием -O-. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{1-6} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или этилена, каждый из которых необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{1-6} гетероалкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкенилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкинилена, необязательно

[00247] В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(O)SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(S)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(S)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R^{6a} представляет собой $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, где R^{1b} и R^{1c} , каждый, представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления

[illegible]

[illegible]

необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6c} представляет собой оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиририл, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[illegible]

[illegible]

[00252] В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой циано. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой нитро. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой метил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним

или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C₆₋₁₄ арил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой C₇₋₁₅ аралкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q. В некоторых вариантах осуществления R^{6d} представляет собой оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

[illegible]

[illegible]

[00254] В некоторых вариантах осуществления U представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $=C(R^4)-$, где R^4 имеет значения, определенные в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $=C(H)-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $=C(CH_3)-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $=N-$. В некоторых вариантах осуществления U представляет собой $-N(R^5)-$, где R^5 имеет значения,

В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой -S-.

[00260] В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, обогащено дейтерием В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, обогащено углеродом-13. В некоторых вариантах осуществления соединение, представленное в настоящем документе, обогащено углеродом-14. В некоторых вариантах осуществления соединения, представленное в настоящем документе, содержит один или несколько менее распространенных изотопов других элементов, включая, но не ограничиваясь этим, ^{16}N для азота; ^{17}O или ^{18}O для кислорода и ^{33}S , ^{34}S или ^{37}S для серы.

[00261] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе имеет коэффициент изотопного обогащения не менее чем около 6, не менее чем около 10, не менее чем около 20, не менее чем около 30, не менее чем около 40, не менее чем около 60, не менее чем около 70, не менее чем около 70, не менее чем около 80, не менее чем около 90, не менее чем около 100, не менее чем около 200, не менее чем около 600, не менее чем около 1000 не менее чем около 2000, не менее чем около 6000 или не менее чем около 10000. В любом случае, однако, коэффициент изотопного обогащения для указанного изотопа не превышает максимального коэффициента изотопного обогащения для указанного изотопа, который представляет собой коэффициент изотопного обогащения, когда соединение в данном положении на 100% обогащено указанным изотопом. Таким образом, максимальный коэффициент изотопного обогащения различен для разных изотопов. Максимальный коэффициент изотопного обогащения составляет 7410 для дейтерия и 90 для углерода-13.

[00262] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе имеет коэффициент обогащения дейтерием не менее чем около 74 (около 1% обогащения дейтерием), не менее чем около 130 (около 2% обогащения дейтерием), не менее чем около 320 (около 6% обогащения дейтерием), не менее чем около 740 (около 10% обогащения дейтерием), не менее чем около 1300 (около 20% обогащения дейтерием), не менее чем около 3200 (около 60% обогащения дейтерием), не менее чем около 4800 (около 76% обогащения дейтерием), не менее чем около 6130 (около 80% обогащения дейтерием), не менее чем около 6460 (около 86% обогащения дейтерием), не менее чем около 6770 (около 90% обогащения дейтерием), не менее чем около 7090 (около 96% обогащения дейтерием), не менее чем около 7220 (около 97% обогащения дейтерием), не менее чем около 7280 (около 98% обогащения дейтерием), не менее чем около 7360 (около 99% обогащения дейтерием) или не менее чем около 7380 (около 99,6% обогащения дейтерием). Обогащение дейтерием может быть определено с использованием обычных аналитических методов, известных специалисту в данной области, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

[00263] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе имеет коэффициент обогащения углеродом-13 не менее чем около 1,8 (около 2% обогащения углеродом-13), не менее чем около 4,6 (около 6% обогащения

углеродом-13), не менее чем около 9 (около 10% обогащения углеродом-13), не менее чем около 18 (около 20% обогащения углеродом-13), не менее чем около 46 (около 60% обогащения углеродом-13), не менее чем около 78 (около 76% обогащения углеродом-13), не менее чем около 72 (около 80% обогащения углеродом-13), не менее чем около 77 (около 86% обогащения углеродом-13), не менее чем около 81 (около 90% обогащения углеродом-13), не менее чем около 87 (около 96% обогащения углеродом-13), не менее чем около 87 (около 97% обогащения углеродом-13), не менее чем около 88 (около 98% обогащения углеродом-13), не менее чем около 89 (около 99% обогащения углеродом-13) или не менее чем около 90 (около 99,6% обогащения углеродом-13). Обогащение углеродом-13 может быть определено с использованием обычных аналитических методов, известных специалисту в данной области техники, включая масс-спектрометрию и спектроскопию ядерного магнитного резонанса.

[00264] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, один из атомов соединения, предложенного в настоящем документе, указанный как изотопно обогащенный, имеет изотопное обогащение не менее чем около 1%, не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%. В некоторых вариантах осуществления атомы соединения, предложенного в настоящем документе, указанный как изотопно обогащенный, имеет изотопное обогащение не менее чем около 1%, не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%. В любом случае, изотопное обогащение изотопно-обогащенного атома соединения, представленного в настоящем документе, не меньше природного содержания указанного изотопа.

[00265] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, один из атомов соединения, предложенного в настоящем документе, указанного как изотопно обогащенный, имеет обогащение дейтерием не менее чем около 1%, не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%. В некоторых вариантах осуществления атомы соединения, предложенного в настоящем документе, указанного как изотопно обогащенный, имеют обогащение дейтерием не менее чем около 1%, не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%.

[00266] В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере, один из атомов соединения, предложенного в настоящем документе, указанного как ^{13}C -обогащенный, имеет обогащение углеродом-13 не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%,

не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%. В некоторых вариантах осуществления атомы соединения, предложенного в настоящем документе, указанного как ^{13}C -обогащенный, имеют обогащение углеродом-13 не менее чем около 1%, не менее чем около 2%, не менее чем около 6%, не менее чем около 10%, не менее чем около 20%, не менее чем около 60%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90% или не менее чем около 98%.

[00267] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе выделяют или очищают. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенное в настоящем документе имеет чистоту по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 96%, по меньшей мере около 98%, по меньшей мере около 99% или по меньшей мере около 99,6% по массе.

[00268] Соединения, предложенные в настоящем документе, предназначены для охвата всех возможных стереоизомеров, если не указана конкретная стереохимия. Когда предложенное в настоящем документе соединение содержит алкенильную группу, соединение может существовать в виде одного или смеси геометрических цис/транс (или Z/E) изомеров. Когда структурные изомеры являются взаимопревращаемыми, соединение может существовать в виде одного таутомера или смеси таутомеров. Это может принимать форму протонной таутомерии в соединении, которое содержит, например, имино, кето или оксимную группу; или так называемой валентной таутомерии в соединении, которое содержит ароматический фрагмент. Отсюда следует, что одно соединение может проявлять более одного типа изомерии.

[00269] Соединение, предложенное в настоящем документе, может быть энантиомерно чистым, например, отдельный энантиомер или отдельный диастереомер, или быть смесями стереоизомеров, например, смесью энантиомеров, например, рацемической смесью двух энантиомеров; или смесью двух или более диастереомеров. Таким образом, специалист в данной области поймет, что введение соединения в его (*R*) форме в случае соединений, которые подвергаются эпимеризации *in vivo*, эквивалентно введению соединения в его (*S*) форме. Обычные методы получения/выделения отдельных энантиомеров включают синтез из подходящего оптически чистого предшественника, асимметричный синтез из ахиральных исходных продуктов или разделение энантиомерной смеси, например, путем хиральной хроматографии, перекристаллизации, разделения, получения диастереомерной соли или перевода в диастереомерные аддукты с последующим разделением.

[00270] В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, являются ингибиторами казеинкиназы 1. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, являются ингибиторами казеинкиназы 1 α (CK1 α). В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, являются селективными ингибиторами казеинкиназы 1 α (CK1 α). В некоторых вариантах осуществления соединения,

предложенные в настоящем документе, являются ингибиторами казеинкиназы 1 α (СК1 α) человека. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, являются селективными ингибиторами казеинкиназы 1 α (СК1 α) человека. СК1 α ингибирующая активность соединений, предложенных в настоящем документе, определяется методами, описанными в международной публикации № WO 2017/021970, описание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00271] Когда соединение, предложенное в настоящем документе, содержит кислотную или основную часть, оно также может быть представлено в виде фармацевтически приемлемой соли (см., Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1977**, 77, 1-19; и «Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use», Stahl and Wermuth, Ed.; Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2011).

[00272] Подходящие кислоты для использования при получении фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, 2,2-дихлоруксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, борную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, (+)-(1S)-камфор-10-сульфоновую кислоту, каприновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламиную кислоту, циклогексансульфоновую кислоту, додецилсульфоновую кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентизиновую кислоту, глюкогептоновую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, α -оксоглутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромистоводородную кислоту, хлористоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, ($\pm$)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, лауриновую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, ($\pm$)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,6-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, памовую кислоту, хлорную кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, сахарную кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, ундециленовую кислоту и валериановую кислоту. В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, представляют собой гидрохлоридные соли.

[00273] Подходящие основания для использования при получении фармацевтически приемлемых солей, включают, но не этим ограничивается, неорганические основания, такие как гидроксид магния, гидроксид кальция, гидроксид калия, гидроксид цинка или

гидроксид натрия; и органические основания, такие как первичные, вторичные, третичные и четвертичные, алифатические и ароматические амины, включая L-аргинин, бенетамин, бензатин, холин, деанол, диэтаноламин, диэтиламин, диметиламин, дипропиламин, диизопропиламин, 2-(диэтиламино)этаноламин, этиламин, этилендиамин, изопропиламин, N-метилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, L-лизин, морфолин, 4-(2-гидроксиэтил) морфолин, метиламин, пиперидин, пиперазин, пропиламин, пирролидин, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, пиридин, хинуклидин, хинолин, изохинолин, изохинолин триметиламин, триэтиламин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол и трометамин.

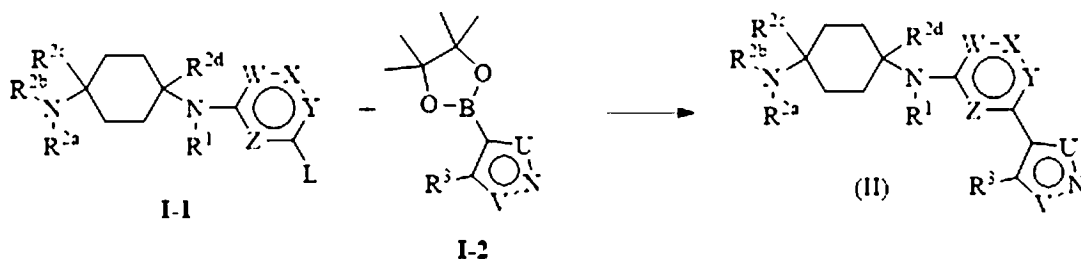
[00274] Соединение, предложенное в настоящем документе, также может быть предоставлено в виде пролекарства, которое является функциональным производным соединения, например, формулы I, и легко преобразуется в исходное соединение *in vivo*. Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их может быть легче вводить, чем исходное соединение. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное соединение таким не является. Пролекарство может также обладать повышенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным соединением. Пролекарство может преобразовываться в исходное лекарственное вещество с помощью различных механизмов, включая ферментативные процессы и метаболический гидролиз. См., Harper, *Progress in Drug Research* **1972**, *4*, 221-294; Morozowich *et al.* in «Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs», Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; «Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application», Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. 1987; «Design of Prodrugs», Bundgaard, Elsevier, 1986; Wang *et al.*, *Curr. Pharm. Design* **1999**, *6*, 276-287; Pauletti *et al.*, *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *27*, 236-267; Mizen *et al.*, *Pharm. Biotech.* **1998**, *11*, 346-376; Gagnault *et al.*, *Pract. Med. Chem.* **1997**, 771-797; Asgharnejad in «Transport Processes in Pharmaceutical Systems», Amidon *et al.*, Ed., Marcell Dekker, 186-218, 2000; Balant *et al.*, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *16*, 143-63; Balimane and Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, *20*, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *87*, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-97; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, *8*, 1-38; Fleisher *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *19*, 116-130; Fleisher *et al.*, *Methods Enzymol.* **1986**, *112*, 370-381; Farquhar *et al.*, *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-326; Freeman *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 876-877; Friis and Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1997**, *4*, 49-69; Gangwar *et al.*, *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani and Wood, *Drugs* **1993**, *46*, 877-94; Sinhababu and Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *19*, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* **1986**, *29*, 466-73; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 117-161; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *19*, 131-148; Valentino and Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-166; Wiebe and Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 73-80; и Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmac.* **1989**, *28*, 497-607.

Способы синтеза

[00275] Соединения, представленные в настоящем документе, могут быть

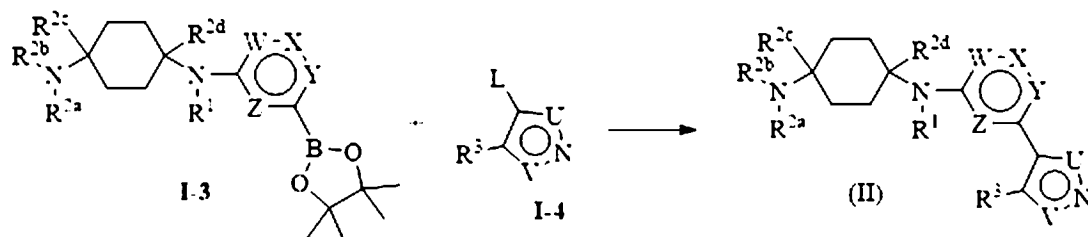
синтезированы, выделены или получены способом, известным специалисту в данной области. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II синтезируют как показано на схеме I, где L представляет собой хлор, бром, йод или $-\text{OSO}^2\text{R}^{1a}$, и R^1 , R^3 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , U, V, W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород. Соединение **I-1** конденсируют с соединением **I-2**, например, в условиях конденсации по Сузуки, с получением соединения формулы II.

Схема I



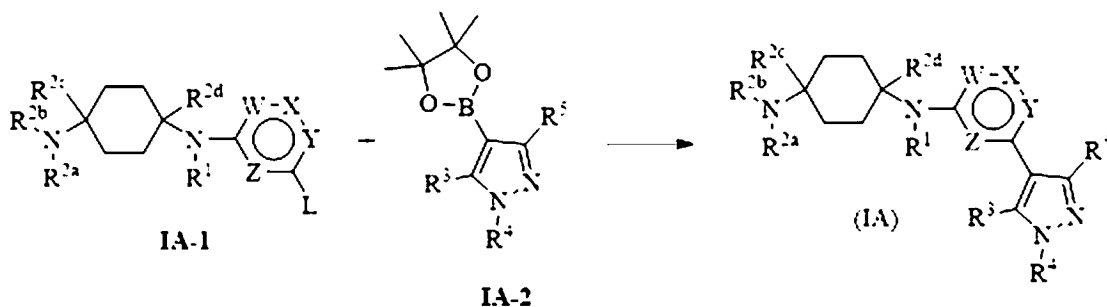
[00276] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы II синтезируют как показано на схеме II, где R^1 , R^3 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , L, U, V, W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород. Соединение **I-3** конденсируют с соединением **I-4**, например, в условиях конденсации по Сузуки, с получением соединения формулы II.

Схема II



[00277] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IA синтезируют как показано на схеме III, где L представляет собой хлор, бром, йод или $-\text{OSO}^2\text{R}^{1a}$, и R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{1a} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород. Соединение **IA-1** конденсируют с соединением **IA-2**, например, в условиях конденсации по Сузуки, с получением соединения формулы IA.

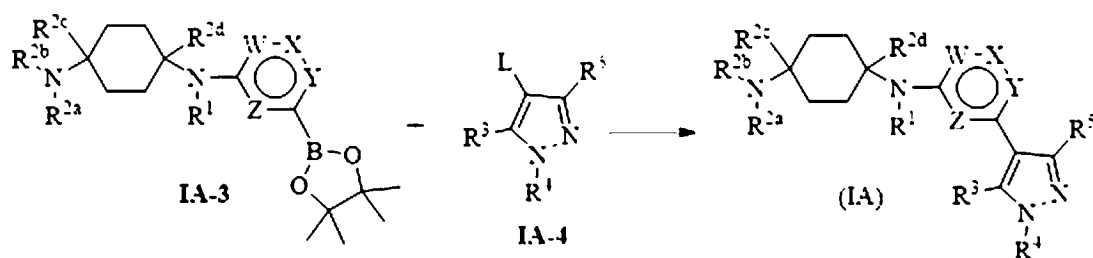
Схема III



[00278] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы IA синтезируют как показано на схеме IV, где R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} , L, W, X, Y и Z, каждый, представляют собой водород. Соединение **IA-3** конденсируют с соединением **IA-**

4, например, в условиях конденсации по Сузуки, с получением соединения формулы IA.

Схема IV



[00279] Дополнительные способы синтеза для получения соединения, предложенного в настоящем документе, включают описанные в международной публикации № WO 2017/021969, раскрытие которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Фармацевтические композиции

[00280] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00281] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для перорального введения, которая содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00282] В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для парентерального введения, которая содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для внутривенного введения. В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для внутримышечного введения. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для подкожного введения.

[00283] В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лекарственной формы для местного применения, которая содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[00284] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде крема для местного применения, который содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения крем, предложенный в настоящем документе, содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, включающей воду, октилдодеканол, минеральное масло, стеариловый спирт, кокамид DEA, полисорбат 70, миристиловый спирт, сорбитанмоностеарат, молочную кислоту и бензиловый спирт. В другом варианте осуществления крем, предложенный в настоящем документе, содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и воду, октилдодеканол, минеральное масло, стеариловый спирт, кокамид DEA, полисорбат 70, миристиловый спирт, сорбитанмоностеарат, молочную кислоту и бензиловый спирт.

[00285] В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде геля для местного применения, который содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения гель, предложенный в настоящем документе, содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват,

гидрат или пролекарство; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, включающей воду, изопропиловый спирт, октилдодеканол, диметикон-сополиол 190, карбомер 980, гидроксид натрия и докюзат натрия. В другом варианте осуществления гель, предложенный в настоящем документе, содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и воду, изопропиловый спирт, октилдодеканол, диметикон-сополиол 190, карбомер 980, гидроксид натрия и докюзат натрия.

[00286] В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция, предложенная в настоящем документе, составлена в виде лака для местного применения, который содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент. В одном варианте осуществления изобретения лак, предложенный в настоящем документе, содержит соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, выбранных из группы, включающей этилацетат, изопропиловый спирт и бутиловый моноэфир поли(метилвиниловый эфир/малеиновая кислота) в изопропиловом спирте.

[00287] Соединение, предложенное в настоящем документе, может быть введено отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими соединениями, представленными в настоящем документе. Фармацевтические композиции, которые содержат соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, могут быть составлены в виде различных дозированных форм для перорального, парентерального и местного введения. Фармацевтические композиции также могут быть изготовлены в виде дозированных форм с модифицированным высвобождением, включая дозированные формы с отсроченным, пролонгированным, длительным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным, быстрым, целевым, запрограммированным высвобождением и удержанием в желудке. Эти лекарственные формы могут быть получены в соответствии с обычными способами и методами, известными специалистам в данной области (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd Edition, Rathbone et al., Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

[00288] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе,

могут быть представлены в виде единичной лекарственной формы или в виде многодозовой лекарственной формы. Единичная лекарственная форма, как используется в настоящем документе, относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному и расфасованной отдельно, как известно в данной области. Каждая единичная доза содержит заранее определенное количество активного ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или наполнителями. Примеры единичной лекарственной формы включают ампулу, шприц и индивидуально упакованную таблетку и капсулу. Единичная лекарственная форма может быть введена в долях или кратно им. Многодозовая лекарственная форма представляет собой совокупность идентичных единичных лекарственных форм, упакованных в один контейнер, для введения отдельными единичными лекарственными формами. Примеры многодозовой лекарственной формы включают флакон, флакон с таблетками или капсулами или бутылку объемом в пинтах или галлонах.

[00289] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут вводиться один раз или несколько раз с временными интервалами. Понятно, что точная дозировка и продолжительность лечения могут варьироваться в зависимости от возраста, веса и состояния пациента, которого лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции данных испытаний *in vivo* или *in vitro* или диагностических данных. Кроме того, следует понимать, что для любого конкретного индивидуума конкретные режимы дозировки должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение составов.

А. Пероральное введение

[00290] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть представлены в виде твердых, полутвердых или жидких лекарственных форм для перорального введения. Как используется в настоящем документе, пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетки, капсулы, пилюли, контурные безъячейковые упаковки, лепешки, таблетки для рассасывания, пастилки, саше, пеллеты, лекарственную жевательную резинку, сыпучие порошки, шипучие или не шипучие порошки или гранулы, оральные туманы, растворы, эмульсии, суспензии, облатки, заполненные гранулами капсулы, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, включая, но не ограничиваясь ими, связующие вещества, наполнители, разбавители, разрыхлители, смачивающие агенты, лубриканты, глиданты, красители, ингибиторы подвижности краски, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие агенты, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники углекислого газа.

[00291] Связующие или грануляторы придают таблетке когезионную способность для гарантии того, что таблетка останется неповрежденной после прессования. Подходящие связующие или грануляторы включают, но не ограничиваются ими, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (например, STARCH 1600); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, патока и лактоза; природные и синтетические смолы, такие как камедь, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт ирландского мха, панварская камедь, гаттиевая камедь, экстракт слизи из исабговой шелухи, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), Veegum, арабиногалактан лиственницы, порошок трагаканта и гуаровая камедь; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций карбоксиметилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-681, AVICEL-PH-106 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают, но не ограничиваются ими, тальк, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Количество связующего или наполнителя в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, варьируется в зависимости от вида препарата и легко определяется специалистами в данной области. Связующее или наполнитель может присутствовать в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, от примерно 60 до примерно 99% по массе.

[00292] Подходящие разбавители включают, но не ограничиваются ими, дикальций фосфат, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Некоторые разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, если они присутствуют в достаточном количестве, могут придавать такие свойства некоторым прессованным таблеткам, которые позволяют им распадаться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно использовать в качестве жевательных таблеток. Количество разбавителя в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, варьируется в зависимости от вида композиции и легко определяется специалистом в данной области.

[00293] Подходящие разрыхлители включают, но не ограничиваются ими, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; производные древесины; натуральную губку; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и Veegum HV; мякоть цитрусовых; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрий крахмал гликолят; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; альгинаты и их

смеси. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях, предложенных в настоящем документе, варьируется в зависимости от вида препарата и легко определяется специалистами в данной области. Предлагаемые в настоящем документе фармацевтические композиции могут содержать от около 0,6 до около 16% или от около 1 до около 6% по массе разрыхлителя.

[00294] Подходящие лубриканты включают, но не ограничиваются ими, стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (PEG); стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидролизованное растительное масло, включая арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллаурат; агар-агар; крахмал; ликоподий; кремнезем или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут содержать от около 0,1 до около 6% по массе лубриканта.

[00295] Подходящие глиданты включают, но не ограничиваются ими, коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и тальк без асбеста. Подходящие красители включают, но не ограничиваются ими, любую из апробированных сертифицированных водорастворимых в воде красок FD&C и водонерастворимых красок FD&C, суспендированных на гидрате оксида алюминия, и цветные лаки и их смеси. Цветной лак представляет собой комбинацию путем адсорбции водорастворимой краски с гидроксидом тяжелого металла, приводящую к нерастворимой форме краски. Подходящие ароматизаторы включают, но не ограничиваются ими, природные ароматизаторы, экстрагируемые из растений, например, плодов, и синтетические смеси соединений, которые производят приятные вкусовые ощущения, такие как мята и метиловый эфир салициловой кислоты. Подходящие подсластители включают, но не ограничиваются ими, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгаторы включают, но не ограничиваются ими, желатин, камедь, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN® 20), моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 (TWEEN® 80) и олеат триэтаноламина. Подходящие суспендирующие и диспергирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, натрий карбоксиметилцеллюлозу, пектин, трагакант, Veegum, камедь, натрий карбометилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются ими, глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Подходящие увлажняющие агенты включают, но не ограничиваются ими, моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях,

включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло и хлопковое масло. Подходящие органические кислоты включают, но не ограничиваются ими, лимонную и винную кислоту. Подходящие источники диоксида углерода включают, но не ограничиваются ими, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[00296] Следует понимать, что многие носители и эксципиенты могут выполнять несколько функций даже в одном и том же составе.

[00297] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть представлены в виде прессованных таблеток, тритурационных таблеток, жевательных таблеток, быстрорастворимых таблеток, многократно прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток с сахарным или пленочным покрытием. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые сопротивляются действию кислоты желудка, но растворяются или распадаются в кишечнике, таким образом защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают, но не ограничиваются ими, жирные кислоты, жиры, фениловый эфир салициловой кислоты, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и фталаты ацетилцеллюлозы. Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарной оболочкой, которая может быть полезной для маскировки неприятного вкуса или запаха и для защиты таблеток от окисления. Таблетки с пленочным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но не ограничиваются ими, гидроксиэтилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль 4000 и ацетатфталат целлюлозы. Пленочное покрытие имеет такие же общие характеристики, что и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные более чем за один цикл прессования, включая слоистые таблетки и таблетки с прессованным или сухим покрытием.

[00298] Лекарственные формы в виде таблеток могут быть приготовлены из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной формах, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или эксципиентами, описанными в настоящем документе, включая связующие, разрыхлители, полимеры с контролируемым высвобождением, лубриканты, разбавители и/или красители. Ароматизаторы и подсластители особенно полезны при формировании жевательных таблеток и лепешек.

[00299] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим заполнением (DFC), состоит из двух секций, одна из которых накрывает другую, таким образом полностью покрывая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет

собой мягкую шаровидную оболочку, такую как желатиновую оболочку, которую пластифицируют путем добавления глицерина, сорбита или аналогичного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предупреждения роста микроорганизмов. Подходящими консервантами являются консерванты, описанные в настоящем документе, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, представленные в настоящем документе, могут быть инкапсулированы в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть изготовлены, как описано в патентах США №№ 4328246, 4409239 и 4410646. Капсулы также могут быть покрыты покрытием, известным специалистам в данной области, для модификации или замедления растворения активного ингредиента.

[00300] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть представлены в виде жидких и полутвердых лекарственных форм, включая эмульсии, растворы, суспензии, эликсиры и сиропы. Эмульсия представляет собой двухфазную систему, в которой одна жидкость диспергирована в виде маленьких шариков в другой жидкости, и она может быть эмульсией масло-в-воде или вода-в-масле. Эмульсии могут включать фармацевтически приемлемую неводную жидкость или растворитель, эмульгирующий агент и консервант. Суспензии могут включать фармацевтически приемлемый суспендирующий агент и консервант. Водно-спиртовые растворы могут включать фармацевтически приемлемый ацеталь, такой как ди(низший алкил)ацеталь низшего алкилальдегида, например, диэтилацеталь ацетальдегида; и смешивающийся с водой растворитель, содержащий одну или несколько гидроксильных групп, такой как пропиленгликоль и этанол. Эликсиры бывают прозрачными, подслащенными и водно-спиртовыми растворами. Сиропы представляют собой концентрированные водные растворы сахара, например, сахарозы, а также могут содержать консервант. В случае жидкой лекарственной формы, например, раствор в полиэтиленгликоле может быть разбавлен достаточным количеством фармацевтически приемлемого жидкого носителя, например, водой, для удобства отмеривания при введении.

[00301] Другие используемые жидкие и полутвердые лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, такие, которые содержат активный ингредиент(ы), предложенный в настоящем документе, и диалкилированный моно- или полиалкиленгликоль, включая 1,2-диметоксиметан, диглим, триглим, тетраглим, полиэтиленгликоль-360-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-660-диметиловый эфир, полиэтиленгликоль-760-диметиловый эфир, где 360, 660 и 760 относятся к приблизительной средней молекулярной массе полиэтиленгликоля. Эти составы могут дополнительно содержать один или несколько антиоксидантов, таких как бутилированный гидрокситолуол (БНТ), бутилированный гидроксианизол (БНА), пропилгаллат, витамин Е, гидрохинон, гидроксикумарины, этаноламин, лецитин, цефалин, аскорбиновую кислоту, яблочную кислоту, сорбит, фосфорную кислоту, бисульфит, метабисульфит натрия,

тиодипропионовую кислоту и ее сложные эфиры и дитиокарбаматы.

[00302] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, также могут быть представлены в виде липосом, мицелл, микросфер или наносистем. Мицеллярные лекарственные формы могут быть изготовлены как описано в патенте США № 7360468.

[00303] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть в виде нешипучих или шипучих гранул и порошков для разведения до жидкой лекарственной формы. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в нешипучих гранулах или порошках, могут включать разбавители, подсластители и смачивающие агенты. Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, используемые в шипучих гранулах или порошках, могут включать органические кислоты и источник диоксида.

[00304] Во всех вышеуказанных лекарственных формах могут быть использованы красители и ароматизаторы.

[00305] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для перорального введения, могут быть составлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

В. Парентеральное введение

[00306] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение, как используется в настоящем документе, включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудинное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное, внутрипузырное и подкожное введение.

[00307] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для парентерального введения, могут быть составлены в виде любых лекарственных форм, которые подходят для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворения или суспендирования в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть изготовлены обычными способами, известными специалистам в области фармацевтики (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, выше).

[00308] Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, включая, но этим не ограничиваясь, водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные агенты или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или

эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, связывающие или хелатирующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, агенты, регулирующие pH, и инертные газы.

[00309] Подходящие водные несущие среды включают, но не ограничиваются ими, воду, солевой раствор, физиологический солевой раствор или забуференный фосфатом солевой раствор (PBS), раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, изотонический раствор декстрозы для инъекций, стерильную воду для инъекций, раствор декстрозы и лактата Рингера для инъекций. Подходящие неводные несущие среды включают, но не ограничиваются ими, нелетучие масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло мяты перечной, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло, триглицериды кокосового масла со средней длиной цепи и растительное масло из семян пальмы. Подходящие смешивающиеся с водой несущие среды включают, но не ограничиваются ими, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (например, полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, N-метил-2-пирролидон, N, N-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[00310] Подходящие противомикробные агенты или консерванты включают, но не ограничиваются ими, фенолы, крезолы, ртутьсодержащие соединения, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-пара-гидроксibenзоаты, тимерозал, бензалконийхлорид (например, бензетония хлорид), метил- и пропил-парабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но не ограничиваются ими, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но не ограничиваются ими, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются такие, которые описаны в настоящем документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но ими не ограничиваются, гидрохлорид прокаина. Подходящими суспендирующими и диспергирующими агентами являются такие, которые описаны в настоящем документе, включая натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящими эмульгирующими агентами являются такие, которые описаны в настоящем документе, включая монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 и олеат триэтаноламина. Подходящие связывающие или хелатирующие агенты включают, но не ограничиваются ими, EDTA. Подходящие агенты для регулирования pH включают, но не ограничиваются ими, гидроксид натрия, хлористоводородную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту. Подходящие комплексообразователи включают, но не ограничиваются ими, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина и сульфобутиловый эфир 7- β -циклодекстрина (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[00311] Когда фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, составлены для введения множественных доз, многодозовые парентеральные

составы должны содержать противомикробный агент в бактериостатических или фунгистатических концентрациях. Все парентеральные композиции должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области техники.

[00312] В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции для парентерального введения представлены в виде готовых к использованию стерильных растворов. В другом варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, которые должны быть разведены с помощью несущей среды перед использованием. В еще одном варианте фармацевтические композиции представлены в виде готовых к употреблению стерильных суспензий. В еще одном варианте осуществления фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих разведению с помощью несущей среды перед применением. В еще одном варианте фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

[00313] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для парентерального введения, могут быть составлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, пролонгированным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

[00314] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для парентерального введения, могут быть приготовлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, диспергированы в твердой внутренней матрице, которая окружена внешней полимерной мембраной, нерастворимой в жидкостях организма, но позволяющей активному ингредиенту фармацевтических композиций через нее диффундировать.

[00315] Подходящие внутренние матрицы включают, но не ограничиваются ими, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилена и винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, силикон-карбонатные сополимеры, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот, коллаген, поперечно-сшитый поливиниловый спирт и поперечно-сшитый частично гидролизированный поливинилацетат.

[00316] Подходящие внешние полимерные мембраны включают, но не ограничиваются ими, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена с этилакрилатом, сополимеры этилена с винилацетатом, силиконовые

каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, винилхлоридные сополимеры с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучук, эпихлоргидриновые каучуки, сополимер этилена с виниловым спиртом, тройной сополимер этилена, винилацетата и винилового спирта и сополимер этилена с винилоксиэтанолом.

С. Местное введение

[00317] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут вводиться местно на кожу, отверстия или слизистую оболочку. Местное введение, как используется в настоящем описании, включает (внутри)кожное, конъюнктивальное, внутрикорнеальное, внутриглазное, офтальмологическое, ушное, трансдермальное, назальное, вагинальное, уретральное, респираторное и ректальное введение.

[00318] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть составлены в виде любых лекарственных форм, которые подходят для местного применения для локального или системного действия, включая эмульсии, растворы, суспензии, кремы, гели, гидрогели, мази, присыпки, повязки, эликсиры, лосьоны, суспензии, настойки, пасты, пены, пленки, аэрозоли, ирригации, спреи, суппозитории, бандажи и кожные пластыри. Состав фармацевтических композиций для местного применения, предложенных в настоящем документе, также может включать липосомы, мицеллы, микросферы, наносистемы и их смеси.

[00319] Фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты, подходящие для использования в составах для местного применения, предложенных в настоящем документе, включают, но не ограничиваются ими, водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, противомикробные агенты или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, связывающие или хелатирующие агенты, усилители проникновения, криопротекторы, лиопротекторы, загустители и инертные газы.

[00320] Фармацевтические композиции также можно вводить местно путем электропорации, ионофореза, фонофореза, сонофореза или инъекции с помощью микроиглы или безыгольной инъекции, такой как POWDERJECT™ (Chiron Corp., Emeryville, CA) и BIOJECT™ (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR).

[00321] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть представлены в виде мазей, кремов и гелей. Подходящие мазевые несущие среды включают маслянистые или углеводородные несущие среды, включая полутвердый жир, бензоилированный полутвердый жир, оливковое масло, хлопковое масло и другие масла, белый вазелин; эмульгируемые или абсорбирующие несущие среды, такие как гидрофильный вазелин, гидроксистеарин сульфат и безводный ланолин; удаляемые водой несущие среды, такие как гидрофильная мазь; водорастворимые мазевые несущие среды,

включая полиэтиленгликоли различной молекулярной массы; эмульсионные несущие среды, эмульсии вода-в-масле (W/O) или эмульсии масло-в-воде (O/W), включая цетиловый спирт, моностеарат глицерина, ланолин и стеариновую кислоту (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, выше). Эти несущие среды представляют собой мягчитель, но обычно требуют добавления антиоксидантов и консервантов.

[00322] Подходящей основой для кремов может быть масло-в-воде или вода-в-масле. Подходящие несущие среды для кремов могут быть смываемыми водой и содержать масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Масляная фаза также называется «внутренней» фазой, которая обычно состоит из вазелина и жирного спирта, такого как цетиловый или стеариловый спирт. Водная фаза обычно, хотя и не обязательно, превышает по объему масляную фазу и обычно содержит увлажнитель. Эмульгатор в составе крема может быть неионогенным, анионным, катионным или амфотерным поверхностно-активным веществом.

[00323] Гели представляют собой полутвердые системы суспензионного типа. Однофазные гели содержат органические макромолекулы, практически равномерно распределенные в жидком носителе. Подходящие гелеобразователи включают, но не ограничиваются ими, сшитые полимеры акриловой кислоты, такие как карбомеры, карбоксиполиалкилены и CARBOPOL®; гидрофильные полимеры, такие как полиэтиленоксиды, сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена и поливиниловый спирт; полимеры целлюлозы, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы и метилцеллюлоза; камеди, такие как трагакант и ксантановая камедь; альгинат натрия и желатин. Для получения однородного геля могут быть добавлены диспергирующие агенты, такие как спирт или глицерин, или гелеобразующий агент может быть диспергирован растиранием, механическим смешиванием и/или перемешиванием.

[00324] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут вводиться ректально, уретрально, вагинально или перивагинально в виде суппозиторий, пессариев, бужей, припарок или катаплазм, паст, порошков, повязок, кремов, пластырей, контрацептивов, мазей, растворов, эмульсий, суспензий, тампонов, гелей, пен, спреев или клизм. Эти лекарственные формы могут быть изготовлены обычными способами, как описано в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, выше.

[00325] Ректальные, уретральные и вагинальные суппозитории представляют собой твердые тела для введения в отверстия организма, и являются твердыми при обычных температурах, но плавятся или размягчаются при температуре тела с высвобождением активного ингредиента(ов) внутри отверстий. Фармацевтически приемлемые носители, используемые в ректальных и вагинальных суппозиториях, включают основы или несущие среды, такие как вещества, придающие жесткость, которые дают точку плавления, близкую к температуре тела, когда их составляют с фармацевтическими композициями, предложенными в настоящем документе; и антиоксиданты, описанные в настоящем

документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие несущие среды включают, но не ограничиваются ими, масло какао (масло теоброма), глицерин-желатин, карбовакс (полиоксиэтиленгликоль), спермацет, парафин, белый и желтый воск и соответствующие смеси моно-, ди- и триглицеридов жирных кислот, и гидрогели, такие как поливиниловый спирт, гидроксипропилметакрилат и полиакриловая кислота. Также могут использоваться комбинации различных несущих сред. Ректальные и вагинальные суппозитории можно изготовить путем прессования или формования. Обычная масса ректальных и вагинальных суппозиториях составляет от около 2 до около 3 г.

[00326] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, можно вводить офтальмологически в виде растворов, суспензий, мазей, эмульсий, гелеобразующих растворов, порошков для растворения, гелей, глазных вставок и имплантатов.

[00327] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, можно вводить интраназально или путем ингаляции в дыхательные пути. Фармацевтические композиции могут быть представлены в виде аэрозоля или раствора для доставки с использованием контейнера под давлением, насоса, спрея, распылителя, такого как распылитель, в котором используют электрогидродинамические приспособления для получения мелкодисперсного тумана, или небулайзер, отдельно или в сочетании с подходящим пропеллентом, таким как 1,1,1,2-тетрафторэтан или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в виде сухого порошка для инсуффляции, отдельно или в комбинации с инертным носителем, таким как лактоза или фосфолипиды; и каплей для носа. Для интраназального применения порошок может содержать биоадгезивный агент, включая хитозан или циклодекстрин.

[00328] Растворы или суспензии для использования в контейнере под давлением, насосе, спрее, распылителе или небулайзере могут быть составлены так, чтобы содержать этанол, водный раствор этанола или подходящий альтернативный агент для диспергирования, солюбилизации или замедленного высвобождения активного ингредиента, предложенного в настоящем документе; пропеллент в качестве растворителя; и/или поверхностно-активное вещество, такое как триолеат сорбитана, олеиновая кислота или олигомолочная кислота.

[00329] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть микронизированы до размера, подходящего для доставки путем ингаляции, например, до около 60 микрон или меньше или до около 10 микрон или меньше. Частицы таких размеров могут быть получены с использованием способа измельчения, известного специалистам в данной области техники, такого как с помощью спирально-струйной мельницы, с помощью струйной мельницы в псевдооживленном слое, обработкой сверхкритической жидкости с образованием наночастиц, гомогенизацией под высоким давлением или распылительной сушкой.

[00330] Капсулы, блистеры и картриджи для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть составлены таким образом, чтобы содержать порошковую смесь

фармацевтических композиций, предложенных в настоящем документе; подходящую порошковую основу, такую как лактоза или крахмал; и модификатор функционирования, такой как l-лейцин, маннит или стеарат магния. Лактоза может быть безводной или в виде моногидрата. Другие подходящие эксципиенты или носители включают, но не ограничиваются ими, декстран, глюкозу, мальтозу, сорбит, ксилит, фруктозу, сахарозу и трегалозу. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для ингаляционного/интраназального введения могут дополнительно содержать подходящий ароматизатор, такой как ментол и левоментол; и/или подсластители, такие как сахарин и сахарин натрия.

[00331] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе для местного применения могут быть составлены для немедленного высвобождения или модифицированного высвобождения, включая отсроченное, замедленное, импульсное, контролируемое, направленное и запрограммированное высвобождение.

D. Модифицированное высвобождение

[00332] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, могут быть составлены в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением. Как используется в настоящем документе, термин «модифицированное высвобождение» относится к лекарственной форме, в которой скорость или место высвобождения активного ингредиента(ов) отличается от таковой для лекарственной формы с немедленным высвобождением при введении тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают, но не ограничиваются ими, лекарственные формы с отсроченным, задерживаемым, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным и быстрым, направленным, запрограммированным высвобождением и удерживаемыми в желудке лекарственными формами. Фармацевтические композиции в лекарственных формах с модифицированным высвобождением могут быть изготовлены с использованием ряда устройств и способов модифицированного высвобождения, известных специалистам в данной области техники, включая, но этим не ограничиваясь, матричные устройства контролируемого высвобождения, устройства осмотическим контролируемого высвобождения, устройства контролируемого высвобождения множества частиц, ионообменные смолы, энтеросолюбильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного ингредиента(ов) также может быть изменена путем изменения размера частиц и полиморфизма активного ингредиента(ов).

[00333] Примеры модифицированного высвобождения включают, но не ограничиваются ими, описанные в патентах США №№: 3846770, 3917899, 3637809, 3698123, 4008719, 6774633, 6069696, 6691777, 6120648, 6073643, 6739477, 6364667, 6739480, 6733677, 6739108, 6891474, 6922367, 6972891, 6980946, 6993866, 7046830, 7087324, 7113943, 7197360, 7248373, 7274970, 7277981, 7377471, 7419971, 7689648, 7713368 и 7799600.

1. Матричные устройства контролируемого высвобождения

[00334] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, могут быть изготовлены с использованием матричного устройства контролируемого высвобождения, известного специалистам в данной области (см., Takada *et al.*, «Encyclopedia of Controlled Drug Delivery», Vol. 2, Mathiowitz Ed., Wiley, 1999).

[00335] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, в лекарственной форме с модифицированным высвобождением, составлены с использованием разрушающегося матричного устройства, которое представляет собой набухающие в воде, разрушаемые или растворимые полимеры, включая, но не ограничиваясь ими, синтетические полимеры и природные полимеры и их производные, такие как полисахариды и белки.

[00336] Вещества, подходящие для образования разрушаемой матрицы, включают, но не ограничиваются ими, хитин, хитозан, декстран и пуллулан; агаровую смолу, аравийскую камедь, камедь карайи, камедь рожкового дерева, трагакантовую камедь, каррагинаны, камедь гхатти, гуаровую камедь, ксантановую камедь и склероглюкан; крахмалы, такие как декстрин и мальтодекстрин; гидрофильные коллоиды, такие как пектин; фосфатиды, такие как лецитин; альгинаты; альгинат пропиленгликоля; желатин; коллаген; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза (ЕС), метилэтилцеллюлоза (МЕС), карбоксиметилцеллюлоза (СМС), СМЕС, гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), ацетат целлюлозы (СА), пропионат целлюлозы (СР), бутират целлюлозы (СВ), ацетобутират целлюлозы (СAB), САР, САТ, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), НРМСР, НРМСАС, ацетат-тримеллитат гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМСАТ) и этилгидроксиэтилцеллюлоза (ЕНЕС); поливинилпирролидон; поливиниловый спирт; поливинилацетат; сложные эфиры глицерина и жирных кислот; полиакриламид; полиакриловую кислоту; сополимеры этакриловой кислоты или метакриловой кислоты (EUDRAGIT®, Rohm America, Inc., Piscataway, NJ); поли(2-гидроксиэтилметакрилат); полилактиды; сополимеры L-глутаминовой кислоты и этил-L-глутамата; разлагаемые сополимеры молочной и гликолевой кислот; поли-D-(-)-3-оксисмляную кислоту; и другие производные акриловой кислоты, такие как гомополимеры и сополимеры бутилметакрилата, метилметакрилата, этилметакрилата, этилакрилата, (2-диметиламиноэтил)метакрилата и (триметиламиноэтил)метакрилат хлорида.

[00337] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, составлены с неразрушаемым матричным устройством. Активный ингредиент(ы) растворяют или диспергируют в инертной матрице и после введения он высвобождается в основном путем диффузии через инертную матрицу. Материалы, подходящие для использования в качестве неразрушаемого матричного устройства, включают, но не ограничиваются ими, нерастворимые пластмассы, такие как полиэтилен, полипропилен, полиизопрен, полиизобутилен, полибутadiен, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, хлорированный полиэтилен,

поливинилхлорид, сополимеры метилакрилата с метилметакрилатом, сополимеры этилена с винилацетатом, сополимеры этилена с пропиленом, сополимеры этилена с этилакрилатом, сополимеры винилхлорида с винилацетатом, винилиденхлоридом, этиленом и пропиленом, иономерный полиэтилентерефталат, бутилкаучуки, эпихлоргидриновые каучуки, сополимеры этилена с виниловым спиртом, тройной сополимер этилена, винилацетата и винилового спирта, сополимер этилена с винилоксиэтанолом, поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны и силикон-карбонатные сополимеры; гидрофильные полимеры, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кросповидон и поперечно-сшитый частично гидролизированный поливинилацетат; и соединения жирного ряда, такие как карнаубский воск, микрокристаллический воск и триглицериды.

[00338] В матричной системе контролируемого высвобождения желаемую кинетику высвобождения можно контролировать, например, с помощью вида используемого полимера, вязкости полимера, размера частиц полимера и/или активного ингредиента(ов), соотношения активного ингредиента(ы) и полимера и других эксципиентов или носителей в композициях.

[00339] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, включая прямое прессование, сухую или влажную грануляцию с последующим прессованием и грануляцию из расплава с последующим прессованием.

2. Осмотические устройства контролируемого высвобождения

[00340] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, могут быть изготовлены с использованием осмотического устройства с контролируемым высвобождением, включая, но этим не ограничиваясь, однокамерную систему, двухкамерную систему, систему на основе технологии асимметричных мембран (АМТ) и систему экструдирования ядра (ЕС). Обычно такие устройства имеют по крайней мере два компонента: (а) ядро, которое содержит активный ингредиент; и (b) полупроницаемую мембрану по меньшей мере с одним отверстием для доставки, которая инкапсулирует ядро. Полупроницаемая мембрана контролирует поступление воды в ядро из используемого водного окружения, вызывая высвобождение лекарственного средства путем экструзии через отверстие(ия) для доставки.

[00341] Помимо активного ингредиента(ов) ядро осмотического устройства необязательно содержит осмотический агент, который создает движущую силу для переноса воды из используемого окружения в ядро устройства. Один класс осмотических агентов составляют набухающие в воде гидрофильные полимеры, которые также называют «осмополимерами» и «гидрогелями». Подходящие в качестве осмотических агентов набухающие в воде гидрофильные полимеры включают, но этим не ограничиваются,

гидрофильные виниловые и акриловые полимеры, полисахариды, такие как альгинат кальция, полиэтиленоксид (PEO), полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG), поли(2-гидроксиэтилметакрилат), поли(акриловую)кислоту, поли(метакриловую)кислоту, поливинилпирролидон (PVP), сшитый PVP, поливиниловый спирт (PVA), сополимеры PVA/PVP, сополимеры PVA/PVP с гидрофобными мономерами, такими как метилметакрилат и винилацетат, гидрофильные полиуретаны, содержащие большие блоки PEO, натрий кроскармеллозу, каррагинан, гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), карбоксиметилцеллюлозу (CMC) и карбоксиэтилцеллюлозу (CEC), альгинат натрия, желатин, ксантановую камедь и натрий крахмал гликолят.

[00342] Другим классом осмотических агентов являются осмогены, которые способны впитывать воду, влияя на градиент осмотического давления через барьер окружающего покрытия. Подходящие осмогены включают, но не ограничиваются ими, неорганические соли, такие как сульфат магния, хлорид магния, хлорид кальция, хлорид натрия, хлорид лития, сульфат калия, фосфаты калия, карбонат натрия, сульфит натрия, сульфат лития, хлорид калия и сульфат натрия; сахара, такие как декстроза, фруктоза, глюкоза, инозит, лактоза, мальтоза, маннит, раффиноза, сорбит, сахароза, трегалоза и ксилит; органические кислоты, такие как аскорбиновая кислота, бензойная кислота, фумаровая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, себациновая кислота, сорбиновая кислота, адипиновая кислота, эдетовая кислота, глутаминовая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, янтарная кислота и винная кислота; мочевины и их смеси.

[00343] Осмотические агенты с различной скоростью растворения могут использоваться для влияния на то, как быстро активный ингредиент(ы) первоначально доставляется из лекарственной формы. Например, для обеспечения более быстрой доставки в течение первых двух часов для быстрого получения желаемого терапевтического эффекта и постепенного и непрерывного высвобождения оставшегося количества, чтобы поддерживать желаемый уровень терапевтического или профилактического действия в течение длительного периода времени могут использоваться аморфные сахара, такие как MANNOGEM™ EZ (SPI Pharma, Lewes, DE). В этом случае активный ингредиент(ы) высвобождается с такой скоростью, чтобы заменить количество метаболизированного и выведенного активного ингредиента.

[00344] Для улучшения характеристик лекарственной формы или для обеспечения стабильности или улучшения обработки ядро может также содержать большое разнообразие других эксципиентов и носителей, описанных в настоящем документе.

[00345] Материалы, используемые для формирования полупроницаемой мембраны, включают различные сорта акриловых соединений, винилов, простых эфиров, полиамидов, сложных полиэфиров и производных целлюлозы, которые являются водонепроницаемыми и нерастворимыми в воде при физиологически значимых значениях pH, или которые могут стать нерастворимыми в воде путем химического изменения, такого как сшивание. Примеры подходящих полимеров, используемых при формировании покрытия, включают

пластифицированный, непластифицированный и армированный ацетат целлюлозы (CA), диацетат целлюлозы, триацетат целлюлозы, пропионат CA, нитрат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы (CAB), этилкарбамат CA, CAP, метил карбамат CA, сукцинат CA, тримеллитат ацетата целлюлозы (CAT), диметиламиноацетат CA, этилкарбонат CA, хлорацетат CA, этилоксалат CA, метилсульфонат CA, бутилсульфонат CA, п-толуолсульфонат CA, ацетатный агар, триацетат амилозы, ацетат бета-глюкана, триацетат бета-глюкана, диметилацетат ацетальдегида, триацетат камеди плода рожкового дерева, гидроксильированный этилен-винилацетат, ЕС, PEG, PPG, сополимеры PEG/PPG, PVP, НЕС, НРС, СМС, СМЕС, НРМС, НРМСР, НРМСАС, НРМСАТ, поли(акриловые)кислоты и их сложные эфиры и поли(метакриловые)кислоты и их сложные эфиры и их сополимеры, крахмал, декстран, декстрин, хитозан, коллаген, желатин, полиалкены, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, сложные и простые поливиниловые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00346] Полупроницаемая мембрана также может быть гидрофобной микропористой мембраной, в которой поры практически заполнены газом и не смачиваются водной средой, но проницаемы для водяного пара, как описано в патенте США № 6798119. Такие гидрофобные, но проницаемые для водяного пара мембраны обычно состоят из гидрофобных полимеров, таких как полиалкены, полиэтилен, полипропилен, политетрафторэтилен, производные полиакриловой кислоты, простые полиэфиры, полисульфоны, полиэфирсульфоны, полистиролы, поливинилгалогениды, поливинилиденфторид, сложные и простые поливиниловые эфиры, природные воски и синтетические воски.

[00347] После нанесения покрытия на полупроницаемой мембране механическим или лазерным сверлением может быть проделано отверстие(ия) для доставки. Отверстие(ия) для доставки также может быть проделано *in situ* в результате эрозии слоя водорастворимого материала или разрыва более тонкой части мембраны при вдавливании в ядро. Кроме того, отверстия для доставки могут быть проделаны в процессе нанесения покрытия, как в случае покрытий типа асимметричной мембраны, описанного в патентах США №№ 6712069 и 6798220.

[00348] Общее количество высвобождаемого активного ингредиента(ов) и скорость высвобождения могут существенно изменяться в зависимости от толщины и пористости полупроницаемой мембраны, состава ядра, а также количества, размера и расположения отверстия для доставки.

[00349] Для улучшения характеристик или обработки состава фармацевтические композиции в виде лекарственных форм с осмотическим контролируемым высвобождением могут дополнительно включать обычные дополнительные эксципиенты или носители, описанные в настоящем документе.

[00350] Лекарственные формы с осмотическим контролируемым высвобождением могут быть получены в соответствии с обычными способами и методами, известными специалистам в данной области (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, выше;

Santus and Baker, *J. Controlled Release* **1996**, 36, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* **2000**, 27, 796-708; Verma *et al.*, *J. Controlled Release* **2002**, 79, 7-27).

[00351] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, составлены в виде дозированной формы АМТ с контролируемым высвобождением, которая включает асимметричную осмотическую мембрану, покрывающую ядро, содержащее активный ингредиент(ы) и другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества или носители. См. патент США. № 6712069 и WO 2002/17918. Дозированные формы АМТ с контролируемым высвобождением могут быть изготовлены обычными способами и методами, известными специалистам в данной области, включая прямое прессование, сухое гранулирование, влажное гранулирование и способ нанесения покрытия методом окунания.

[00352] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, составлены в виде дозированной формы ESC с контролируемым высвобождением, которая включает осмотическую мембрану, покрывающую ядро, содержащее активный ингредиент(ы), гидроксилэтилцеллюлозу и другие фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

3. Устройства контролируемого высвобождения мультичастиц

[00353] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, могут быть изготовлены в виде устройства контролируемого высвобождения мультичастиц, которое содержит мультичастицы, гранулы или пеллеты с диаметром в диапазоне от около 10 мкм до около 3 мм, от около 60 мкм до около 2,6 мм или от около 100 мкм до около 1 мм. Такие мультичастицы могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, включая влажное и сухое гранулирование, экструзию/сферонизацию, уплотнение вальцами, застывание расплава и создание на ядрах покрытия, наносимого распылением. См., например, *Multiparticulate Oral Drug Delivery*; Marcel Dekker: 1994; и *Pharmaceutical Pelletization Technology*; Marcel Dekker: 1989.

[00354] Для облегчения обработки и формирования мультичастиц фармацевтические композиции могут быть смешаны с другими эксципиентами или носителями, описанными в настоящем документе. Полученные частицы могут сами составлять устройство с мультичастицами или могут быть покрыты различными пленкообразующими материалами, такими как энтеросолюбильные полимеры, набухающие в воде и водорастворимые полимеры. Мультичастицы, кроме того, могут быть обработаны в виде капсулы или таблетки.

4. Целевая доставка

[00355] Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, также могут быть составлены для нацеливания на конкретную ткань, рецептор или другую область тела субъекта, подлежащего лечению, включая системы доставки на основе липосом, запечатанных эритроцитов и антител. Примеры включают, но не ограничиваются ими, описанные в патентах США №№ 7317762, 7274662, 7271369, 7263872, 7139876,

7131670, 7120761, 7071496, 7070082, 7048737, 7039976, 7004634, 6986307, 6972377, 6900262, 6840774, 6769642 и 6709874.

Способы применения

[00356] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения, ослабления или предупреждения пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения, предложенного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[00357] В некоторых вариантах осуществления пролиферативным заболеванием является злокачественное новообразование. В некоторых вариантах осуществления злокачественным новообразованием является рак мочевого пузыря, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки (например, колоректальный рак), рак пищевода, глиома, мультиформная глиобластома, рак головы и шеи, лейкоз (например, острый миелогенный лейкоз (AML) или хронический миелоидный лейкоз (CML)), рак печени, рак легких (например, мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого), лимфома, меланома, миелома, нейробластома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнной железы, саркома (например, остеосаркома), рак кожи (например, плоскоклеточная карцинома), рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы или рак матки. В некоторых вариантах осуществления злокачественным новообразованием является лейкоз, меланома, рак груди, рак простаты или колоректальный рак.

[00358] В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является метастатическим. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является трудно поддающимся лечению. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является рецидивирующим. В некоторых вариантах осуществления злокачественное новообразование является резистентным к лекарственным средствам.

[00359] В некоторых вариантах осуществления субъект, которого лечат одним из способов, предложенных в настоящем документе, не подвергался лечению противоопухолевой терапией пролиферативного заболевания, подлежащего лечению, до введения соединения, предложенного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[00360] В некоторых вариантах осуществления субъект, которого лечат одним из способов, предложенных в настоящем документе, до введения соединения, представленного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство, проходил лечение пролиферативного

заболевания, подлежащего лечению, путем противоопухолевой терапии.

[00361] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе предложен способ лечения субъекта, перенесшего операцию в попытке вылечить рассматриваемое заболевание или состояние, а также субъекта, которому ее не делали. Поскольку субъекты, страдающие злокачественным новообразованием, имеют неоднородные клинические проявления и разные клинические исходы, лечение, назначаемое конкретному субъекту, может варьироваться в зависимости от его прогноза. Квалифицированный клиницист сможет легко определить без излишнего экспериментирования конкретные вторичные агенты, типы хирургических вмешательств и типы стандартной немедикаментозной терапии, которые могут быть эффективно использованы для лечения отдельного пациента, страдающего злокачественным новообразованием.

[00362] В некоторых вариантах осуществления пролиферативное заболевание представляет собой воспалительное заболевание или нарушение, связанное с иммунной дисфункцией, иммунодефицитом или иммуномодуляцией, включая, но этим не ограничиваясь, аутоиммунные заболевания, отторжение тканевого трансплантата, болезнь трансплантат против хозяина, заживление ран, заболевание почек, рассеянный склероз, тиреоидит, диабет 1 типа, саркоидоз, аллергический ринит, воспалительные заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит (ЯК)), системную красную волчанку (СКВ), артрит, остеоартрит, ревматоидный артрит, остеопороз, астму и хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ).

[00363] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS) у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00364] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В одном варианте осуществления изобретения вирусной инфекцией является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

[00365] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения, ослабления или предупреждения кожного воспаления, заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00366] В одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние вызвано переоблучением УФ-излучением. В другом варианте осуществления кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой солнечную эритему, солнечную аллергию, солнечную крапивницу, солнечный эластоз, фотостарение или солнечный ожог. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой солнечный ожог. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой острую форму солнечного ожога. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой гипопигментацию. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой гипомеланоз, идиопатический каплевидный гипомеланоз, склеротический лишай, проказу, пьебальдизм, белый лишай, разноцветный лишай, прогрессивный макулярный гипомеланоз, витилиго или синдром Ваарденбурга. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой витилиго. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет собой рак кожи. В еще одном варианте осуществления изобретения кожное воспаление, заболевание или состояние представляет актинический кератоз, атипичную родинку, базальноклеточную карциному (BCC), меланому, карциному клетки Меркель (MCC), плоскоклеточную карциному (SCC) или злокачественную кожную меланому.

[00367] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ защиты субъекта от ультрафиолетового излучения, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00368] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ увеличения пигментации кожи у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00369] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ повышения уровня эумеланина у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В одном варианте осуществления изобретения способ, предложенный в настоящем документе для повышения уровня эумеланина, заключается в селективном увеличении уровня эумеланина по сравнению с уровнем феомеланина. В другом варианте осуществления способ, предложенный в настоящем документе для повышения уровня эумеланина, заключается в повышении уровня эумеланина по меньшей мере в десять или

более раз больше, чем уровень феомеланина.

[00370] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного СК1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00371] В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное СК1, представляет собой пролиферативное заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное СК1, представляет собой кожное воспаление, заболевание или состояние.

[00372] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного IRAK1, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00373] В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное IRAK1, представляет собой пролиферативное заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное IRAK1, представляет собой кожное воспаление, заболевание или состояние.

[00374] В еще одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного CDK9, включающий введение субъекту соединения формулы I или IA или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, таутомера, смеси двух или более таутомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[00375] В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное CDK9, представляет собой инфекционное заболевание. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное CDK9, представляет собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное CDK9, представляет собой СПИД. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное CDK9, представляет собой инфекцию ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления расстройство, заболевание или состояние, опосредованное CDK9, представляет собой пролиферативное заболевание.

[00376] Способы, предложенные в настоящем документе, охватывают лечение субъекта независимо от возраста пациента, хотя некоторые заболевания или расстройства более распространены в определенных возрастных группах.

[00377] В зависимости от заболевания, которое лечат, и состояния субъекта соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство, могут вводиться пероральным, парентеральным (например, внутримышечно, внутривенно, непрерывной внутривенной инфузией, путем внутрицистемальной инъекции или инфузии, подкожной инъекцией или с помощью импланта), ингаляцией, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или местным (например, трансдермальным или локальным) путями введения. Соединение, предложенное в настоящем документе, например, энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство могут быть составлены отдельно или вместе в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, несущими средами, адъювантами и носителями, подходящими для каждого пути введения.

[00378] В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят перорально. В другом варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят парентерально. В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят внутривенно. В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят внутримышечно. В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят подкожно. В еще одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например,

соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят местно.

[00379] Соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство, могут быть доставлены в виде разовой дозы, такой как, например, разовая болюсная инъекция или пероральные таблетки или пилюли; или с течением времени, например, непрерывной инфузией с течением времени или разделенными болюсными дозами с течением времени. Соединение, предложенное в настоящем документе может вводиться повторно, если необходимо, например, до тех пор, пока у пациента не проявится стабильность заболевания или регресс, или пока пациент не испытает прогрессирование заболевания или неприемлемую токсичность. Стабильность заболевания или его отсутствие определяют методами, известными в данной области, такими как оценка симптомов пациента, медицинский осмотр, визуализация опухоли, которую отображают с помощью рентгеновского излучения, компьютерной томографии, ПЭТ или МРТ и другими общепринятыми методами оценки.

[00380] Соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство могут вводиться один раз в день (QD) или разделенными на несколько дневных доз, например, два раза в день (BID) и три раза в день (TID). Кроме того, введение может быть непрерывным, то есть ежедневным, или периодическим. Термин «прерывистый» или «прерывно», используемый в настоящем документе, предназначен для обозначения остановки и запуска с регулярными или нерегулярными интервалами. Например, периодическое введение соединения, предложенного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA, включая энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят от одного до шести дней в неделю, вводят циклами (например, ежедневное введение в течение двух-восьми последовательных недель, затем период отдыха без введения в течение до одной недели) или вводят через день.

[00381] В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество находится в диапазоне от около 0,001 до 100 мг на кг веса тела субъекта в день (мг/кг в день), от около 0,01 до около 76 мг/кг в день, от около 0,1 до около 60 мг/кг в день, от около 0,6 до около 26 мг/кг в день или от около 1 до около 20 мг/кг в день, которые можно вводить в одной или несколькими дозами. В этом диапазоне дозировка может составлять от около 0,006 до около 0,06, от около 0,06 до около 0,6, от около 0,6 до около

6,0, от около 1 до около 16, от около 1 до около 20 или от около 1 до около 60 мг/кг в сутки.

[00382] Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, питание, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, проходящего лечение.

[00383] В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

[00384] Соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство также могут быть объединены или использованы в комбинации с другими терапевтическими агентами, используемыми для лечения и/или предупреждения расстройства, заболевания или состояния, описанного в настоящем документе.

[00385] Как используется в настоящем документе, термин «в комбинации» включает использование более чем одного терапевтического средства (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Однако использование термина «в комбинации» не ограничивает порядок, в котором терапевтические средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводятся субъекту, страдающему заболеванием или нарушением. Первое терапевтическое средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение, предложенное в настоящем документе) может быть введено до (например, за 6 минут, 16 минут, 30 минут, 46 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 7 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 97 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 12 недель), одновременно или после (например, спустя 6 минут, 16 минут, 30 минут, 46 минут, 1 час, 2 часа, 4 часа, 7 часов, 12 часов, 24 часа, 48 часов, 72 часа, 97 часов, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 6 недель, 7 недель, 8 недель или 12 недель) введения субъекту второго терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства). В настоящем документе также рассматривается тройная терапия.

[00386] Путь введения соединения, предложенного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA или энантиомера, смеси его энантиомеров или смеси диастереомеров; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, не зависит от пути введения второго терапевтического средства. В одном варианте осуществления изобретения соединение, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят перорально. В другом варианте осуществления соединения,

предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят внутривенно. Таким образом, в соответствии с этими вариантами осуществления соединения, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, или его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят перорально или внутривенно, а второе терапевтическое средство может вводиться перорально, парентерально, внутривенно, внутримышечно, ректально, трансбуккально, интраназально, липосомально, посредством ингаляции, вагинально, внутриглазно, посредством местной доставки катетером или стентом, подкожно, внутриадипозально, внутрисуставно, интратекально или в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением. В одном варианте осуществления изобретения соединения, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA или его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство и второе терапевтическое средство вводят тем же способом введения, перорально или внутривенно. В другом варианте осуществления соединения, предложенное в настоящем документе, например, соединение формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство вводят одним способом введения, например, внутривенно, тогда как второй агент (противораковый агент) вводят другим способом, например, перорально.

[00387] В некоторых вариантах осуществления каждый способ, предложенный в настоящем документе, может независимо дополнительно включать стадию введения второго терапевтического агента.

[00388] Соединения, предложенные в настоящем документе, также могут быть представлены в виде промышленных изделий с использованием упаковочных материалов, хорошо известных специалистам в данной области. См., например, патенты США №№ 6323907, 6062668 и 6033262. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают, но не ограничиваются ими, блистерные упаковки, бутылочки, пробирки, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы, контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого способа введения и лечения.

[00389] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе также предложены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту соответствующих количеств активных ингредиентов. В некоторых вариантах реализации набор, предложенный в настоящем документе, включает контейнер и лекарственную форму соединения, предложенного в настоящем документе, включая один энантиомер или смесь его диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

[00390] В некоторых вариантах осуществления набор включает контейнер, содержащий лекарственную форму соединения, представленного в настоящем документе, включая один его энантиомер или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство в контейнере, содержащем один или несколько других терапевтических агентов, описанных в настоящем документе.

[00391] Наборы, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но не ограничиваются, шприцы, капельницы для безыгольных инъекторов, пластыри и ингаляторы. Наборы, предложенные в настоящем документе, могут также включать кондомы для введения активных ингредиентов.

[00392] Наборы, предложенные в настоящем документе, могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые несущие среды, которые можно использовать для введения одного или нескольких активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент представлен в твердой форме, которую необходимо разводить для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер с подходящим несущей средой, в котором активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора, не содержащего частиц, который является подходящим для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых несущих сред включают, но не ограничиваются ими: водные несущие среды, включая, но не ограничиваясь ими, воду для инъекций USP, раствор хлорида натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, раствор декстрозы для инъекций, раствор декстрозы и хлорида натрия для инъекций и дополненный лактатом раствор Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой несущие среды, включая, но этим не ограничиваясь, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные несущие среды, включая, но этим не ограничиваясь, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[00393] В одном варианте осуществления изобретения в настоящем документе предложен способ ингибирования активности казеинкиназы 1 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением, предложенным в настоящем документе, например, соединением формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения казеинкиназа 1 представляет собой казеинкиназу 1 человека. В другом варианте осуществления казеинкиназа 1 представляет собой казеинкиназу 1 α . В другом варианте осуществления казеинкиназа 1 представляет собой казеинкиназу 1 α человека.

[00394] В другом варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования активности киназы 1, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением, предложенным в настоящем документе, например, соединением формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую

соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения киназа 1, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1, представляет собой киназу 1 человека, ассоциированную с рецептором интерлейкина-1.

[00395] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования активности циклин-зависимой киназы 9 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением, предложенным в настоящем документе, например, соединением формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения циклин-зависимая киназа 9 представляет собой циклин-зависимую киназу 9 человека.

[00396] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования роста клетки, включающий контактирование клетки с соединением, предложенным в настоящем документе, например, соединением формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения клеткой является раковая клетка. В другом варианте осуществления клеткой является клетка, инфицированная вирусом. В другом варианте осуществления клеткой является ВИЧ-инфицированная клетка.

[00397] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ ингибирования репликации вируса у хозяина, включающий контактирование хозяина с соединением, предложенным в настоящем документе, например, соединением формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения вирус представляет собой ВИЧ.

[00398] В еще одном варианте осуществления в настоящем документе предложен способ повышения уровня эумеланина в клетке кожи, включающий контактирование клетки кожи с эффективным количеством соединения, предложенного в настоящем документе, например, соединения формулы I или IA, включая его энантиомер, смесь энантиомеров или смесь диастереомеров; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство. В одном варианте осуществления изобретения способ повышения уровня эумеланина в клетке кожи является УФ-независимым. В одном варианте осуществления изобретения клетка кожи представляет собой клетку кожи человека. В другом варианте осуществления клетка кожи представляет собой эпидермальную клетку. В еще одном варианте осуществления изобретения клетка кожи представляет собой кератиноцит. В еще одном варианте осуществления изобретения клетка кожи представляет собой меланоцит. В еще одном варианте осуществления изобретения клетка кожи представляет собой эпидермальный меланоцит.

[00399] В определенном варианте осуществления эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе находится в диапазоне от около 1 пМ до около 1 мМ, от около 10 пМ до около 10 мкМ, от около 100 пМ до около 2 мкМ или от

около 1 нМ до около 1 мкМ.

[00400] Изобретение будет полно понято с помощью следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

[00401] Как используется в настоящем документе, символы и условные обозначения, используемые в этих способах, схемах и примерах, независимо от того, определено ли конкретное сокращение, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например, в Journal of the American Chemical Society, the Journal of Medicinal Chemistry или the Journal of Biological Chemistry.

Пример 1

Ингибирование СК1α

[00402] Ингибирующую СК1α активность исследуемого соединения оценивали в колоректальных клетках RKO путем измерения уровней экспрессии белка β-катенина, p53 и MDM2; и уровня фосфорилирования H2AX. См., например, Elyada *et al.*, *Nature* **2011**, 470, 409-413; Pribluda *et al.*, *Cancer Cell* **2013**, 24, 242-56. Клетки RKO инкубировали с заданными концентрациями исследуемого соединения в течение 16 ч при температуре 37°C. Клетки промывали PBS. Осадки клеток инкубировали с ледяным буфером для лизиса белка, содержащим коктейль ингибиторов протеаз (Calbiochem) и ингибиторы фосфатазы (20 мМ п-нитрофенилфосфата (PNPP), 20 мМ β-глицерофосфата и 300 нМ оокадиновой кислоты). Для определения уровней экспрессии белков β-катенина, MCL-1, MYC, p53, MDM2 и PP2A; и уровней фосфорилирования H2AX и POL2-CTD проводили вестерн-блоттинг с использованием антител, специфичных к указанным белкам. Вторичные антитела представляли собой связанные с HRP козы антимышинные, козы антикроличьи и кроличьи антикозы антитела. Блоты проявляли с использованием усиленной хемилюминесценции (ECL).

Пример 2

Мышиная модель бластного криза CML

[00403] Для создания мышиной модели хронического миелоидного лейкоза (CML), индуцируемого BCR-ABL, клетки костного мозга (BM) 10-недельной мыши дикого типа экстрагировали и обогащали клетками, экспрессирующими cKit. Клетки инкубировали в течение ночи при температуре 37°C в ростовой среде RPMI (Roswell Park Memorial Institute) с добавлением 15% фетальной телячьей сыворотки (FCS), L-глутамина, пенициллина/стрептомицина и фактора стволовых клеток (SCF), IL-3, IL-6 и тромбопоэтина (TPO). Затем клетки инфицировали ретровирусной конструкцией p210BCR-ABL-IRES-GFP в супернатантной среде в течение 4 часов с последующим добавлением ростовой среды. После инкубирования при температуре 37°C в течение дополнительных 24 ч инфицированные клетки вводили внутривенно сублетально облученным (500 рад) мышам. Отслеживая быстрое устойчивое увеличение GFP-экспрессирующих клеток в периферической крови привитых мышей с помощью FACS и количества лейкоцитов и незрелых клеток с помощью окрашенных по Райту-Гимзе пленок крови, мышей

умерщвляли и их клетки костного мозга переносили новым сублетально облученным мышам-хозяевам. При четвертом переносе новых мышей-хозяев больше не облучали сублетально перед переносом клеток ВМ. Развитие бластного криза можно было легко обнаружить по очень аномальному количеству бластных клеток, более 30% лейкоцитов (WBC) в периферической крови (РВ) и коротким временным интервалам между переносами. Исследования ингибирования СК1 выполняли на заболеваниях позднего поколения, при которых бласты РВ легко обнаруживаются без облучения хозяина и с коротким временем генерации (до 12 дней). Мышей ежедневно отслеживали на предмет кахексии, потери веса, летаргии и шерстяного покрова, а умирающих мышей забивали.

[00404] Чтобы оценить на модели мышей ингибирующий СК1 α эффект на CML, исследуемое соединение растворяли в 1% метилцеллюлозе с 0,1% твина 80 и 0,2% полиэтиленгликоля. Затем через желудочный зонд вводили исследуемое соединение один раз в день в дозе 10 мг/кг, начиная с 24 ч после трансплантации ВМ (ВМТ). Контрольным мышам вводили только смесь 1% метилцеллюлозы, 0,1% твина 80 и 0,2% полиэтиленгликоля (несущая среда).

Пример 3

Модель мыши AML

[00405] Для создания мышинной модели острого миелоидного лейкоза (AML) были извлечены MLL-AF9 клетки костного мозга (ВМ) из 10-недельных мышей дикого типа и обогащены клетками, экспрессирующими cKit, и инкубированы в течение ночи в среде RPMI с добавлением 15% FCS L-глутамина, пенициллина/стрептомицина, фактора стволовых клеток (SCF), IL-3, IL-6 и TPO. Клетки инфицировали ретровирусной конструкцией MSCV-MLL-AF9-IRES-GFP в супернатантной среде в течение 4 часов с последующим добавлением ростовой среды. После инкубирования при температуре 37°C в течение дополнительных 24 ч инфицированные клетки затем вводили внутривенно сублетально облученным (500 рад) мышам. После наблюдения обнаруживаемого устойчивого увеличения экспрессирующих GFP клеток в периферической крови мышей с помощью FACS и увеличения количества лейкоцитов и незрелых клеток с помощью мазков крови, окрашенных Райтом-Гимзой, мышей умерщвляли и их ВМ переносили (1-й ВМТ) в новую сублетальную среду облученных мышей-хозяев. При проявлении заболевания AML мышей умерщвляли и 50000 клеток ВМ трансплантировали (2-й ВМТ) новым мышам-хозяевам. Клетки, экспрессирующие GFP, отслеживали в периферической крови, и после обнаружения >10% GFP⁺ в РВ (день 11 после ВМТ) мышей обрабатывали исследуемым соединением. Исследуемое соединение растворяли в 1% метилцеллюлозе с 0,1% твина 80 и 0,2% полиэтиленгликоля. Исследуемое соединение вводили перорально через желудочный зонд один раз в день в дозе 20 мг/кг в течение 3 дней, а затем 10 мг/кг/день в течение еще 6 дней. Контрольным мышам вводили только смесь 1% метилцеллюлозы, 0,1% твина 80 и 0,2% полиэтиленгликоля (несущая среда). Мышей ежедневно отслеживали на предмет кахексии, летаргии и шерстяного покрова, а умирающих мышей забивали. Для эксперимента с однократной дозой исследуемое соединение вводили через желудочный

зонд при однократной дозе 20 мг/кг, и мышей умерщвляли через 16 ч после обработки.

Пример 4

Ингибирование *ex vivo*

[00406] Свежевыделенные ВМ из мышей с бластным кризом AML или CML, выращивали в среде RPMI с добавлением 15% FCS, L-глутамина, пенициллина/стрептомицина, гепеса, пирувата натрия и заменимых аминокислот. Исследуемое соединение растворяли в ДМСО и помещали в среду для культивирования ткани в предварительно определенных концентрациях; контрольные культуры обрабатывали только ДМСО. Через несколько часов после обработки клетки собирали и подсчитывали вручную с помощью камеры и стандартного инвертированного светового микроскопа. Мертвые клетки исключали с помощью трипанового синего. Окрашивание аннексином V-PE, 7AAD и PD-L1 оценивали с помощью FACS.

Пример 5

Ингибирование IRAK1

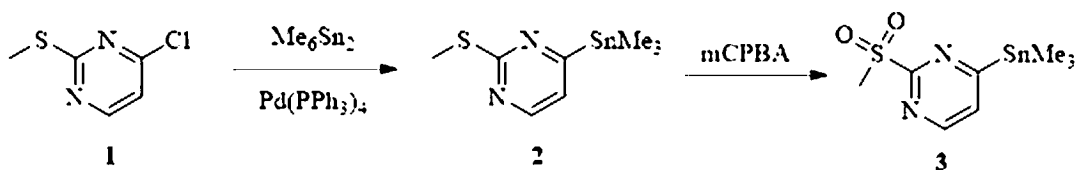
[00407] Клетки RKO инкубировали в течение 16 ч при температуре 37°C с заданными концентрациями исследуемого соединения. В заранее определенные моменты времени RKO обрабатывали TNF α (100 единиц/мл). Клетки собирали и анализировали с помощью вестерн-блоттинга. Блоты инкубировали со следующими антителами: фосфо-IRAK1 (Thr209), фосфо- α/β (Ser176/180), IKK α , IKK β , фосфо-c-Jun (Ser 63), p53, CK1 α и фосфо-H2AX. Вторичные антитела представляли собой связанные с HRP козы антимышинные, козы антикроличьи и кроличьи антикозы антитела. Блоты проявляли с использованием ECL.

Пример 6

Синтез 2-(метилсульфонил)-4-(триметилстаннил)пиримидина **3**

[00408] Соединение **3** было получено, как показано на схеме 1 далее.

Схема 1



[00409] Соединение **2**. Смесь соединения **1** (3 г, 19 ммоль, 2,2 мл, 1 экв.), триметил(триметилстаннил)станнана (11 г, 34 ммоль, 7,0 мл, 1,8 экв.), Pd(PPh₃)₄ (2,2 г, 1,9 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (15 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. После перемешивания при температуре 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь гасили насыщенным водн. KF (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат (100:1-50:1)) с получением соединения **2** (2,5 г, 8,7 ммоль, 46%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (д, $J=4,52$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=4,52$ Гц, 1H), 2,56 (с, 3H), 0,22-0,52 (м, 9H).

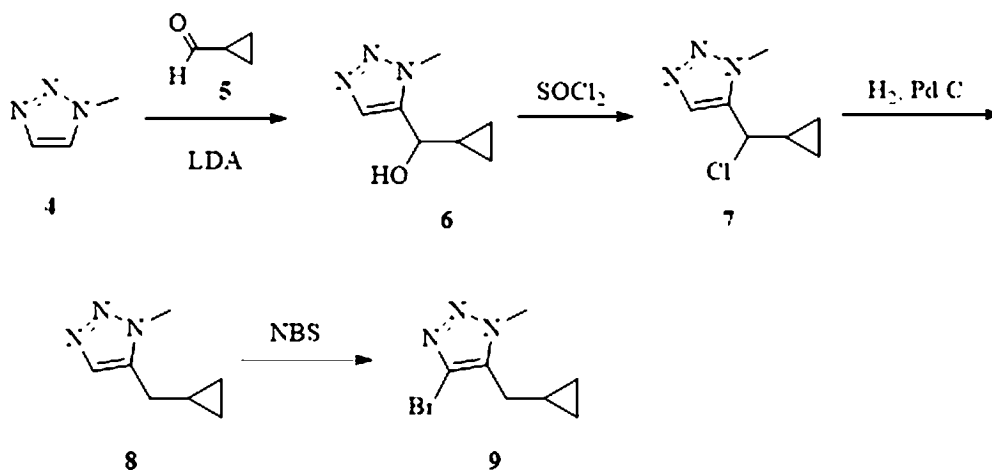
[00410] Соединение **3**. К раствору соединения **2** (2 г, 6,9 ммоль, 1 экв.) в DCM (30 мл) добавляли mCPBA (3,5 г, 17 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания реакционной смеси при температуре 0°C в течение 0,5 ч данные ТСХ показывали, что соединение **2** полностью расходовалось и проявлялось одно новое пятно. Реакционную смесь выливали в насыщенный водн. NaCl (30 мл) при температуре 0°C и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (Al₂O₃, петролейный эфир/этилацетат (10:1-4:1)) с получением соединения **3** (1,5 г, 4,7 ммоль, 68%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,68 (д, *J*=4,63 Гц, 1H), 7,69 (д, *J*=4,85 Гц, 1H), 3,38 (с, 3H), 0,30-0,56 (м, 9H).

Пример 7

Синтез 4-бром-5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола **9**

[00411] Соединение **9** было получено, как показано на схеме 2 далее.

Схема 2



[00412] Соединение **6**. К раствору соединения **4** (5 г, 60 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (120 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли LDA (2М в ТГФ, 45 мл, 1,5 экв.). После перемешивания смеси при температуре -78°C в течение 1 ч при температуре -78°C добавляли по каплям соединение **5** (6,33 г, 90,3 ммоль, 6,7 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение еще 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь затем выливали в ледяной насыщ. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали DCM (150 мл×5). Объединенные органические продукты промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (1:1-0:1)) с получением соединения **6** в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,61 (с, 1H), 4,16-4,12 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 2,82 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 1,37 (ткв, *J*=4,9, 8,2 Гц, 1H), 0,78-0,66 (м, 2H), 0,57-0,48 (м, 1H), 0,42-0,30 (м, 1H).

[00413] Соединение **7**. К раствору соединения **6** (4,0 г, 26 ммоль, 1 экв.) в DCM (20 мл) по каплям при температуре 0°C добавляли SOCl₂ (4,66 г, 39,2 ммоль, 2,84 мл, 1,5 экв.). После перемешивания при температуре 0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь выливали в ледяную воду (80 мл) и экстрагировали DCM (60 мл×3). Объединенные

органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **7** (4,0 г, 23 ммоль, 89%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,65 (с, 1H), 4,33 (шир. д, *J*=9,2 Гц, 1H), 4,01-3,97 (м, 3H), 1,61-1,49 (м, 1H), 0,82-0,72 (м, 2H), 0,60-0,49 (м, 1H), 0,47-0,35 (м, 1H).

[00414] Соединение **8**. К раствору соединения **7** (4,0 г, 23 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (150 мл) одной порцией при температуре 25°C добавляли Pd/C (23 ммоль, 10% чистоты, 1 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 5 ч в атмосфере H₂ (15 фунтов на кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали через слой из целита. Слой на фильтре промывали ТГФ (20 мл×3). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли DCM (60 мл) и промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (40 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl) с получением соединения **8** (1,2 г, 8,8 ммоль, 38%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,96 (с, 1H), 4,19 (с, 3H), 2,73 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,09 (шир. д, *J*=4,0 Гц, 1H), 0,78-0,64 (м, 2H), 0,32 (кв, *J*=5,0 Гц, 2H).

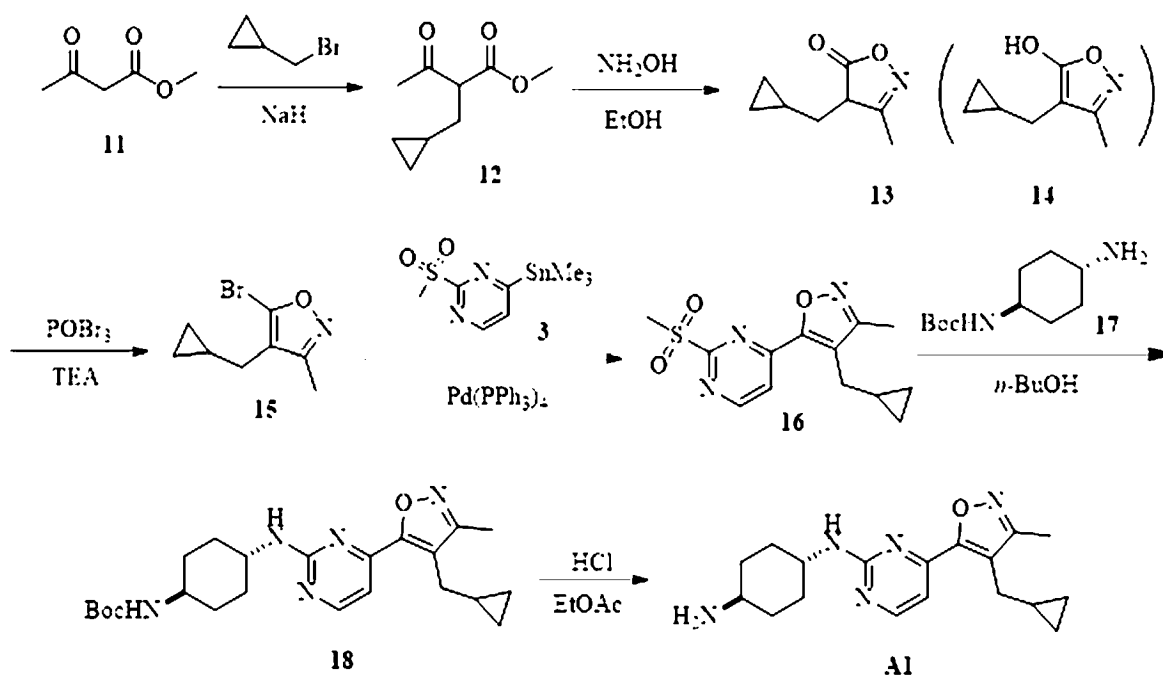
[00415] Соединение **9**. К раствору соединения **8** (1,0 г, 7,3 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) по частям при температуре 0°C добавляли NBS (1,56 г, 8,75 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 10 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь распределяли между H₂O (10 мл) и DCM (30 мл). Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (10:1-5:1)) с получением соединения **9** (1,3 г, 6,0 ммоль, 83%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,05 (с, 3H), 2,65 (д, *J*=6,84 Гц, 2H), 0,98-0,95 (м, 1H), 0,60-0,55 (м, 2H), 0,30-0,26 (м, 2H).

Пример 8

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(4-(4-(циклопропилметил)-3-метилизоксазол-5-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **A1**

[00416] Соединение **A1** было получено как показано на схеме 3 далее.

Схема 3



[00417] Соединение **12**. К раствору метил 3-оксобутаноата **11** (20 г, 172 ммоль, 18,5 мл, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) при температуре 0°C добавляли NaNH (8,27 г, 207 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.). После перемешивания смеси при температуре 0°C в течение 30 мин при температуре 25°C добавляли по каплям бромметилциклопропан (18,6 г, 137 ммоль, 13,2 мл, 0,8 экв.). После перемешивания при температуре 65°C в течение 5 ч реакционную смесь гасили насыщенным водн. NH₄Cl (300 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (20:1-15:1)) с получением соединения **12** (3 г, 18 ммоль, 10%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3,74 (с, 3H), 3,57 (т, *J*=7,39 Гц, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,76 (т, *J*=7,17 Гц, 2H), 0,61-0,76 (м, 1H), 0,37-0,51 (м, 2H), 0,00-0,15 (м, 2H).

[00418] Соединения **13** и **14**. Смесь соединения **12** (3 г, 18 ммоль, 1 экв.), гидроксилamina (1,16 г, 18 ммоль, 1 экв.) в EtOH (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. После перемешивания при температуре 85°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (5:1-1:1)) с получением соединений **13** и **14** (2 г, 13 ммоль, 74%-ный выход) в виде бесцветного масла. Сырой продукт использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00419] Соединение **15**. К раствору соединений **13** и **14** (1,8 г, 12 ммоль, 1 экв.) в толуоле (6 мл) добавляли оксидбромид фосфора (1,68 г, 5,88 ммоль, 597 мкл, 0,5 экв.). После перемешивания при температуре 60°C в течение 10 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли H₂O (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (20:1-10:1)) с получением соединения **15** (0,7 г, 3,24 ммоль,

28%-ный выход) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,16-2,41 (м, 5H), 0,78-1,00 (м, 1H), 0,40-0,61 (м, 2H), 0,19 (кв, $J=5,02$ Гц, 2H).

[00420] Соединение **16**. Смесь соединения **3** (0,1 г, 463 мкмоль, 1 экв.), соединения **15** (149 мг, 463 мкмоль, 1 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (54 мг, 46 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 100°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат (1:1)) с получением соединения **16** (35 мг, 119 мкмоль, 26%-ный выход) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,03 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 3,37-3,46 (м, 3H), 2,94 (д, $J=6,53$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 0,83-0,92 (м, 1H), 0,47-0,52 (м, 2H), 0,25-0,35 (м, 2H).

[00421] Соединение **18**. Смесь соединения **16** (35 мг, 119 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил *N*-(4-аминоциклогексил)карбамата **17** (38 мг, 178 мкмоль, 1,5 экв.) в 1-бутаноле (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 140°C в течение 10 ч в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат (3:1)) с получением соединения **18** (20 мг, 47 мкмоль, 39%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,35 (д, $J=5,02$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 5,07-5,41 (м, 1H), 4,42 (шир. с, 1H), 3,74-3,89 (м, 1H), 3,49 (шир. с, 1H), 2,87 (д, $J=6,53$ Гц, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,15-2,22 (м, 2H), 2,07-2,14 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,25-1,28 (м, 4H), 1,03-1,13 (м, 1H), 0,44-0,50 (м, 2H), 0,17-0,26 (м, 2H).

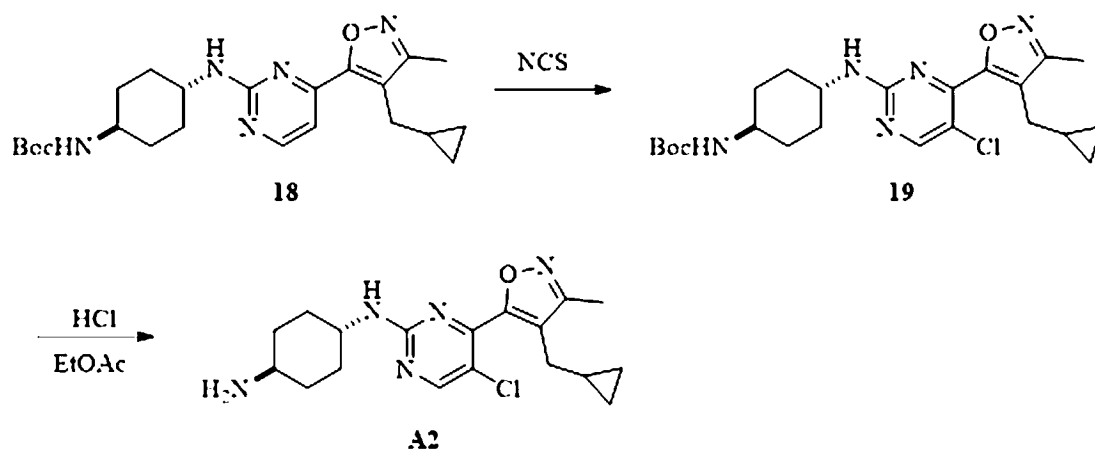
[00422] Соединение **A1**. К раствору соединения **18** (10 мг, 23 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4M, 1 мл). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **A1** (3 мг, 9,2 мкмоль, 39%-ный выход) в виде бесцветного масла. MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}$ 328,2; найдено 328,4; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (д, $J=6,39$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=6,39$ Гц, 1H), 4,05 (шир. с, 1H), 3,21 (шир. с, 1H), 2,95 (д, $J=6,61$ Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,15-2,29 (м, 4H), 1,52-1,67 (м, 4H), 1,12 (шир. с, 1H), 0,54 (шир. д, $J=7,28$ Гц, 2H), 0,29 (кв, $J=4,85$ Гц, 2H).

Пример 9

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(4-(циклопропилметил)-3-метилизоксазол-5-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **A2**

[00423] Соединение **A2** было получено как показано на схеме 4 далее.

Схема 4



[00424] Соединение **19**. Смесь соединения **18** (20 мг, 47 мкмоль, 1 экв.), NCS (7,5 мг, 56 мкмоль, 1,2 экв.) в ацетонитриле (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 85°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ТСХ (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат (3:1)) с получением соединения **19** (15 мг, 32 мкмоль, 69%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета. Продукт использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

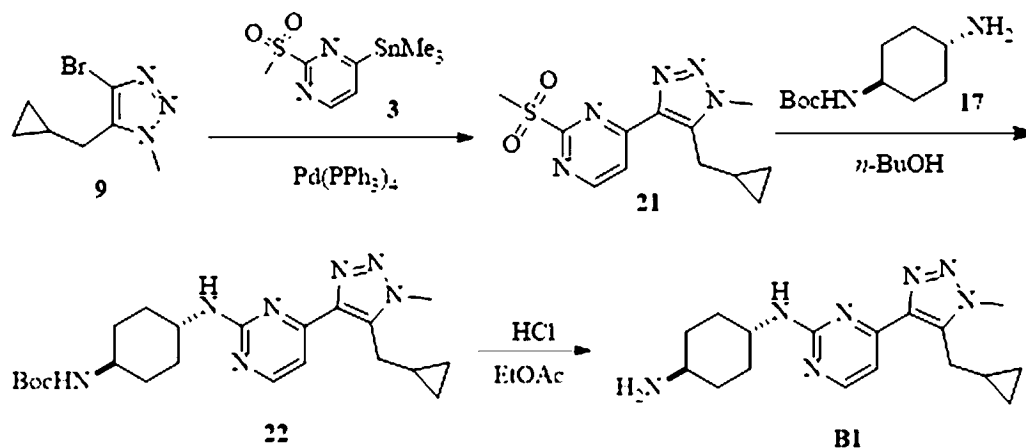
[00425] Соединение **A2**. К раствору соединения **19** (15 мг, 32 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4М, 1 мл). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **A2** (2,4 мг, 6,6 мкмоль, 20%-ный выход) в виде бесцветного масла. MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычисл. для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}$ 362,2; найдено 362,4; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (с, 1H), 3,76-3,87 (м, 1H), 3,08-3,18 (м, 1H), 2,66 (шир. д, $J=6,62$ Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,05-2,21 (м, 4H), 1,38-1,64 (м, 4H), 0,97 (шир. с, 1H), 0,34-0,56 (м, 2H), 0,15 (шир. д, $J=4,63$ Гц, 2H).

Пример 10

Синтез (1*r*,4*r*)- N^1 -(4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **B1**

[00426] Соединение **B1** было получено как показано на схеме 5 далее.

Схема 5



[00427] Соединение **21**. Смесь 34 **9** (202 мг, 935 мкмоль, 1 экв.), соединения **3** (360 мг, 1,12 ммоль, 1,2 экв.), Pd(PPh₃)₄ (108 мг, 93,5 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. После перемешивания при температуре 120°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (5:1-3:1)) с получением соединения **4** (200 мг, 682 мкмоль, 73%-ный выход) в виде твердого вещества желтого цвета. Сырой продукт использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00428] Соединение **22**. Смесь соединения **21** (200 мг, 682 мкмоль, 1 экв.) и трет-бутил *N*-(4-аминоциклогексил)карбамата **17** (438 мг, 2,05 ммоль, 3 экв.) в 1-бутаноле (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. После перемешивания при температуре 140°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат (5:1-3:1)) с получением соединения **22** (140 мг, 328 мкмоль, 48%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (д, *J*=5,07 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=5,07 Гц, 1H), 5,06 (шир. с, 1H), 4,49 (шир. с, 1H), 3,98-4,12 (м, 3H), 3,71-3,88 (м, 1H), 3,47 (шир. с, 1H), 3,20 (д, *J*=6,62 Гц, 2H), 2,04-2,21 (м, 4H), 1,40-1,48 (м, 9H), 1,21-1,37 (м, 4H), 1,04-1,17 (м, 1H), 0,45-0,56 (м, 2H), 0,22-0,33 (м, 2H).

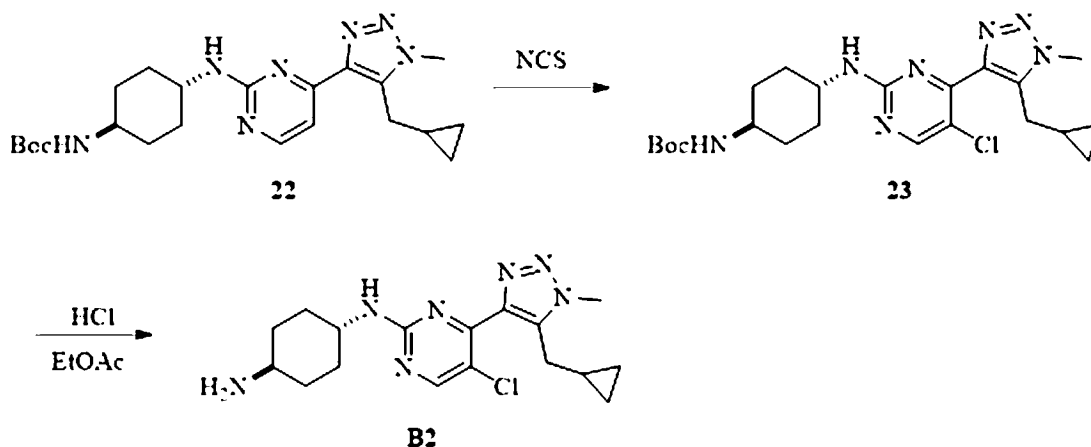
[00429] Соединение **B1**. К раствору соединения **22** (50 мг, 117 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4M, 1 мл). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением желаемого соединения **B1** (6,6 мг, выход 17%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺. Вычисл. для C₁₇H₂₆N₇ 328,2; найдено 328,4; ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,29 (шир. д, *J*=6,84 Гц, 1H), 7,73 (д, *J*=6,84 Гц, 1H), 4,15 (с, 4H), 3,29 (шир. д, *J*=6,62 Гц, 2H), 3,22 (шир. с, 1H), 2,23 (шир. д, *J*=15,21 Гц, 4H), 1,56-1,72 (м, 4H), 1,20 (шир. с, 1H), 0,58 (шир. с, 2H), 0,38 (кв, *J*=5,00 Гц, 2H).

Пример 11

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **B2**

[00430] Соединение **B2** было получено как показано на схеме 6 далее.

Схема 6



[00431] Соединение **23**. Смесь соединения **22** (50 мг, 117 мкмоль, 1 экв.), NCS (19 мг, 140 мкмоль, 1,2 экв.) в CH_3CN (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 85°C в течение 4 ч в атмосфере N_2 реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток разбавляли EtOAc (10 мл). Органические слои промывали H_2O (5 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением соединения **23** (30 мг, 65 мкмоль, 56%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

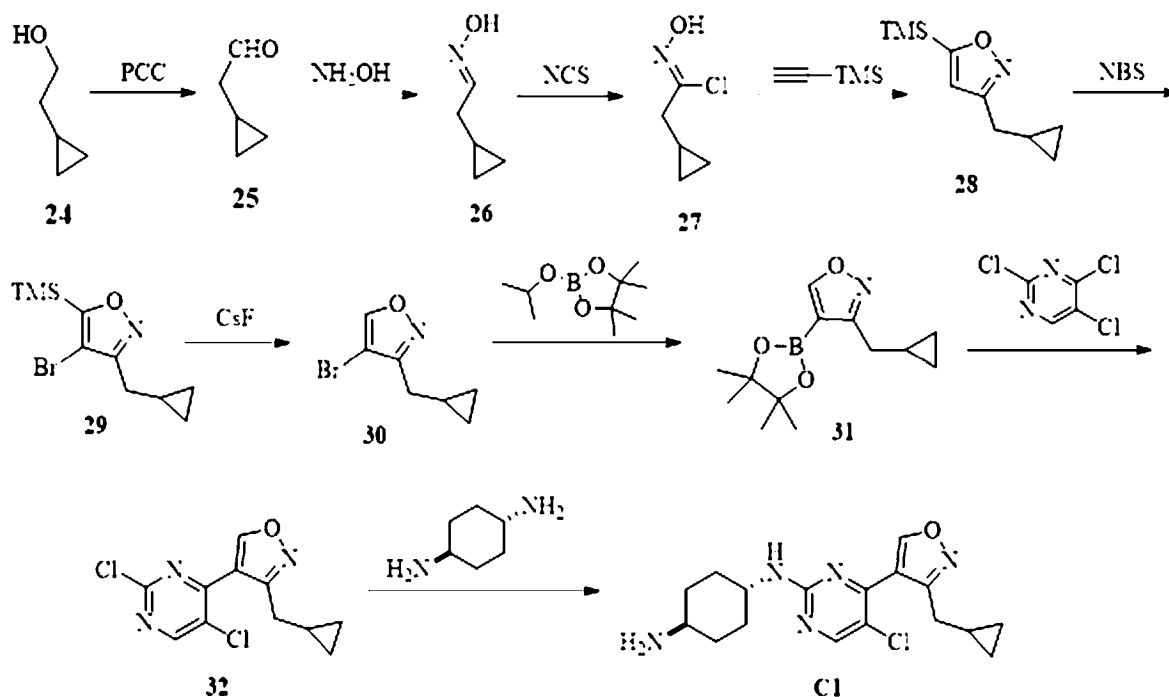
[00432] Соединение **B2**. К раствору соединения **23** (30 мг, 65 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли HCl/EtOAc (4М, 1 мл). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **B2** (13 мг, выход 56%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. MS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычисл. для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_7$ 362,2; найдено 362,4; ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,32 (с, 1H), 4,06-4,17 (м, 3H), 3,66-3,86 (м, 1H), 3,00 (шир. д, $J=7,03$ Гц, 2H), 2,71-2,81 (м, 1H), 2,07 (шир. д, $J=11,54$ Гц, 2H), 1,96 (шир. д, $J=12,55$ Гц, 2H), 1,24-1,45 (м, 4H), 1,02 (шир. с, 1H), 0,49 (шир. д, $J=7,53$ Гц, 2H), 0,19 (шир. д, $J=4,52$ Гц, 2H).

Пример 12

Синтез (1*r*,4*r*)- N^1 -(5-хлор-4-(3-(циклопропилметил)изоксазол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C1**

[00433] Соединение **C1** было получено как показано на схеме 7 далее.

Схема 7



[00434] Соединение **25**. К раствору соединения **24** (10 г, 116 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) при температуре 0°C по частям добавляли PCC (32,53 г, 151 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,73 (с, 1H), 2,31-2,29 (м, 2H), 1,02-0,99 (м, 1H), 0,63-0,57 (м, 2H), 0,55-0,17 (м, 2H).

[00435] Соединение **26**. К раствору соединения **25** (~9,7 г, 115 ммоль, 1 экв.) в DCM (50 мл) по частям при температуре 15°C добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (9,62 г, 138 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (11,67 г, 115 ммоль, 16,05 мл, 1 экв.). После перемешивания при температуре 15°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли PE (50 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением соединения **26** (11 г, 111 ммоль, 96%-ный выход) в виде масла желтого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,47 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 6,82 (т, $J=5,1$ Гц, 1H), 2,22 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,98-0,96 (м, 1H), 0,58-0,52 (м, 2H), 0,19-0,13 (м, 2H).

[00436] Соединение **27**. К раствору соединения **26** (11 г, 111 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (20 мл) по частям при температуре 15°C добавляли NCS (17,78 г, 133 ммоль, 1,2 экв.). Смесь дегазировали и 3 раза продували N_2 и затем перемешивали при температуре 50°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь затем распределяли между H_2O (50 мл) и EtOAc (50 мл×2). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (5 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **27** (12 г, 90 ммоль, 81%-ный выход) в виде масла желтого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,68 (с, 1H), 3,86 (м, 3H), 2,82 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,30 (м, 12H), 1,03-0,85 (м, 1H), 0,51-0,39 (м, 2H), 0,32-0,17 (м, 2H).

[00437] Соединение **28**. К раствору соединения **27** (10 г, 75 ммоль, 1 экв.) и этинил(триметил)силана (7,35 г, 75 ммоль, 10,37 мл, 1 экв.) в DCM (20 мл) одной порцией при температуре 0°C добавляли TEA (7,58 г, 75 ммоль, 10,42 мл, 1 экв.). После перемешивания при температуре 0-15°C в течение 10 ч смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 30/1-20/1) с получением соединения **28** (6 г, 31 ммоль, 41%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 6,35 (с, 1H), 2,61 (д, *J*=6,5 Гц, 2H), 1,06-1,07 (м, 1H), 2,54-0,52 (м, 2H), 0,51-0,40 (м, 2H), 0,34 (с, 9H), 0,25-0,22 (м, 2H).

[00438] Соединение **29**. К раствору соединения **28** (6 г, 31 ммоль, 1 экв.) в AcOH (15 мл) по частям при температуре 25°C добавляли NBS (5,47 г, 31 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при температуре 80°C в течение 3 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь концентрировали в вакууме. Смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 30/1-10:1) с получением соединения **29** (4,5 г, 16 ммоль, 53%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 2,53 (шир. д, *J*=6,5 Гц, 2H), 1,10-1,05 (м, 1H), 0,50-0,49 (м, 2H), 0,35 (с, 9H), 0,33-0,19 (м, 2H).

[00439] Соединение **30**. К смеси соединения **29** (2,7 г, 9,9 ммоль, 1 экв.) в MeCN (1,5 мл) и EtOH (0,5 мл) одной порцией при температуре 15°C добавляли CsF (2,99 г, 20 ммоль, 726 мкл, 2 экв.). После перемешивания при температуре 15°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли EtOAc (20 мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 30/1-20/1) с получением соединения **30** (1,7 г, 8,4 ммоль, 85%-ный выход) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,40-8,29 (м, 1H), 2,62 (д, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,01-0,90 (м, 1H), 0,63-0,51 (м, 2H), 0,32-0,22 (м, 2H).

[00440] Соединение **31**. К смеси соединения **30** (1,5 г, 7,42 ммоль, 1 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,66 г, 8,91 ммоль, 1,82 мл, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 3,56 мл, 1,2 экв.). После перемешивания при температуре -78°C в течение 1 ч реакционную смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 50/1-40:1) с получением соединения **31** (1,2 г, 4,82 ммоль, 65%-ный выход). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,62-8,48 (м, 1H), 2,73 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,32 (с, 12H), 1,19-1,11 (м, 1H), 0,55-0,46 (м, 2H), 0,29-0,20 (м, 2H).

[00441] Соединение **32**. Смесь 2,4,5-трихлорпиримидина (491 мг, 2,68 ммоль, 1 экв.), соединения **31** (0,8 г, 3,21 ммоль, 1,2 экв.), водн. Na_2CO_3 (2 М, 4,01 мл, 3 экв.), и 4-ди(*трет*-бутил)фосфанил-*N, N*-диметил-анилин дихлорпалладия (189,49 мг, 268 мкмоль, 189 мкл, 0,1 экв.) в DME (8 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 и затем перемешивали при температуре 85°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли H_2O (20 мл) и затем экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , PE/EtOAc: 4/1-2:1) с получением соединения **32** (0,5 г, 1,85 ммоль, 69%-ный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,15 (с, 1H), 8,53-8,45 (м, 1H), 2,84 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,05-0,99 (м, 1H), 0,40-0,31 (м, 2H), 0,17-0,05 (м, 2H).

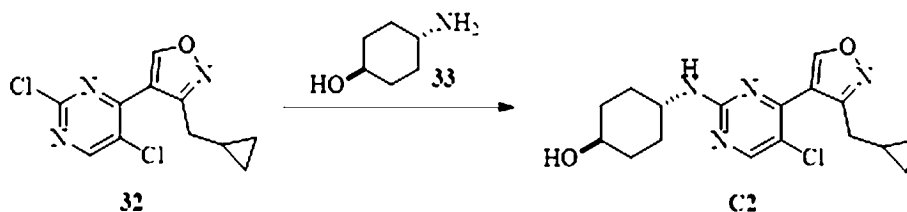
[00442] Соединение **C1**. Смесь *транс*-циклогексан-1,4-диамина (507 мг, 4,44 ммоль, 4 экв.), соединения **32** (0,3 г, 1,11 ммоль, 1 экв.) в *n*-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 160°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 реакционную смесь распределяли между H_2O (10 мл) и EtOAc (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C1** (0,147 г, 0,421 ммоль, 38%-ный выход, 100% чистота). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,63 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 3,94 (шир. с, 1H), 3,19 (шир. с, 1H), 3,01 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,05-2,91 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 4H), 1,65-1,50 (м, 4H), 1,19-1,05 (м, 1H), 0,62-0,47 (м, 2H), 0,23 (кв, $J=4,9$ Гц, 2H).

Пример 13

Синтез (1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(3-(циклопропилметил)изоксазол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C2**

[00443] Соединение **C2** было получено как показано на схеме 8 далее.

Схема 8



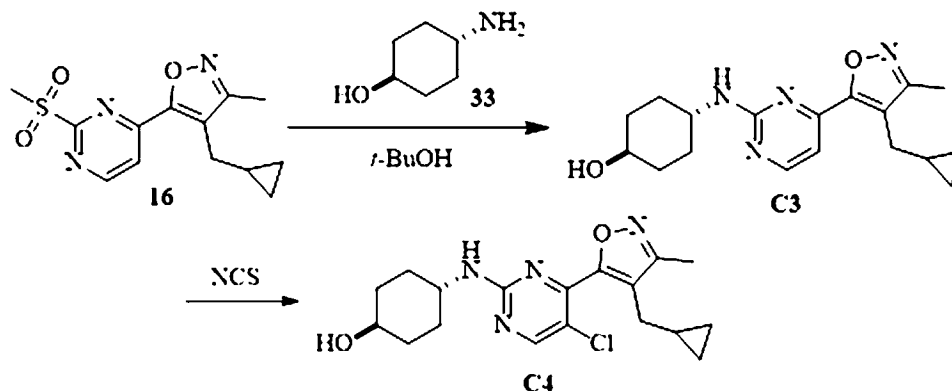
[00444] Соединение **C2**. Смесь *транс*-4-аминоциклогексанола (21,32 мг, 185 мкмоль, 2,5 экв.) и соединения **32** (0,02 г, 74 мкмоль, 1 экв.) в *n*-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 и затем перемешивали при температуре 160°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C2** (6,7 мг, 19 мкмоль, 26%-ный выход). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 9,62 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 3,86 (шир. с, 1H), 3,68-3,48 (м, 1H), 3,01 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,17-1,98 (м, 4H), 1,54-1,36 (м, 4H), 1,28-1,08 (м, 1H), 1,21-1,07 (м, 1H), 0,71-0,35 (м, 2H), 0,24 (кв, $J=4,8$ Гц, 2H).

Пример 14

Синтез (1*r*,4*r*)-4-((4-(4-(циклопропилметил)-3-метилизоксазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C3** и (1*r*,4*r*)-4-((5-Хлор-4-(4-(циклопропилметил)-3-метилизоксазол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C4**

[00445] Соединения **C3** и **C4** получали как показано на схеме 9 далее.

Схема 9



[00446] Соединение **C3**. Смесь соединения **16** (59 мг, 511 мкмоль, 2,5 экв.) и соединения **33** (60 мг, 204 мкмоль, 1 экв.) в трет-БуОН (5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между H₂O (5 мл) и DCM (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью преп-ТСХ (EtOAc) с получением соединения **C3** (40 мг, 122 мкмоль, 60%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,39 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,07 (шир. с, 1H), 3,70-3,55 (м, 1H), 2,95 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,17-2,00 (м, 4H), 1,63-1,35 (м, 4H), 1,12 (шир. с, 1H), 0,54 (шир. д, *J*=7,0 Гц, 2H), 0,30 (кв, *J*=5,1 Гц, 2H).

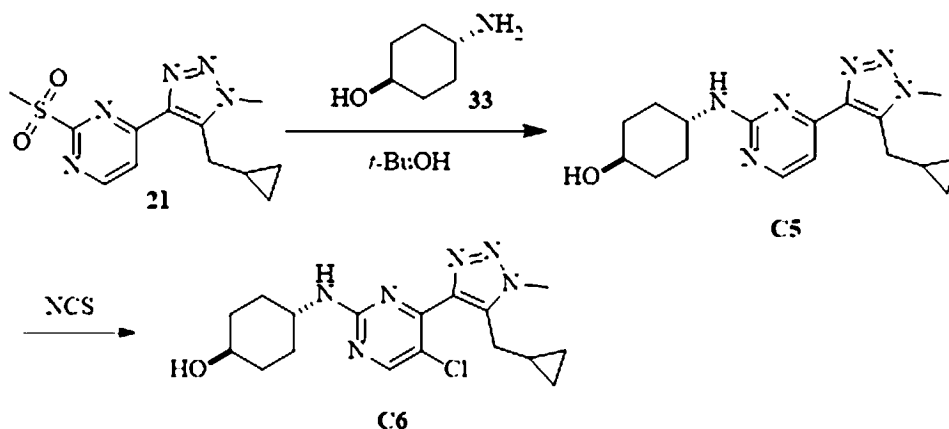
[00447] Соединение **C4**. К раствору соединения **C3** (20,0 мг, 61 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) по частям при температуре 25°C добавляли NCS (8,1 мг, 61 мкмоль, 1,0 экв.). Смесь дегазировали и 3 раза продували N₂. Затем смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 12 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **C4** (10,5 мг, 29 мкмоль, 47%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,36 (с, 1H), 3,78 (шир. с, 1H), 3,58 (шир. с, 1H), 2,69 (шир. с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,11-1,91 (м, 4H), 1,45-1,31 (м, 4H), 1,00 (шир. с, 1H), 0,47 (шир. д, *J*=7,2 Гц, 2H), 0,24-0,09 (м, 2H).

Пример 15

Синтез (1*r*,4*r*)-4-((4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C5** и (1*r*,4*r*)-4-((5-Хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C6**

[00448] Соединения **C5** и **C6** получали как показано на схеме 10 далее.

Схема 10



[00449] Соединение **C5**. Смесь соединения **33** (0,2 г, 1,70 ммоль, 2,5 экв.) и соединения **21** (0,2 г, 682 мкмоль, 1 экв.) в трет-БуОН (5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **C5** (0,11 г, 335 мкмоль, 49%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,25 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=5,3 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,86 (шир. с, 1H), 3,68-3,56 (м, 1H), 3,33-3,32 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 4H), 1,50-1,36 (м, 4H), 1,17 (шир. с, 1H), 0,58-0,50 (м, 2H), 0,39-0,32 (м, 2H).

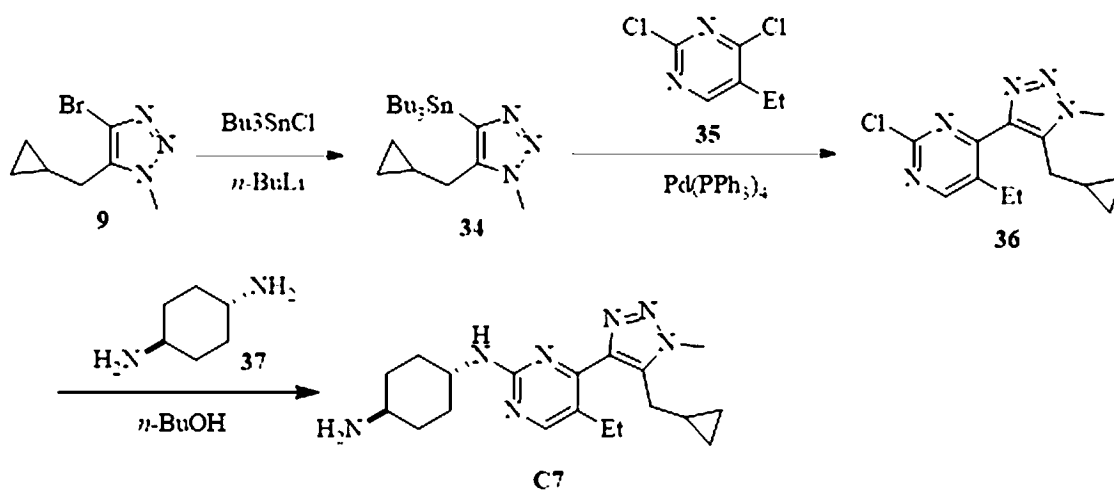
[00450] Соединение **C6**. К раствору соединения **C5** (50 мг, 152 мкмоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) одной порцией при температуре 25°C добавляли NCS (24 мг, 183 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C6** (24 мг, 67 мкмоль, 44%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,77 (шир. с, 1H), 3,58 (шир. с, 1H), 3,01 (шир. д, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,12-1,89 (м, 4H), 1,47-1,28 (м, 4H), 1,04 (шир. с, 1H), 0,50 (шир. д, *J*=7,7 Гц, 2H), 0,21 (шир. д, *J*=4,5 Гц, 2H).

Пример 16

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5-этилпиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C7**

[00451] Соединение **C7** было получено как показано на схеме 11 далее.

Схема 11



[00452] Соединение **34**. К раствору соединения **9** (0,5 г, 2,31 ммоль, 1 экв.) и TMEDA (323 мг, 2,78 ммоль, 419 мкл, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) при температуре -78°C в атмосфере N_2 добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 1,11 мл, 1,2 экв.). После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 мин. При температуре -78°C добавляли по каплям Bu_3SnCl (1,13 г, 3,47 ммоль, 934 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 25 мин. Реакционную смесь выливали в насыщ. NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические продукты промывали насыщ. KF (30 мл), насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Al_2O_3 , PE/EtOAc : 7/1-6/1) с получением соединения **34** (0,6 г, 1,41 ммоль, 61%-ный выход) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3,85 (с, 3H), 2,46 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,41-1,31 (м, 6H), 1,19-1,10 (м, 6H), 1,00-0,89 (м, 6H), 0,71 (т, $J=7,2$ Гц, 9H), 0,52-0,50 (м, 1H), 0,42-0,33 (м, 2H), 0,04-0,03 (м, 2H).

[00453] Соединение **36**. Смесь соединения **34** (100 мг, 234 мкмоль, 1 экв.), соединения **35** (62 мг, 352 мкмоль, 1,5 экв.), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (27 мг, 23 мкмоль, 0,1 экв.) и LiCl (20 мг, 469 мкмоль, 2 экв.) в толуоле (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и выливали в насыщ. KF (10 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Затем смесь экстрагировали EtOAc (10 мл $\times$ 2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением сырого соединения **36** (40 мг) в виде твердого вещества желтого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00454] Соединение **C7**. Смесь соединения **36** (30 мг, 108 мкмоль, 1 экв.) и соединения **37** (31 мг, 270 мкмоль, 2,5 экв.) в $n\text{-BuOH}$ (0,5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C7** (7,5 мг, 21 мкмоль, 20%-ный выход) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,19 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,11-3,96 (м, 1H), 3,22 (с, 2H), 3,21-3,18 (м, 1H), 3,15

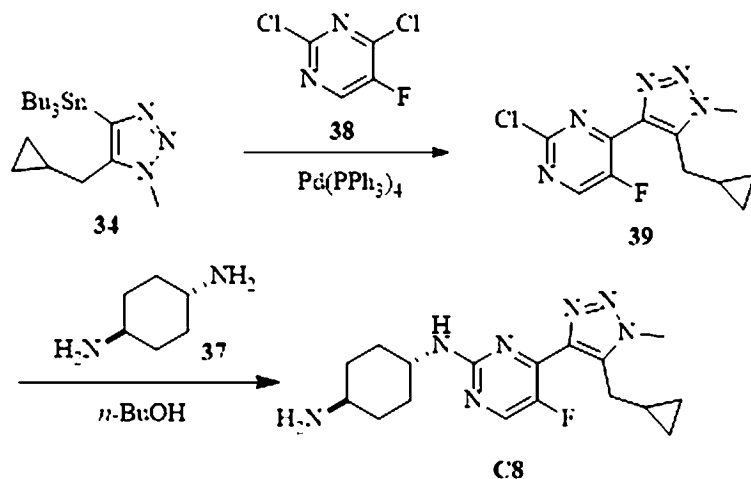
(кв, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,25-2,16 (м, 4H), 1,68-1,56 (м, 4H), 1,22 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 1,11 (шир. с, 1H), 0,56 (шир. д, $J=7,4$ Гц, 2H), 0,30 (шир. д, $J=4,5$ Гц, 2H).

Пример 17

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(4-(5-(пиклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C8**

[00455] Соединение **C8** было получено как показано на схеме 12 далее.

Схема 12



[00456] Соединение **39**. Смесь соединения **34** (150 мг, 352 мкмоль, 1 экв.), соединения **38** (588 мг, 3,52 ммоль, 10 экв.), BINAP (88 мг, 141 мкмоль, 0,4 экв.) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (65 мг, 70 мкмоль, 0,2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 8 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между насыщ. KF (20 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc: 10/1-3/1) с получением соединения **39** (80 мг, 299 мкмоль, 85%-ный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,56 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,16 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,15-0,93 (м, 1H), 0,60-0,44 (м, 2H), 0,42-0,21 (м, 2H).

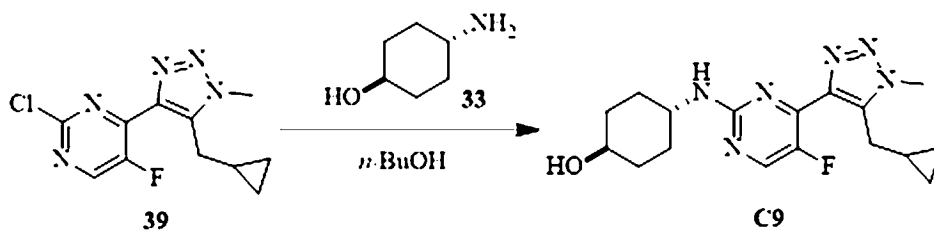
[00457] Соединение **C8**. К раствору соединения **39** (30 мг, 112 мкмоль, 1 экв.) и соединения **38** (38 мг, 336 мкмоль, 3 экв.) в $n\text{-BuOH}$ (0,5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) до соединения **C8** (13 мг, 38 мкмоль, 34%-ный выход). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,27 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,82-3,69 (м, 1H), 3,20 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,16-2,03 (м, 2H), 1,98-1,89 (м, 2H), 1,43-1,25 (м, 4H), 1,10 (шир. д, $J=6,5$ Гц, 1H), 0,58-0,48 (м, 2H), 0,34-0,25 (м, 2H).

Пример 18

Синтез (1*r*,4*r*)-4-((4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5-фторпиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C9**

[00458] Соединение **C9** было получено как показано на схеме 13 далее.

Схема 13



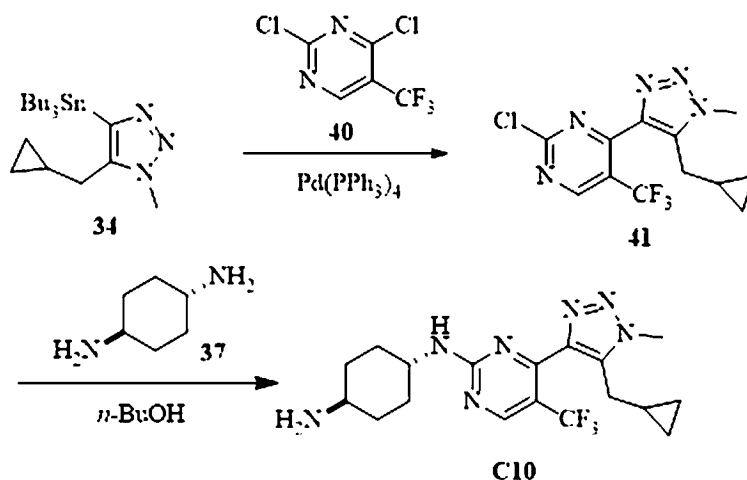
[00459] Соединение **C9**. К раствору соединения **39** (10 мг, 37 мкмоль, 1 экв.) и соединения **33** (13 мг, 112 мкмоль, 3 экв.) в *n*-BuOH (0,5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 11 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C9** (2,0 мг, 5,8 мкмоль, 15%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,43 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,96-3,82 (м, 1H), 3,67-3,54 (м, 1H), 3,24 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H), 2,03 (шир. д, $J=9,4$ Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 4H), 1,21-1,09 (м, 1H), 0,61-0,51 (м, 2H), 0,40-0,28 (м, 2H).

Пример 19

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5-(трифтомметил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C10**

[00460] Соединение **C10** было получено как показано на схеме 14 далее.

Схема 14



[00461] Соединение **41**. Смесь соединения **34** (0,1 г, 235 мкмоль, 1 экв.), соединения **40** (102 мг, 469 мкмоль, 2 экв.), CsF (71 мг, 469 мкмоль, 2 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 23 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (3 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. Затем смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между насыщ. KF (20 мл) и EtOAc (10 мл×3). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE/EtOAc: 3:1) с получением соединения **41** (10 мг, 20 мкмоль, 9%-ный выход, 65% чистота) в виде масла желтого цвета. LCMS (M+H⁺)=318.

[00462] Соединение **C10**. Смесь соединения **41** (5 мг, 16 мкмоль, 1 экв.) и соединения **37** (5 мг, 47 мкмоль, 3 экв.) в *n*-BuOH (0,5 мл) перемешивали при температуре 140°C в

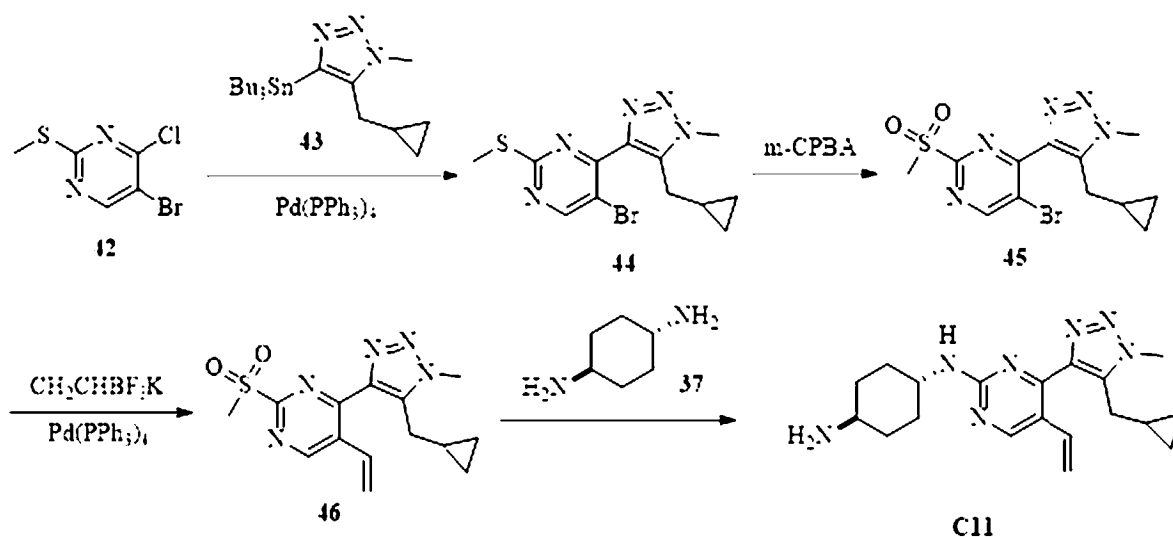
течение 11 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C10** (1,2 мг, 3 мкмоль, 19%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,52 (с, 1H), 4,93-4,92 (м, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,29-3,28 (м, 2H), 2,16 (шир. с, 4H), 1,74-1,58 (м, 4H), 1,20 (с, 1H), 0,57 (шир. д, *J*=8,3 Гц, 2H), 0,37 (шир. д, *J*=4,8 Гц, 2H).

Пример 20

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-5-винилпиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C11**

[00463] Соединение **C11** было получено как показано на схеме 15 далее.

Схема 14



[00464] Соединение **44**. Смесь соединения **42** (1,0 г, 4,22 ммоль, 1,5 экв.), соединения **43** (1,2 г, 2,82 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (325 мг, 282 мкмоль, 0,1 экв.) и LiCl (239 мг, 5,63 ммоль, 2 экв.) в толуоле (10 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. Затем смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 8 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между насыщ. KF (30 мл) и EtOAc (40 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc: 10/1-3/1) с получением соединения **44** (400 мг, 1,18 ммоль, 42%-ный выход). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,72 (с, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,00 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,07-0,92 (м, 1H), 0,57-0,46 (м, 2H), 0,32-0,17 (м, 2H).

[00465] Соединение **45**. К раствору соединения **44** (70 мг, 206 мкмоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) по частям при температуре 0°C добавляли *m*-CPBA (111 мг, 514 мкмоль, 80% чистота, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°-15°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и экстрагировали DCM (20 мл×2). Объединенные органические продукты выливали в насыщ. Na₂SO₃ (20 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc: 10:1-3:1) с получением

соединения **45** (70 мг, 188 мкмоль, 91%-ный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,07 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,36 (с, 3H), 3,15 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 1,14-1,02 (м, 1H), 0,61-0,50 (м, 2H), 0,34 (кв, $J=4,9$ Гц, 2H).

[00466] Соединение **46**. Смесь соединения **45** (38 мг, 62 мкмоль, 1 экв.), калиевой соли трифтор(винил)- λ^4 -борана (8 мг, 62 мкмоль, 1 экв.), Na_2CO_3 (20 мг, 185 мкмоль, 3 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7 мг, 6,2 мкмоль, 0,1 экв.) в диоксане (1,5 мл) и H_2O (0,3 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до температуры 25°C и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE/EtOAc: 1/1) с получением соединения **46** (18 мг, 56 мкмоль, 91%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 9,02 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=11,1$, 17,6 Гц, 1H), 5,91 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,67 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,24 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,12-1,10 (шир. с, 1H), 0,56-0,50 (м, 2H), 0,36 (кв, $J=5,1$ Гц, 2H).

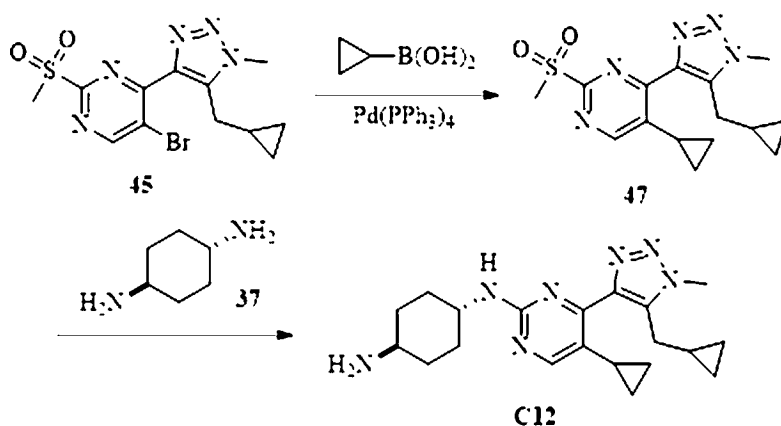
[00467] Соединение **C11**. Смесь соединения **46** (18 мг, 56 мкмоль, 1 экв.) и соединения **37** (10 мг, 85 мкмоль, 1,5 экв.) в трет-БуОН (0,5 мл) перемешивали при температуре 100°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl) с получением соединения **C11** (2,6 мг, 7,4 мкмоль, 13%-ный выход) в виде масла коричневого цвета. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,47 (с, 1H), 7,45 (шир. с, 1H), 5,69 (д, $J=17,6$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,84-4,79 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,12-3,95 (м, 1H), 3,19 (шир. д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,20 (шир. д, $J=15,3$ Гц, 4H), 1,69-1,53 (м, 4H), 1,19-1,07 (м, 1H), 0,56 (шир. д, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,32 (шир. с, 2H).

Пример 21

Синтез (1*r*,4*r*)- N^1 -(5-циклопропил-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C12**

[00468] Соединение **C12** было получено как показано на схеме 16 далее.

Схема 16



[00469] Соединение **47**. Смесь циклопропилбороновой кислоты (16 мг, 188 мкмоль, 1 экв.), соединения **45** (70 мг, 188 мкмоль, 1 экв.), K_2CO_3 (51,98 мг, 376 мкмоль, 2 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (21,73 мг, 19 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE/EtOAc: 1/1) с

получением соединения **47** (10 мг, 30 мкмоль, 16%-ный выход). LCMS(M+H⁺)=334.

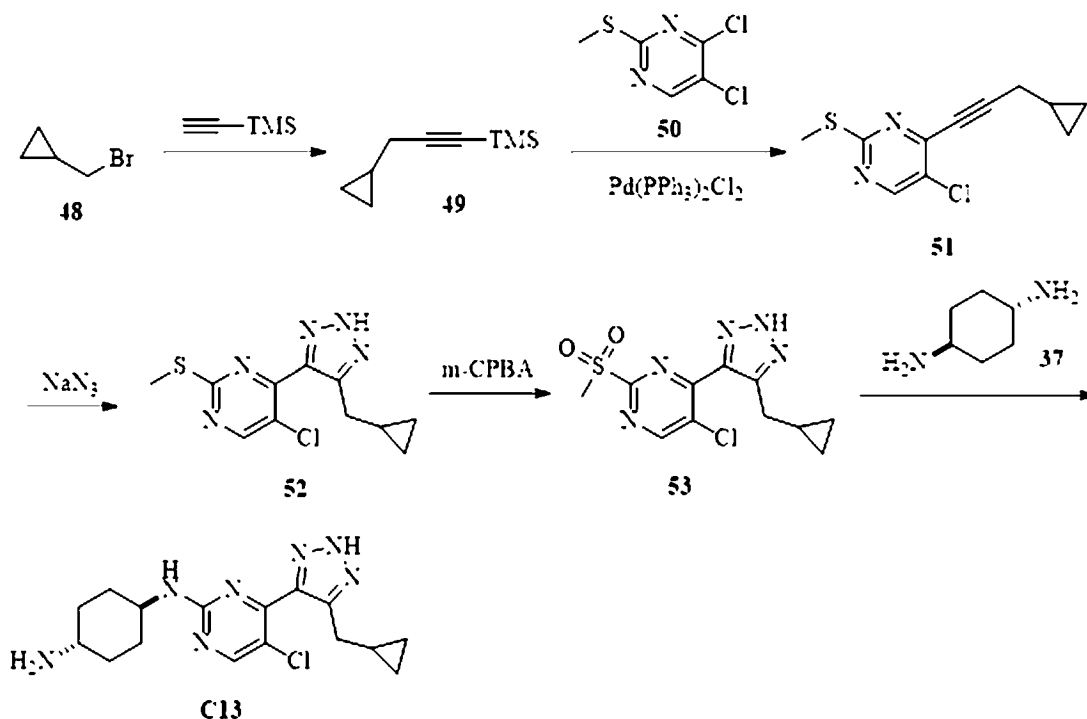
[00470] Соединение **C12**. К раствору соединения **37** (6,8 мг, 60 мкмоль, 2 экв.) и соединения **47** (10 мг, 30 мкмоль, 1 экв.) в трет-БуОН (0,5 мл) перемешивали при температуре 160°C в течение 10 ч. Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда и среда HCl) с получением соединения **C12** (1,0 мг, 2,4 мкмоль, 8%-ный выход, 97% чистота). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,06 (с, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,72 (с, 1H), 3,16 (шир. д, J=5,3 Гц, 2H), 2,54 (шир. с, 1H), 2,22-2,12 (м, 4H), 1,58 (шир. т, J=9,3 Гц, 4H), 1,10 (шир. с, 1H), 0,96 (шир. д, J=8,3 Гц, 2H), 0,56 (шир. д, J=5,4 Гц, 5H), 0,27 (шир. с, 2H).

Пример 22

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C13**

[00471] Соединение **C13** было получено как показано на схеме 17 далее.

Схема 17



[00472] Соединение **49**. К раствору этинил(триметил)силана (15 г, 153 ммоль, 21,16 мл, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 73,31 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 мин. Затем по каплям при температуре -78°C добавляли НМРА (41,05 г, 229 ммоль, 40,25 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 мин в атмосфере N₂. Затем по каплям при температуре -78°C добавляли соединение **48** (20,62 г, 153 ммоль, 14,62 мл, 1 экв.). Затем смесь перемешивали -78~25°C в течение 9,5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали МТБЕ (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

(SiO₂, гексан) с получением соединения **49** (21 г, 138 ммоль, 90%-ный выход) в виде жидкости желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 2,31 (д, *J*=5,6 Гц, 2H), 0,95-0,91 (м, 1H), 0,50-0,39 (м, 2H), 0,28-0,22 (м, 2H), 0,17-0,14 (м, 9H).

[00473] Соединение **51**. К смеси соединения **49** (976 мг, 5,13 ммоль, 2 экв.), соединения **50** (0,5 г, 2,56 ммоль, 1 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (360 мг, 512 мкмоль, 0,2 экв.) и CuI (244 мг, 1,28 ммоль, 0,5 экв.) в ТГФ (10 мл) одной порцией при температуре 0°C в атмосфере N₂ добавляли TBAF (1 М, 2,56 мл, 1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 60°C в атмосфере N₂ в течение 10 ч. Смесь распределяли между H₂O (100 мл) и EtOAc (200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 1/0-501) и преп-ТСХ (PE/EtOAc: 20:1) с получением соединения **51** (0,3 г, 1,26 ммоль, 49%-ный выход) в виде масла коричневого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,47 (с, 1H), 2,61 (д, *J*=5,9 Гц, 2H), 2,56 (с, 3H), 1,13-1,03 (м, 1H), 0,61-0,52 (м, 2H), 0,36 (кв, *J*=4,9 Гц, 2H).

[00474] Соединение **52**. Смесь NaN₃ (123 мг, 1,88 ммоль, 1,5 экв., соединения **51** (300 мг, 1,26 ммоль, 1 экв.), CuSO₄·5H₂O (376,51 мг, 1,51 ммоль, 1,2 экв.) и натрий (2*R*)-2-[(1*S*)-1,2-дигидроксиэтил]-4-гидрокси-5-оксо-2*H*-фуран-3-олата (299 мг, 1,51 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (5 мл) перемешивали при температуре 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (20 мл×2). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 10/1-5:1) с получением соединения **52** (20 мг, 71 мкмоль, 6%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 11,82 (шир. с, 1H), 8,60 (с, 1H), 3,01 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,60 (с, 3H), 1,17-0,97 (м, 1H), 0,59 (шир. д, *J*=7,4 Гц, 2H), 0,38-0,13 (м, 2H).

[00475] Соединение **53**. К раствору соединения **52** (15 мг, 53 мкмоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) по частям при температуре -78°C добавляли *m*-CPBA (29 мг, 133 мкмоль, 80% чистота, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°-0°C в течение 1 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в насыщ. Na₂SO₃ (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем смесь экстрагировали DCM (20 мл×2). Объединенные органические слои выливали в насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **53** (16 мг, 51 мкмоль, 96%-ный выход) в виде твердого вещества желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,96 (с, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,12 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 0,97 (шир. т, *J*=7,5 Гц, 1H), 0,70-0,60 (м, 2H), 0,34 (кв, *J*=5,0 Гц, 2H).

[00476] Соединение **C13**. Смесь соединения **53** (0,015 г, 48 мкмоль, 1 экв.) и соединения **37** (10,92 мг, 96 мкмоль, 2 экв.) в трет-БуОН (0,5 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **C13** (1,7 мг, 4,9 мкмоль, 10%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,40 (с, 1H), 3,93-3,75 (м, 1H), 3,15 (шир. с, 1H), 2,93 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 2,19 (шир. д, *J*=10,8 Гц, 2H), 2,12 (шир. д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,57-1,46

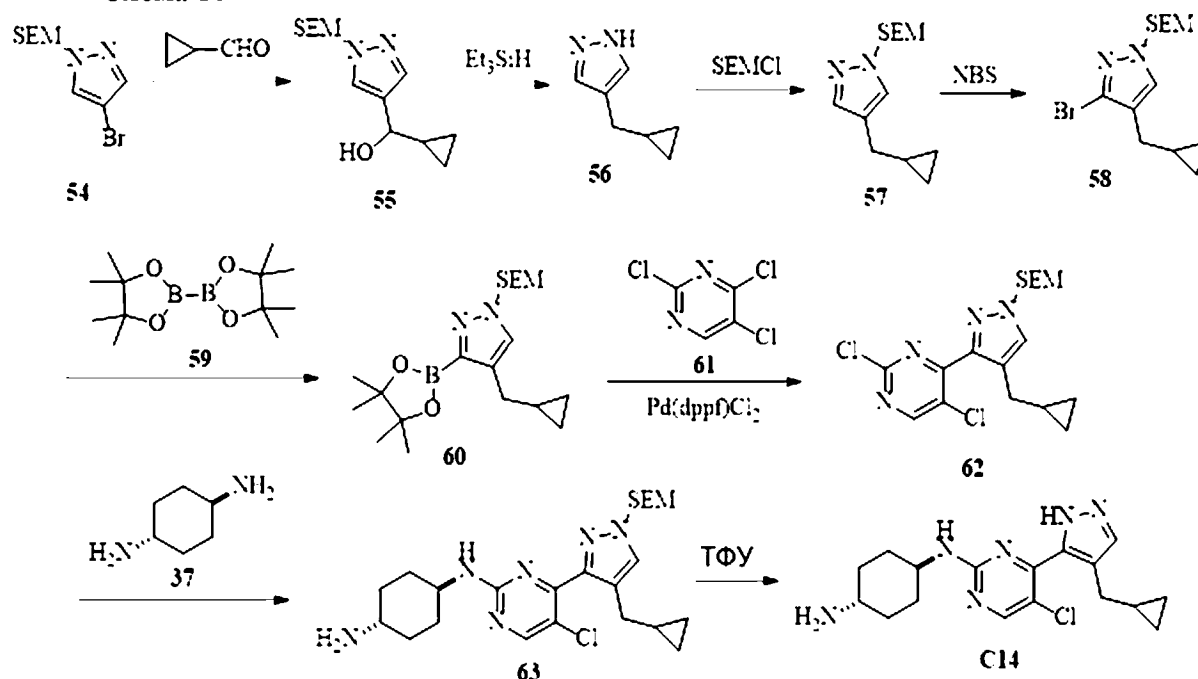
(м, 4H), 1,11 (с, 1H), 0,61-0,47 (м, 2H), 0,23 (кв, $J=5,1$ Гц, 2H).

Пример 23

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(4-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **C14**

[00477] Соединение **C14** было получено как показано на схеме 18 далее.

Схема 18



[00478] Соединение **55**. К раствору соединения **54** (7,58 г, 108 ммоль, 8,09 мл, 2 экв.) в ТГФ (200 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N_2 добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 26 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям при температуре -78°C добавляли циклопропиальдегид (15 г, 54 ммоль, 1 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь выливали в ледяной раствор NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл $\times$ 2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , PE/EtOAc : 10/1-2/1) с получением соединения **55** (4,69 г, 17 ммоль, 32%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,38 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 5,60-5,41 (м, 2H), 4,23-4,12 (м, 1H), 3,51 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,31 (шир. д, $J=3,3$ Гц, 1H), 1,41-1,29 (м, 1H), 0,89-0,78 (м, 2H), 0,68-0,43 (м, 3H), 0,30 (квд, $J=4,8, 9,7$ Гц, 1H), 0,03-0,25 (м, 9H).

[00479] Соединение **56**. К раствору соединения **55** (4,6 г, 17 ммоль, 1 экв.) в DCM (17 мл) одной порцией при температуре 25°C добавляли ТФУ (39 г, 343 ммоль, 25,38 мл, 20 экв.) и триэтилсилан (9,96 г, 86 ммоль, 13,69 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Смесь выливали в ледяной раствор NaHCO_3 (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 10/1-2/1) с получением соединения **56** (2,0 г, 16 ммоль, 96%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 12,76 (шир. с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,39-6,04 (м, 1H), 2,67 (д, *J*=7,0 Гц, 2H), 1,18-0,95 (м, 1H), 0,72-0,49 (м, 2H), 0,34-0,07 (м, 2H).

[00480] Соединение **57**. К раствору соединения **56** (2 г, 16 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по частям при температуре 0°C в атмосфере N₂ добавляли NaN (786 мг, 30 ммоль, 60% чистота, 1,2 экв.). Затем смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 мин. По каплям при температуре 0°C добавляли SEM-Cl (4,09 г, 25 ммоль, 4,35 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°-30°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50mL), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 20/1-1/1) с получением соединения **57** (4 г, 16 ммоль, 97%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,45 (дд, *J*=2,0, 15,8 Гц, 1H), 5,39 (д, *J*=17,6 Гц, 2H), 3,60-3,42 (м, 2H), 2,60 (дд, *J*=6,8, 19,0 Гц, 2H), 1,10-0,94 (м, 1H), 0,94-0,81 (м, 2H), 0,61-0,41 (м, 2H), 0,27-0,14 (м, 2H), -0,03 (д, *J*=3,3 Гц, 9H).

[00481] Соединение **58**. К раствору соединения **57** (4 г, 15,85 ммоль, 1 экв.) в MeCN (0,5 мл) по частям при температуре 0°C добавляли NBS (2,82 г, 15,85 ммоль, 1 экв.). Затем смесь перемешивали при температуре 0°-30°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (30 мл) и концентрировали в вакууме. Затем смесь распределяли между H₂O (20 мл) и EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 20/1-1/1) с получением соединения **58** (2,1 г, 3 ммоль, 38%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,59-7,40 (м, 2H), 5,55-5,24 (м, 4H), 3,60-3,52 (м, 4H), 2,74-2,51 (м, 4H), 1,17-1,02 (м, 2H), 0,96-0,85 (м, 4H), 0,54-0,44 (м, 4H), 0,34-0,18 (м, 4H), -0,02 (д, *J*=2,3 Гц, 18H).

[00482] Соединение **60**. К смеси соединения **58** (2,0 г, 3,02 ммоль, 1 экв.) и соединения **59** (1,68 г, 9,05 ммоль, 1,85 мл, 3 экв.) в ТГФ (30 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли *n*-BuLi (2,5 М, 2,90 мл, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 0,5 ч. Смесь выливали в ледяной раствор NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 10/1-3/1) с получением соединения **60** (0,8 г, 2 ммоль, 70%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,79-7,69 (м, 2H), 5,50-5,36 (м, 4H), 3,62-3,51 (м, 4H), 2,92-2,67 (м, 4H), 1,31 (с, 24H), 1,11-1,01 (м, 2H), 0,93-0,88 (м, 4H), 0,48-0,37 (м, 4H), 0,34-0,21 (м, 4H), -0,02 (с, 18H).

[00483] Соединение **62**. Смесь соединения **61** (242 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.), соединения **60** (1 г, 1,32 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (97 мг, 132 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (365 мг, 2,64

ммоль, 2 экв.) в диоксане:MeCN:H₂O (2:2:1; 5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. Затем смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 2 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь распределяли между H₂O (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, PE/EtOAc: 20/1-3/1) с получением соединения **62** (0,5 г, 626 мкмоль, 47%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,58-8,53 (м, 2 H), 8,34-8,25 (м, 2 H), 5,58-5,53 (м, 3 H), 3,69-3,58 (м, 4 H), 3,20-3,07 (м, 4 H), 0,96-0,84 (м, 6 H), 0,50-0,39 (м, 4 H), 0,34-0,22 (м, 4 H), 0,01- (-0,04) (м, 18 H), 2,7. Получение соединения 11--Notebook Page: ET18031-630

[00484] Соединение **63**. Смесь соединения **37** (143 мг, 1,25 ммоль, 5 экв.), соединения **62** (100 мг, 250 мкмоль, 1 экв.) в н-BuOH (1 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **63** (0,230 г, 96%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,36 (шир. с, 1H), 8,25-8,19 (м, 2H), 8,14 (шир. с, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,44 (с, 2H), 4,91 (шир. д, J=5,3 Гц, 2H), 3,81 (шир. с, 2H), 3,66-3,58 (м, 4H), 3,12 (шир. д, J=5,6 Гц, 2H), 2,98 (шир. с, 2H), 2,74 (шир. с, 1H), 2,29-2,09 (м, 4H), 1,52-1,26 (м, 16H), 1,14-1,02 (м, 2H), 0,94-0,90 (м, 4H), 0,43 (шир. с, 4H), 0,19 (шир. т, J=5,0 Гц, 3H), 0,00 (с, 16H).

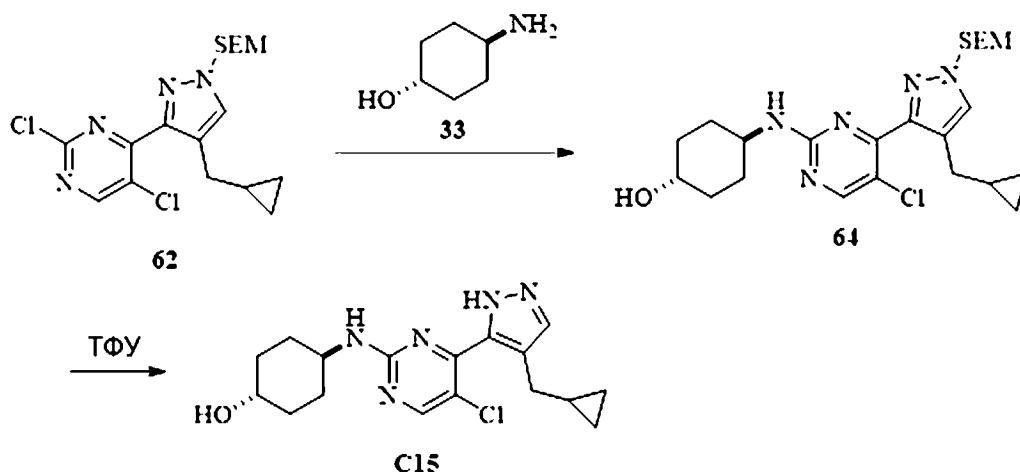
[00485] Соединение **C14**. К смеси соединения **63** (0,23 г, 241 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) по каплям при температуре 0°C добавляли ТФУ (27 мг, 241 мкмоль, 17,85 мкл, 1 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°-30°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (10 мл) и DCM (15 мл×2). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением соединения **C14** (13 мг, 38 мкмоль, 16%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,27 (шир. с, 1H), 8,19 (с, 1H), 3,81 (шир. с, 1H), 3,00 (шир. д, J=6,9 Гц, 2H), 2,86 (шир. с, 1H), 2,10 (шир. с, 2H), 2,01 (шир. с, 2H), 1,46-1,34 (м, 4H), 1,11 (шир. с, 1H), 0,49 (шир. д, J=7,4 Гц, 2H), 0,21 (шир. д, J=4,5 Гц, 2H).

Пример 24

Синтез (1*r*,4*r*)-4-((5-Хлор-4-(4-(циклопропилметил)-1*H*-пиразол-5-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексан-1-ола **C15**

[00486] Соединение **C15** было получено как показано на схеме 19 далее.

Схема 19



[00487] Соединение **64**. Смесь соединения **62** (200 мг, 250 мкмоль, 1 экв.) и соединения **33** (72 мг, 626 мкмоль, 2,5 экв.) в н-БуОН (1 мл) перемешивали при температуре 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O (20 мл) и EtOAc (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **64** (0,15 г, 63%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,28-8,06 (м, 4H), 5,54 (с, 4H), 4,98 (шир. с, 2H), 3,82 (шир. с, 2H), 3,11 (шир. д, *J*=6,0 Гц, 4H), 2,15 (шир. д, *J*=10,5 Гц, 4H), 2,02 (шир. с, 4H), 1,44-1,40 (м, 4H), 1,36-1,22 (м, 8H), 1,06 (шир. с, 2H), 0,49-0,36 (м, 4H), 0,23-0,13 (м, 4H), 0,00 (с, 18H).

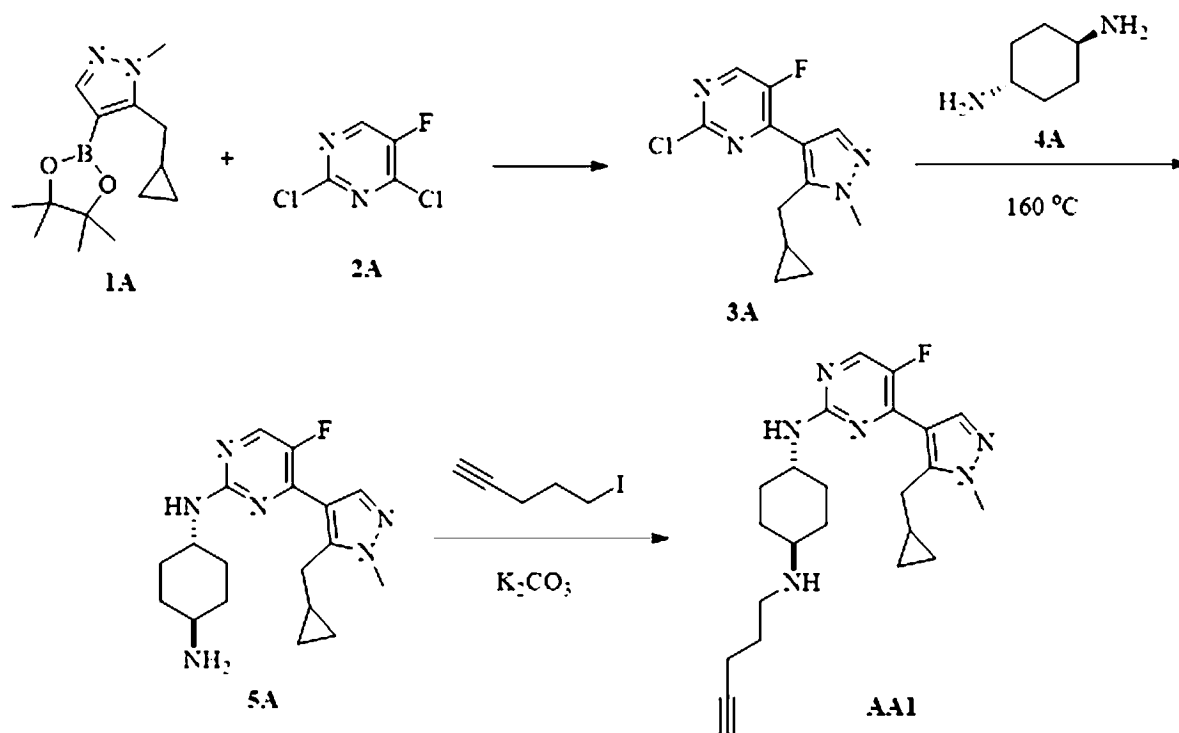
[00488] Соединение **C15**. К раствору соединения **64** (0,14 г, 146 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1,5 мл) при температуре 0°C добавляли ТФУ (1,08 г, 9,45 ммоль, 700 мкл, 65 экв.). Смесь перемешивали при температуре 0°-30°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×2). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным солевым раствором (15 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (основные условия) с получением соединения **C15** (18,5 мг, 36%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,26 (шир. с, 1H), 8,18 (с, 1H), 4,60 (шир. с, 1H), 3,81 (шир. с, 1H), 3,68-3,54 (м, 1H), 3,01 (шир. д, *J*=6,3 Гц, 2H), 2,10-1,96 (м, 4H), 1,45-1,32 (м, 4H), 1,13 (шир. с, 1H), 0,51 (шир. с, 2H), 0,23 (шир. с, 2H).

Пример 25

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-Фтор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-*N*⁴-(пент-4-ин-1-ил)циклогексан-1,4-диамина **AA1**

[00489] Соединение **AA1** было получено как показано на схеме A1 далее.

Схема 1A



[00490] Соединение **3A**. Смесь соединения **1A** (0,25 г, 954 мкмоль, 1 экв.), соединения **2A** (159 мг, 954 мкмоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (70 мг, 96 мкмоль, 0,1 экв.) и K₂CO₃ (264 мг, 1,91 ммоль, 2 экв.) в диоксане:MeCN:H₂O (2:2:1) (3 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂ при температуре 25°C. После перемешивания при температуре 90°C в течение 10 ч, реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE:EtOAc (3:1)) с получением соединения **3A** (0,2 г, 750 мкмоль, 79%-ный выход). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,37 (д, *J*=3,1 Гц, 1H), 8,07 (д, *J*=4,3 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,22 (д, *J*=6,7 Гц, 2H), 1,14-0,96 (м, 1H), 0,54-0,44 (м, 2H), 0,38 (кв, *J*=4,9 Гц, 2H).

[00491] Соединение **5A**. Смесь соединения **3A** (0,17 г, 637 мкмоль, 1 экв.) и соединения **4A** (364 мг, 3,19 ммоль, 5 экв.) в n-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂ при температуре 25°C. После перемешивания при температуре 160°C в течение 5 ч, реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **5A** (0,12 г, 55%-ный выход). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,09 (д, *J*=3,5 Гц, 1H), 8,02 (д, *J*=4,2 Гц, 1H), 4,85 (шир. д, *J*=8,2 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,22 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,87-2,77 (м, 1H), 2,17 (шир. д, *J*=11,5 Гц, 2H), 1,99 (шир. д, *J*=11,9 Гц, 2H), 1,40-1,24 (м, 4H), 1,16-1,04 (м, 1H), 0,53-0,46 (м, 2H), 0,28-0,22 (м, 2H).

[00492] 5-Йодпент-1-ин. Смесь 5-хлорпент-1-ина (0,5 г, 4,9 ммоль, 1 экв.) и NaI (2,2 г, 15 ммоль, 3 экв.) в ацетоне (5 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 12 ч.

Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5-йодпент-1-ина (0,4 г), которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 3,31 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,02-1,95 (м, 3H).

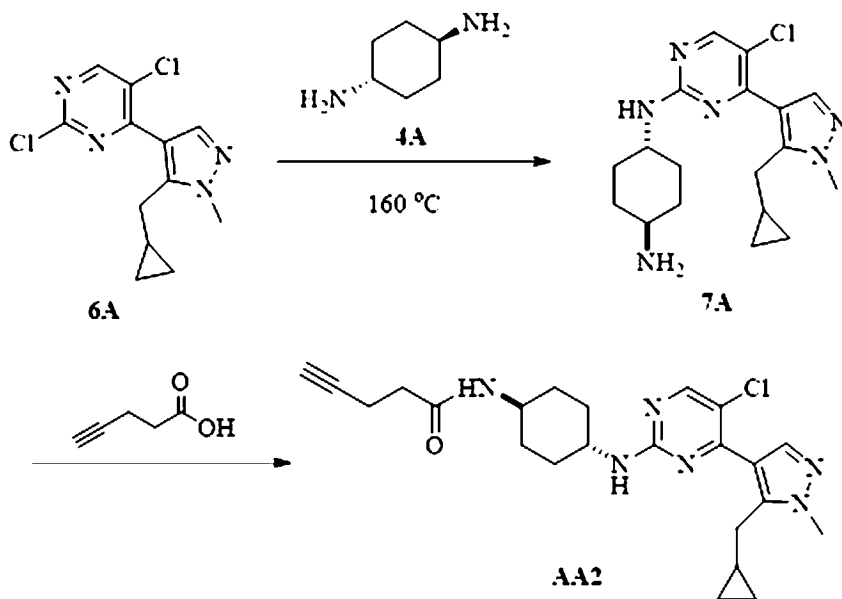
[00493] Соединение **AA1**. Смесь соединения **5A** (0,1 г, 290 мкмоль, 1 экв.), 5-йодпент-1-ина (45 мг, 232 мкмоль, 0,8 экв.) и K_2CO_3 (48 мг, 348 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФ (1,5 мл) перемешивали при температуре 25°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь распределяли между H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением **AA1** (30 мг, 23%-ный выход) в виде HCl соли. ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,15-4,00 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,34-3,32 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 2H), 2,43-2,39 (м, 2H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,28 (шир. дд, $J=9,8$, 20,0 Гц, 4H), 2,02-1,90 (м, 2H), 1,76-1,54 (м, 4H), 1,26-1,12 (м, 1H), 0,60-0,51 (м, 2H), 0,42-0,29 (м, 2H).

Пример 26

Синтез *N*-((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)пент-4-инамида **AA2**

[00494] Соединение **AA2** было получено как показано на схеме 2A далее.

Схема 2A



[00495] Соединение **7A**. Смесь соединения **6A** (2,5 г, 8,83 ммоль, 1 экв.) и соединения **4A** (5,04 г, 44 ммоль, 5 экв.) в *n*-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 при температуре 25°C. После перемешивания при температуре 160°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между H_2O (10 мл) и EtOAc (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным солевым раствором (10 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **7A** (2,7 г, 85%-ный выход). ^1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,19 (с, 1H), 8,06 (шир. с, 1H), 3,90 (с, 3H),

3,85-3,69 (м, 1H), 3,13 (шир. д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,90-2,73 (м, 1H), 2,14-1,90 (м, 4H), 1,45-1,25 (м, 4H), 1,07-0,92 (м, 1H), 0,51-0,40 (м, 2H), 0,16 (шир. д, $J=4,8$ Гц, 2H).

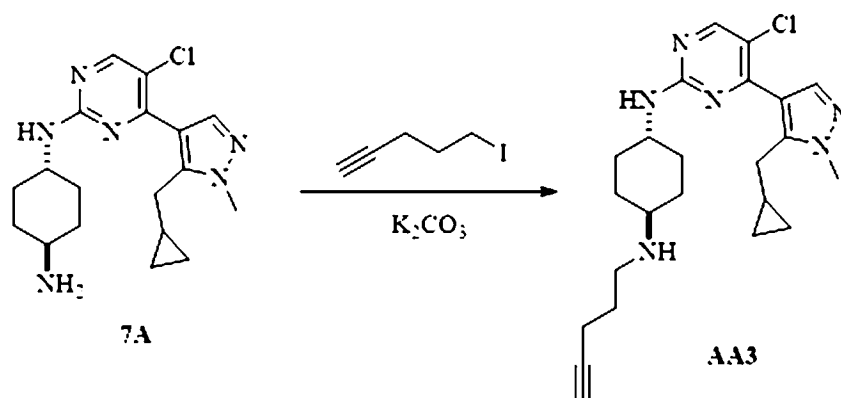
[00496] Соединение **AA2**. Смесь соединения **7A** (500 мг, 1,39 ммоль, 1 экв.), пент-4-иновой кислоты (143 мг, 1,45 ммоль, 1,05 экв.), НАТУ (579 мг, 1,52 ммоль, 1,1 экв.) и ТЕА (280 мг, 2,77 ммоль, 386 мкл, 2 экв.) в ДМФ (5 мл) перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь распределяли между H_2O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA2** (0,375 г, 57%-ный выход) в виде HCl соли. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36-7,97 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,90-3,84 (м, 1H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,17 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,52-2,33 (м, 4H), 2,26 (т, $J=2,6$ Гц, 1H), 2,15-1,92 (м, 4H), 1,56-1,30 (м, 4H), 1,13-0,98 (м, 1H), 0,51 (шир. д, $J=7,7$ Гц, 2H), 0,23 (шир. д, $J=4,5$ Гц, 2H).

Пример 27

Синтез (1*r*,4*r*)- N^1 -(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)- N^4 -(пент-4-ин-1-ил)циклогексан-1,4-диамина **AA3**

[00497] Соединение **AA3** было получено как показано на схеме 3A далее.

Схема 3A



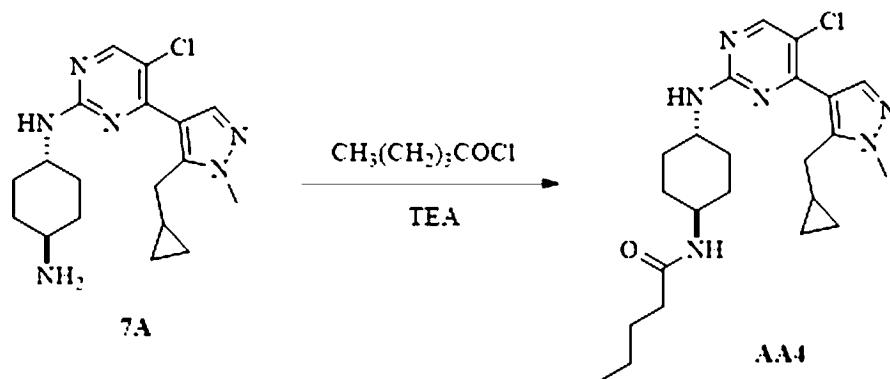
[00498] Соединение **AA3**. К раствору соединения **7A** (100 мг, 277 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли K_2CO_3 (57 мг, 416 мкмоль, 1,5 экв.) при температуре 25°C. После перемешивания смеси при температуре 25°C в течение 30 мин добавляли 5-йодпент-1-ин (54 мг, 277 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (5 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, концентрировали и очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **AA3** (13 мг, 11%-ный выход). 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,19 (с, 1H), 7,96-8,14 (м, 1H), 3,87-3,98 (м, 3H), 3,71-3,86 (м, 1H), 3,03-3,26 (м, 2H), 2,69-2,87 (м, 2H), 2,49-2,68 (м, 1H), 2,15-2,36 (м, 3H), 1,96-2,15 (м, 4H), 1,74 (квин, $J=7,18$ Гц, 2H), 1,22-1,45 (м, 4H), 1,01 (шир. д, $J=6,40$ Гц, 1H), 0,47 (шир. д, $J=7,53$ Гц, 2H), 0,17 (шир. д, $J=4,64$ Гц, 2H).

Пример 28

Синтез N -((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)пентанамида **AA4**

[00499] Соединение **AA4** было получено как показано на схеме 4А далее.

Схема 4А



[00500] Пентаноил хлорид. К раствору пентановой кислоты (500 мг, 4,9 ммоль, 532 мкл, 1 экв.) в DCM (3 мл) при температуре 0°C добавляли оксалилхлорид (684 мг, 5,4 ммоль, 471,39 мкл, 1,1 экв.), затем при температуре 0°C 2 капли ДМФ. После перемешивания при температуре 25°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением пентаноилхлорида (600 мг), который использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

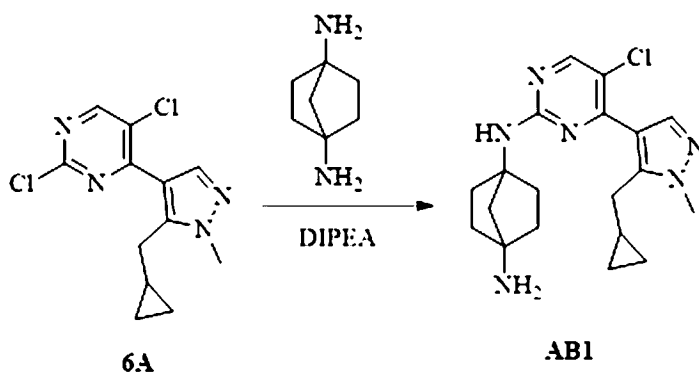
[00501] Соединение **AA4**. К раствору соединения **7A** (50 мг, 139 мкмоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) при температуре 0°C добавляли TEA (21 мг, 208 мкмоль, 28,93 мкл, 1,5 экв.). После перемешивания при температуре 0°C в течение 10 мин добавляли по каплям при температуре 0°C пентаноил хлорид (17 мг, 139 мкмоль, 17 мкл, 1 экв.) в DCM (0,5 мл). После перемешивания при температуре 25°C в течение 1 ч реакционную смесь затем распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (20 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA4** (13 мг, выход 32%, чистота 95%). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,20-8,49 (м, 2H), 3,94 (с, 4H), 3,68 (тт, *J*=11,33, 3,89 Гц, 1H), 3,20 (д, *J*=6,39 Гц, 2H), 2,06-2,24 (м, 4H), 1,93-2,03 (м, 2H), 1,26-1,67 (м, 8H), 1,02-1,15 (м, 1H), 0,94 (т, *J*=7,39 Гц, 3H), 0,46-0,60 (м, 2H), 0,27 (шир. д, *J*=4,63 Гц, 2H).

Пример 29

Синтез *N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)бицикло[2,2,1]гептан-1,4-диамина **AB1**

[00502] Соединение **AB1** было получено как показано на схеме 5А далее.

Схема 5А



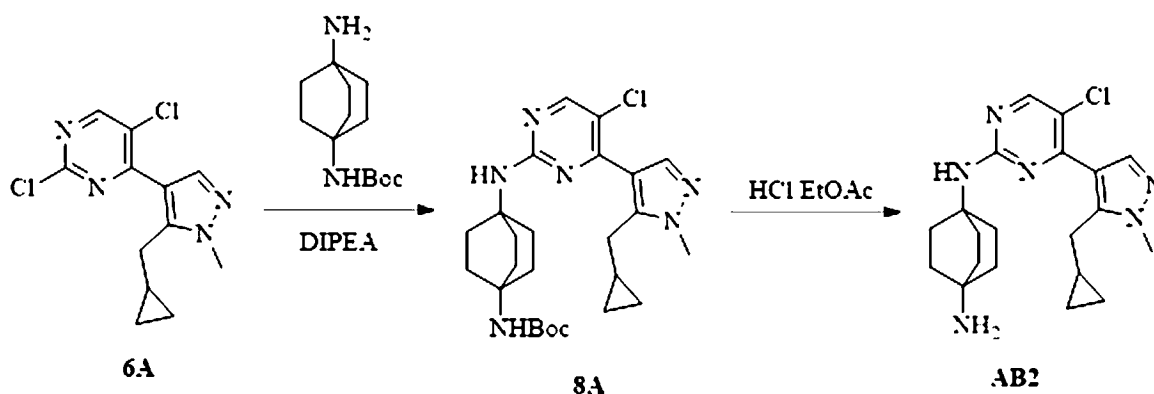
[00503] Соединение **AB1**. Смесь соединения **6A** (75 мг, 265 мкмоль, 1 экв.), бицикло[2,2,1]гептан-1,4-диамина (47 мг, 371 мкмоль, 1,4 экв.) и DIPEA (103 мг, 795 мкмоль, 138 мкл, 3 экв.) в ДМСО (1 мл) дегазировали и продували N₂ три раза при температуре 25°C. После перемешивания при температуре 140°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl) с получением соединения **AB1** (21 мг, выход 21%, чистота 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,46 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,05-3,24 (м, 1H), 3,15 (д, *J*=6,53 Гц, 2H), 1,87-2,32 (м, 10H), 0,95 (шир. т, *J*=5,02 Гц, 1H), 0,48 (шир. д, *J*=7,53 Гц, 2H), 0,14 (д, *J*=5,52 Гц, 2H).

Пример 30

Синтез *N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)бицикло[2,2,2]октан-1,4-диамина **AB2**

[00504] Соединение **AB2** было получено как показано на схеме 6A далее.

Схема 6A



[00505] Соединение **8A**. Смесь соединения **6A** (60 мг, 212 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил *N*-(1-амино-4-бицикло[2,2,2]октанил)карбамата (51 мг, 212 мкмоль, 1 экв.) и DIPEA (41 мг, 318 мкмоль, 55 мкл, 1,5 экв.) в ДМСО (2 мл) дегазировали и продували N₂ три раза при температуре 25°C. После перемешивания при температуре 140°C в течение 10 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь распределяли между H₂O (5 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением соединения **8A** (60 мг), которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

[00506] Соединение **AB2**. К раствору соединения **8A** (60 мг, 123 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (3 мл) при температуре 25°C добавляли HCl/EtOAc (4 М, 31 мкл, 1 экв.). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением остатка. Остаток затем очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **AB2** (9,6 мг, выход 20%, чистота 95%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,20 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,09 (д, *J*=6,62 Гц, 2H), 2,04-2,17 (м, 6H), 1,64-1,76 (м, 6H), 0,86-1,01 (м, 1H), 0,34-0,51 (м, 2H), 0,00-0,14 (м, 2H).

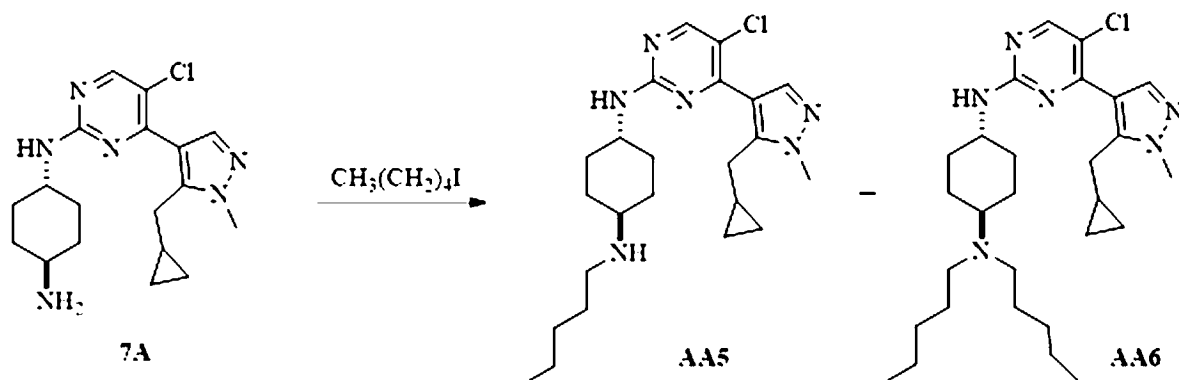
Пример 31

Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-*N*⁴-пентилциклогексан-1,4-диамина **AA5** и (1*r*,4*r*)-*N*¹-(5-Хлор-4-(5-

(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)-*N*⁴,*N*⁴-дипентилциклогексан-1,4-диамина **AA6**

[00507] Соединения **AA5** и **AA6** получали как показано на схеме 7А далее.

Схема 7А



[00508] Соединения **AA5** и **AA6**. К раствору соединения **7A** (40 мг, 111 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл) при температуре 25°C добавляли K₂CO₃ (18,38 мг, 133 мкмоль, 1,2 экв.). После добавления смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и затем добавляли 1-йодпентан (21,95 мг, 111 мкмоль, 1 экв.) в ДМФ (3 мл). Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA5** (12 мг, 28 мкмоль, 25%-ный выход) в виде бесцветного масла и соединение **AA6** (7 мг, 14 мкмоль, 13%-ный выход) в виде бесцветного масла.

[00509] Соединение **AA5**: MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺. Вычисл. для C₂₃H₃₆ClN₆ 431,3; найдено 431,5; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,32-8,55 (м, 2H), 3,87-4,15 (м, 4H), 3,13-3,25 (м, 3H), 3,00-3,09 (м, 2H), 2,15-2,35 (м, 4H), 1,68-1,78 (м, 2H), 1,52-1,67 (м, 4H), 1,33-1,48 (м, 4H), 1,03-1,14 (м, 1H), 1,02-1,16 (м, 1H), 0,91-1,02 (м, 3H), 0,45-0,64 (м, 2H), 0,24-0,32 (м, 2H). 431,5

[00510] Соединение **AA6**: MS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺. Вычисл. для C₂₈H₄₆ClN₆ 501,2; найдено 501,6; ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,14-8,41 (м, 2H), 3,84-4,06 (м, 4H), 3,43 (т, *J*=11,91 Гц, 1H), 3,06-3,28 (м, 6H), 2,12-2,33 (м, 4H), 1,69-1,84 (м, 6H), 1,50-1,65 (м, 2H), 1,37-1,46 (м, 8H), 1,01-1,14 (м, 1H), 0,97 (т, *J*=6,84 Гц, 6H), 0,45-0,55 (м, 2H), 0,15-0,30 (м, 2H). 501,6

Пример 32

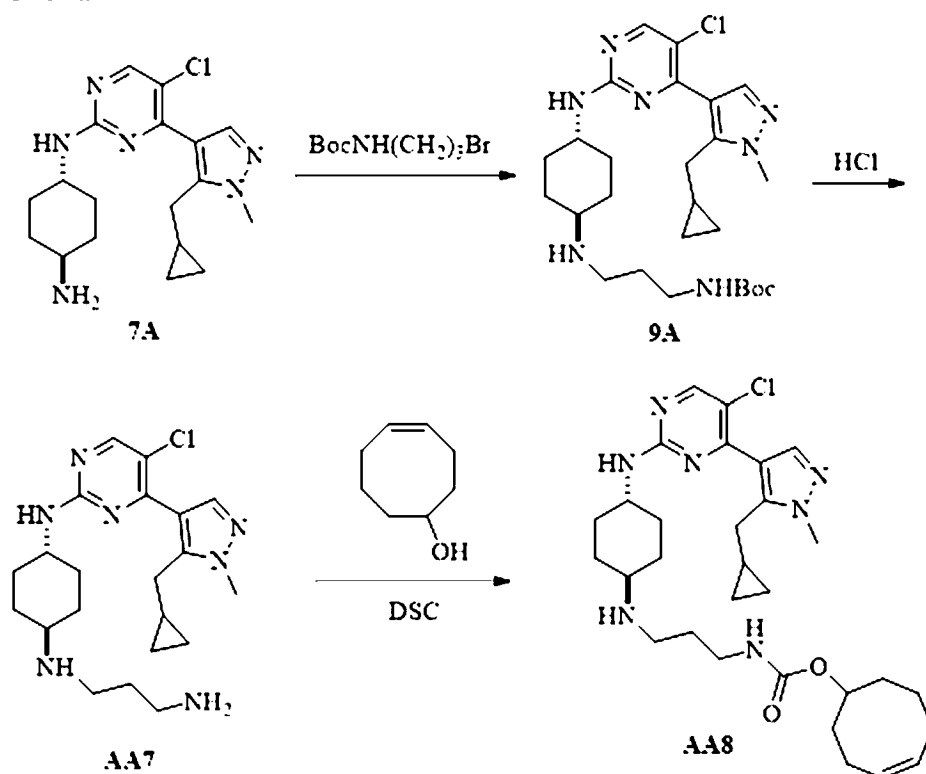
Синтез (1*r*,4*r*)-*N*¹-(3-аминопропил)-*N*⁴-(5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **AA7** и (*Z*)-циклоокт-4-ен-1-ила (3-(((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамата **AA8**

[00511] Соединения **AA7** и **AA8** получали как показано на схеме 8А далее.

[00512] Соединение **9A**. Смесь соединения **7A** (27,25 мг, 76 мкмоль, 1 экв.), трет-бутил (3-бромпропил)карбамата (21,57 мг, 91 мкмоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (31,31 мг, 227 мкмоль, 3 экв.) в ДМФ (2 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂ и затем перемешивали

при температуре 50°C в течение 6 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (10 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **9A** (8,1 мг, 16 мкмоль, 21%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,19 (с, 1H), 8,14-7,98 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,80 (шир. т, J=10,8 Гц, 1H), 3,16-3,03 (м, 4H), 2,67 (т, J=7,3 Гц, 2H), 2,55 (шир. т, J=10,8 Гц, 1H), 2,12-2,02 (м, 4H), 1,68 (квин, J=6,9 Гц, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,37-1,23 (м, 4H), 1,07-0,94 (м, 1H), 0,54-0,41 (м, 2H), 0,17 (кв, J=5,0 Гц, 2H).

Схема 8A



[00513] Соединение **AA7**. Смесь соединения **A9** (200 мг, 386 мкмоль, 1 экв.) в EtOAc (5 мл) одной порцией добавляли HCl/EtOAc (4 М, 965 мкл, 10 экв.). После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч реакционную смесь фильтровали и слой на фильтре промывали EtOAc (5 мл×3). Слой на фильтре сушили в вакууме с получением сырого соединения **AA7** (150 мг), которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. Немного сырого продукта (15 мг) очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA7** (4,5 мг). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,51 (шир. с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,18-4,02 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,28-3,16 (м, 5H), 3,12 (шир. т, J=7,6 Гц, 2H), 2,40-2,22 (м, 4H), 2,19-2,09 (м, 2H), 1,80-1,48 (м, 4H), 1,12 (шир. с, 1H), 0,56 (шир. д, J=7,5 Гц, 2H), 0,31 (шир. д, J=4,5 Гц, 2H).

[00514] Соединение **AA8**. Смесь (Z)-циклоокт-4-ен-1-ола (42 мг, 330 мкмоль, 1,5 экв.), N,N'-дисукцинимидил карбоната (DSC) (101 мг, 396 мкмоль, 1,8 экв.) и TEA (40 мг, 396 мкмоль, 1,8 экв.) в MeCN (0,5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. После

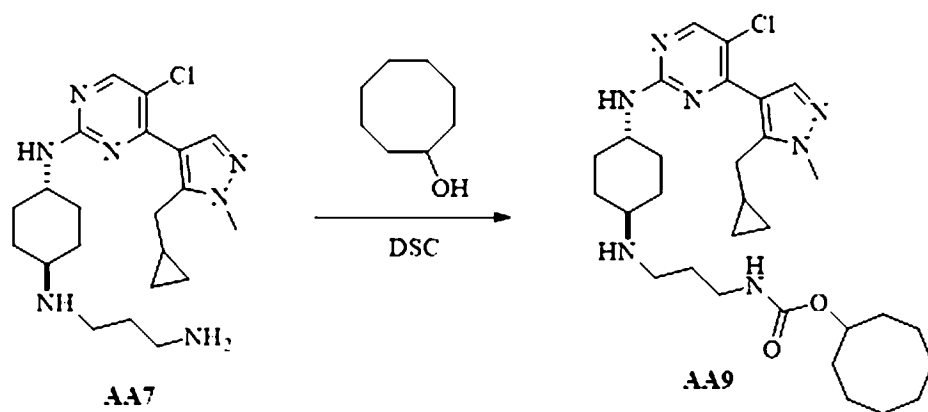
перемешивания при температуре 25°C в течение 4 ч в атмосфере N₂ смесь по каплям добавляли к смеси соединения **AA7** (91,98 мг, 220 мкмоль, 1 экв.) и TEA (40 мг, 396 мкмоль, 1,8 экв.) в ДМФ (0,5 мл) при температуре 25°C в атмосфере N₂. После перемешивания при температуре 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂ реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl) с получением соединения **AA8** (8,9 мг, 16 мкмоль, 7%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,47 (шир. с, 1H), 8,42 (с, 1H), 5,75-5,50 (м, 2H), 4,70 (шир. с, 1H), 4,15-4,00 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,29-3,18 (м, 4H), 3,14-2,97 (м, 2H), 2,62-2,49 (м, 2H), 2,44-2,32 (м, 1H), 2,25 (шир. д, *J*=13,2 Гц, 2H), 2,21-2,13 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,95-1,81 (м, 4H), 1,73 (шир. дд, *J*=4,6, 9,9 Гц, 1H), 1,68-1,34 (м, 7H), 1,10 (шир. с, 1H), 0,54 (шир. д, *J*=7,3 Гц, 2H), 0,30 (шир. с, 1H).

Пример 33

Синтез циклооктил (3-(((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамата **AA9**

[00515] Соединение **AA9** было получено как показано на схеме 9А далее.

Схема 8А



[00516] Соединение **AA9**. Смесь циклооктанола (15,52 мг, 121 мкмоль, 1,1 экв.), DSC (33,82 мг, 132 мкмоль, 1,2 экв.) и TEA (15,59 мг, 154 мкмоль, 21,44 мкл, 1,4 экв.) в MeCN (0,5 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂ и перемешивали при температуре 25°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Смесь по каплям добавляли к смеси соединения **AA7** (0,05 г, 110 мкмоль, 1 экв.) и TEA (15,59 мг, 154 мкмоль, 21,44 мкл, 1,4 экв.) в ДМФ (0,5 мл) при температуре 25°C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре 25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток фильтровали. Фильтрат очищали с помощью преп-ВЭЖХ (HCl) с получением соединения **AA9** (6,6 мг, 11 мкмоль, 10%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,52-8,32 (м, 2H), 4,17-3,85 (м, 4H), 3,25-3,18 (м, 4H), 3,08 (шир. т, *J*=7,5 Гц, 2H), 2,66-2,48 (м, 1H), 2,26 (шир. д, *J*=10,3 Гц, 4H), 1,94-1,75 (м, 6H), 1,71-1,43 (м, 14H), 1,10 (шир. с, 1H), 0,54 (шир. д, *J*=7,5 Гц, 2H), 0,29 (шир. с, 2H).

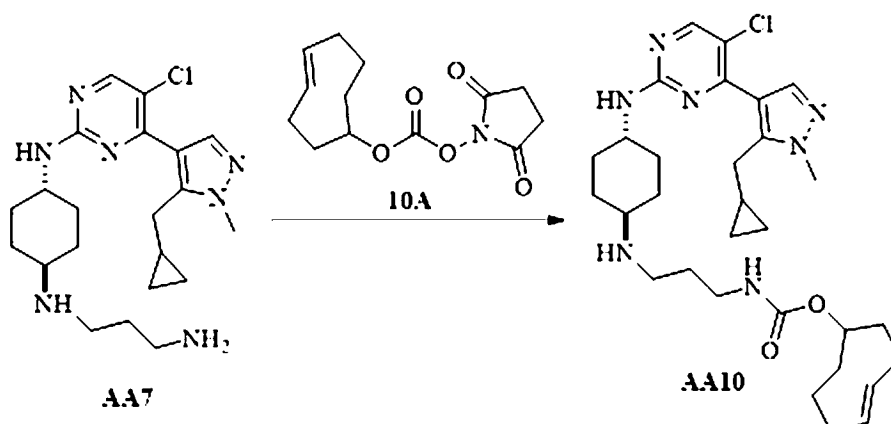
Пример 34

Синтез (*E*)-циклоокт-4-ен-1-ил (3-(((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)амино)пропил)карбамата

AA10

[00517] Соединение **AA10** было получено как показано на схеме 10А далее.

Схема 10А



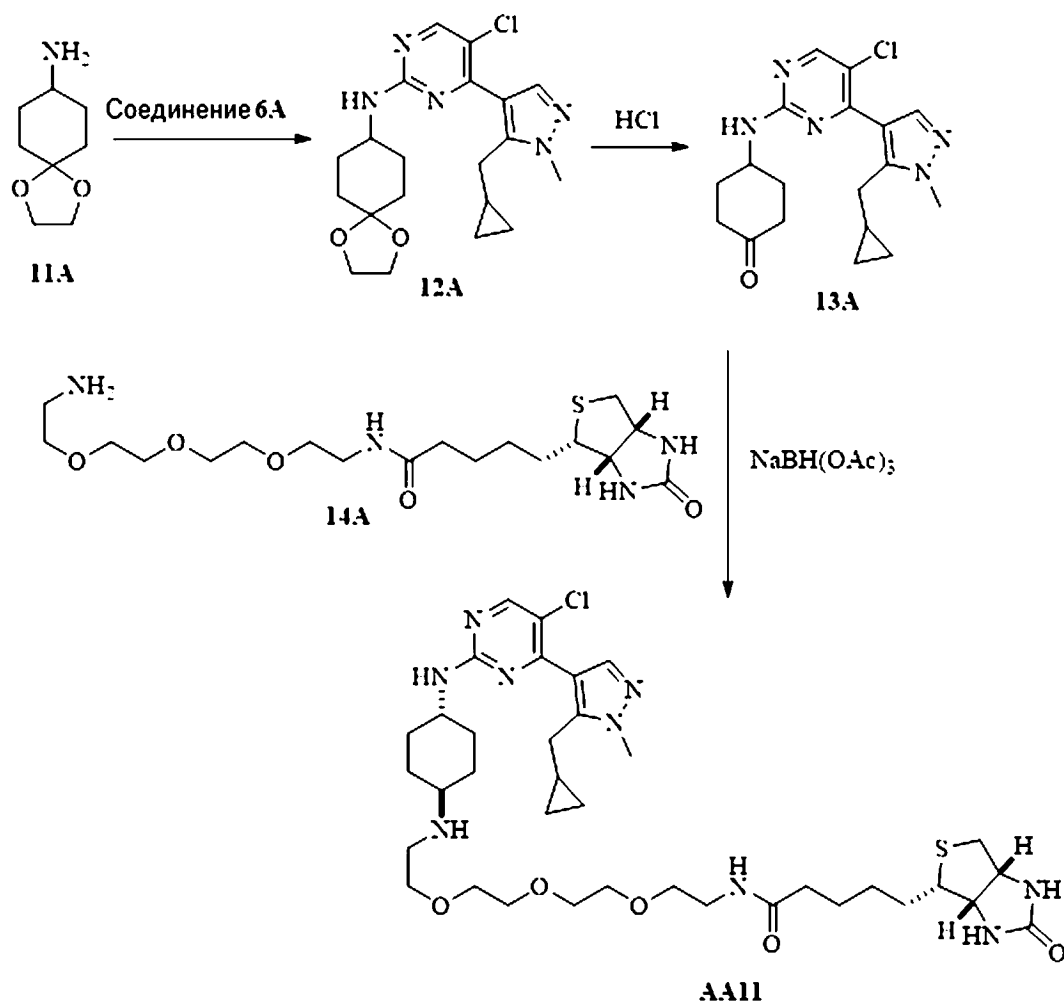
[00518] Соединение **AA10**. Смесь соединения **7A** (0,28 г, 616 мкмоль, 1 экв.), ТЕА (125 мг, 1,23 ммоль, 172 мкл, 2 экв.) в DCM (1 мл) дегазировали и 3 раза продували N₂. При температуре 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям раствор соединения **10A** (165 мг, 616 мкмоль, 1 экв.) в DCM (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 0°-25°C в течение 0,5 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA10** (131 мг, 217 мкмоль, 35%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,66-8,35 (м, 2H), 5,81-5,28 (м, 2H), 4,83-4,28 (м, 1H), 4,09 (шир. с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,26 (шир. д, J=5,3 Гц, 5H), 3,10 (шир. с, 2H), 2,46-2,15 (м, 7H), 2,03-1,88 (м, 5H), 1,80-1,34 (м, 8H), 1,13 (шир. с, 1H), 0,57 (шир. д, J=6,3 Гц, 2H), 0,32 (шир. с, 2H).

Пример 35

Синтез *N*-(2-(2-(2-(2-(((1*r*,4*r*)-4-((5-хлор-4-(5-(циклопропилметил)-1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)амино)циклогексил)амино)этокси)этокси)этокси)этил)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-охохегагидро-1*H*-thieno[3,4-*d*]имидазол-4-ил)пентанамида **AA11**

[00519] Соединение **AA11** было получено как показано на схеме 11А далее.

Схема 11А



[00520] Соединение **12A**. Смесь соединения **11A** (0,22 г, 1,41 ммоль, 2 экв.) и соединения **6A** (0,2 г, 706 мкмоль, 1 экв.) в н-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . После перемешивания при температуре 160°C в течение 5 ч реакционную смесь распределяли между H_2O (10 мл) и DCM (15 мл). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (10 мл×2), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE/EtOAc: 1:1) с получением соединения **12A** (0,24 г, 594 мкмоль, 84%-ный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,26-8,05 (м, 2H), 4,95 (шир. д, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,97 (с, 4H), 3,92 (с, 3H), 3,06 (шир. д, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,06 (шир. дд, $J=4,0, 12,4$ Гц, 2H), 1,88-1,76 (м, 2H), 1,74-1,58 (м, 4H), 1,09-0,97 (м, 1H), 0,54-0,42 (м, 2H), 0,23-0,14 (м, 2H).

[00521] Соединение **13A**. Смесь соединения **12A** (0,22 г, 545 мкмоль, 1 экв.) в водн. HCl (4 М, 2,72 мл, 20 экв.) перемешивали при температуре 15°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **13A** (0,20 г, 505 мкмоль, 92,65%-ный выход). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,30 (шир. с, 1H), 8,17 (с, 1H), 4,46-4,31 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,10 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,69-2,54 (м, 2H), 2,45 (ддд, $J=5,7, 9,7, 15,1$ Гц, 2H), 2,35-2,25 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,10-0,95 (м, 1H), 0,58-0,49 (м, 2H), 0,30-0,17 (м, 2H).

[00522] Соединение **AA11**. Смесь соединения **13A** (92 мг, 255 мкмоль, 1 экв.) и

соединения **14A** (160 мг, 382 мкмоль, 1,5 экв.) в MeOH (2 мл) перемешивали при температуре 15°C в течение 5 ч. К смеси одной порцией добавляли CH₃COOH (31 мг, 510 мкмоль, 29 мкл, 2 экв.) и NaBH(OAc)₃ (162 мг, 765 мкмоль, 3 экв.). Реакционную смесь затем перемешивали при температуре 15-50°C в течение 24 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между H₂O (10 мл) и EtOAc (15 мл). Органическую фазу отделяли и промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (среда HCl) с получением соединения **AA11** (20 мг, 25 мкмоль, 10%-ный выход). ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,42-8,21 (м, 2H), 4,60-4,47 (м, 1H), 4,38-4,25 (м, 1H), 3,90 (шир. с, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,64 (шир. с, 2H), 3,54 (с, 4H), 3,50 (шир. с, 2H), 3,42 (шир. т, J=5,2 Гц, 2H), 3,26 (шир. т, J=5,2 Гц, 2H), 3,15 (шир. с, 6H), 3,08 (шир. д, J=6,5 Гц, 2H), 2,85 (шир. дд, J=4,3, 13,1 Гц, 1H), 2,64 (шир. д, J=13,3 Гц, 1H), 2,15 (шир. т, J=6,8 Гц, 4H), 2,09 (шир. с, 2H), 1,68-1,38 (м, 8H), 1,36-1,21 (м, 2H), 0,94 (шир. с, 1H), 0,38 (шир. д, J=7,2 Гц, 2H), 0,14 (шир. с, 2H).

Пример 36

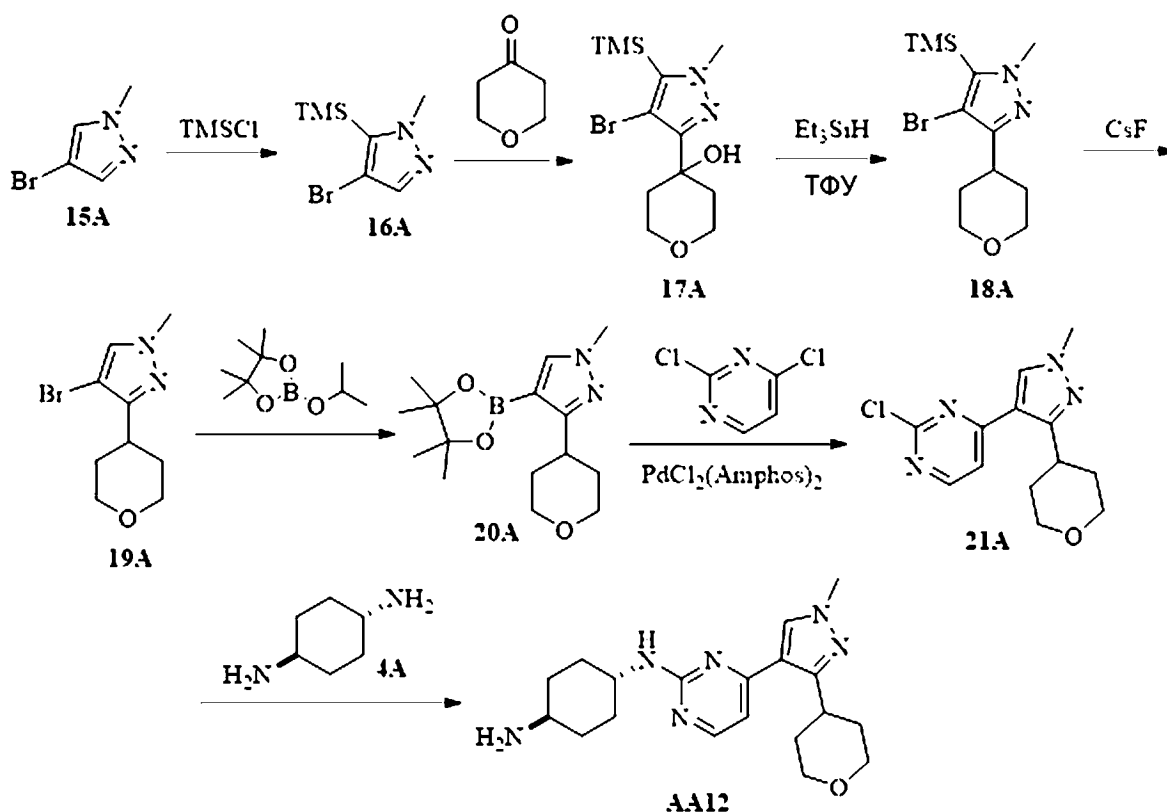
Синтез (1*r*,4*r*)-N¹-(4-(1-метил-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **AA12**

[00523] Соединение **AA12** было получено как показано на схеме 12A далее.

[00524] Соединение **16A**. К раствору соединения **15A** (5,0 г, 31 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли LDA (2 М в ТГФ, 17 мл, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. TMSCl (3,9 г, 36 ммоль, 4,5 мл, 1,15 экв.) добавляли при температуре -78°C по каплям. После перемешивания при температуре -78°C в течение 30 мин смесь выливали в насыщ. NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (20 мл×3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc: 5/1-1/1) с получением соединения **16A** (7,0 г, 30 ммоль, 97%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,43 (с, 1H), 3,98-3,91 (м, 3H), 0,51-0,39 (м, 9H).

[00525] Соединение **17A**. К раствору соединения **16A** (6,2 г, 27 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N₂ добавляли LDA (2 М, 19,9 мл, 1,5 экв.) в ТГФ. Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. По каплям при температуре -78°C добавляли тетрагидро-4*H*-пиран-4-он (4,0 г, 40 ммоль, 3,66 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл×2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл×3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения **17A** (8,0 г, 24 ммоль, 90%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 4,00 (с, 6H), 3,79-3,60 (м, 4H), 2,67-2,52 (м, 1H), 1,98-1,72 (м, 4H), 0,50-0,40 (м, 9H).

Схема 12A



[00526] Соединение **18A**. К смеси соединения **17A** (8,0 г, 24 ммоль, 1 экв.) и TФУ (54,7 г, 480 ммоль, 35,54 мл, 20 экв.) в DCM (50 мл) добавляли триэтилсилан (13,96 г, 120 ммоль, 19 мл, 5 экв.) при температуре 15°C . Смесь перемешивали при температуре $15\text{--}50^\circ\text{C}$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc : 20/1-10/1) с получением соединения **18A** (6,0 г, 19 ммоль, 79%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 4,06 (шир. дд, $J=2,4$, 11,3 Гц, 2H), 3,95-3,86 (м, 3H), 3,45 (с, 1H), 3,54 (дт, $J=2,1$, 11,7 Гц, 1H), 2,93 (тт, $J=3,9$, 11,7 Гц, 1H), 2,01-1,79 (м, 4H), 0,49-0,39 (м, 9H).

[00527] Соединение **19A**. К смеси соединения **18A** (5,0 г, 16 ммоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) и MeCN (15 мл) одной порцией при температуре 15°C добавляли CsF (4,8 г, 32 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 15°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc : 10/1-5/1) с получением соединения **19A** (3,6 г, 15 ммоль, 93%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,32 (с, 1H), 4,06 (шир. дд, $J=2,3$, 11,5 Гц, 2H), 3,53 (дт, $J=2,1$, 11,7 Гц, 2H), 2,93 (тт, $J=3,9$, 11,7 Гц, 1H), 2,01-1,86 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H).

[00528] Соединение **20A**. К смеси соединения **19A** (1,0 г, 4,08 ммоль, 1 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,9 г, 4,90 ммоль, 1,2 экв.) в TГФ (30 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N_2 добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 2,0 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 0,5 ч. Смесь выливали в насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические продукты промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/EtOAc: 20/1-5:1) с получением соединения **20A** (0,5 г, 1,71 ммоль, 42%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,56 (с, 1H), 4,03 (шир. дд, $J=3,5$, 10,4 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,51 (дт, $J=2,1$, 11,7 Гц, 2H), 3,26-2,77 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 2H), 1,83-1,75 (м, 2H), 1,28 (с, 12H).

[00529] Соединение **21A**. Смесь соединения **20A** (0,5 г, 1,71 ммоль, 1,2 экв.), 2,4-дихлорпиримидина (0,21 г, 1,43 ммоль, 1 экв.), водн. Na_2CO_3 (2 М, 2,1 мл, 3 экв.) и $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (0,1 г, 143 мкмоль, 0,1 экв.) в DME (3 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и распределяли между H_2O (20 мл) и EtOAc (20 мл $\times$ 2). Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (PE/EtOAc: 1:1) с получением соединения **21A** (90 мг, 323 мкмоль, 23%-ный выход) в виде масла желтого цвета. LCMS ($\text{M}+\text{H}^+$): 279.

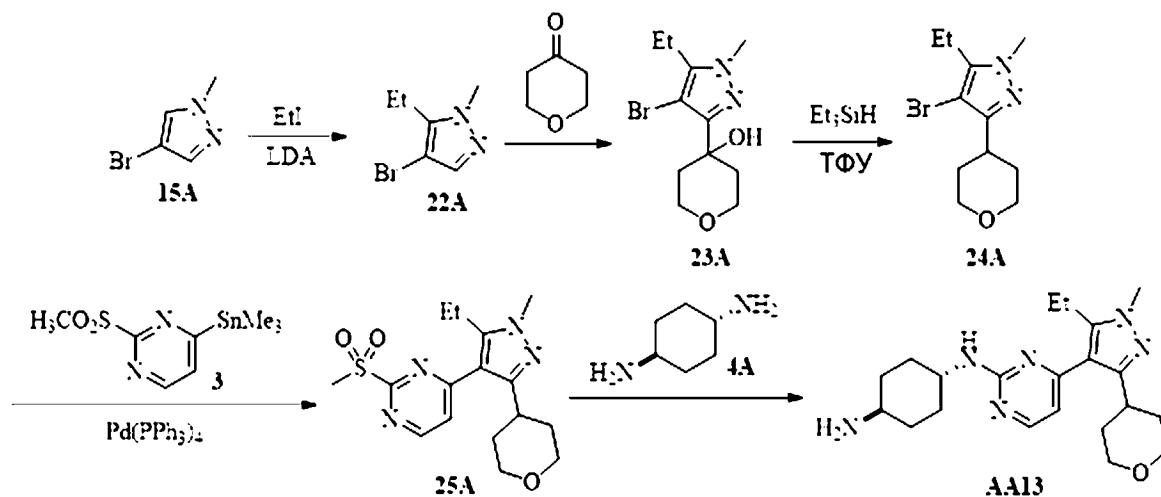
[00530] Соединение **AA12**. Смесь соединения **21A** (90 мг, 323 мкмоль, 1 экв.) и соединения **4A** (111 мг, 969 мкмоль, 3 экв.) в *n*-BuOH (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре 160°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **AA12** (8 мг, 22 мкмоль, 7%-ный выход). ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,09 (шир. д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,73 (шир. д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,04 (шир. д, $J=10,9$ Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,86-3,76 (м, 2H), 3,61 (дт, $J=2,3$, 11,2 Гц, 2H), 2,83 (шир. с, 1H), 2,15-1,98 (м, 4H), 1,89 (шир. с, 4H), 1,40 (шир. с, 4H).

Пример 37

Синтез (1*r*,4*r*)- N^1 -(4-(5-этил-1-метил-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-пиразол-4-ил)пиримидин-2-ил)циклогексан-1,4-диамина **AA13**

[00531] Соединение **AA13** было получено как показано на схеме 13A далее.

Схема 13A



[00532] Соединение **22A**. К раствору соединения **15A** (20,0 г, 124 ммоль, 1 экв.) в

ТГФ (50 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N_2 добавляли LDA (2 М, 74,5 мл, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. При температуре -78°C добавляли по каплям йодэтан (25,2 г, 161 ммоль, 12,92 мл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/ EtOAc : 5/1-1/1) с получением соединения **22A** (20 г, 106 ммоль, 85%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,37 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,69 (кв, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,18 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00533] Соединение **23A**. К раствору соединения **22A** (10,0 г, 53 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере N_2 добавляли LDA (2 М, 26,5 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 1 ч. По каплям при температуре -78°C добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (7,9 г, 79 ммоль, 7,29 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 мин. Смесь выливали в ледяной раствор насыщ. NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл $\times$ 2). Объединенные органические продукты промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением соединения **23A** (15 г, 52 ммоль) в виде масла желтого цвета, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 3,90 (дд, $J=2,5$, 10,8 Гц, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,77-3,73 (м, 2H), 2,73 (д, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,18 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

[00534] Соединение **24A**. К смеси соединения **23A** (15,0 г, 52 ммоль, 1 экв.) и ТФУ (118,3 г, 1,04 моль, 76,81 мл, 20 экв.) в DCM (50 мл) одной порцией при температуре 15°C добавляли триэтилсилан (30,16 г, 259,36 ммоль, 41,43 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре $15-50^{\circ}\text{C}$ в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/ EtOAc : 20/1-10/1) с получением соединения **24A** (14 г, 51 ммоль, 99%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 4,12-4,00 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,53 (дт, $J=2,0$, 11,7 Гц, 2H), 2,89 (тт, $J=3,9$, 11,7 Гц, 1H), 2,66 (кв, $J=7,7$ Гц, 2H), 2,02-1,88 (м, 2H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,17 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

[00535] Соединение **25A**. Смесь соединения **23A** (0,50 г, 1,83 ммоль, 1 экв.), соединения **3** (0,65 г, 2,01 ммоль, 1,1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,21 г, 183 мкмоль, 0,1 экв.) в толуоле (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 12 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры 25°C и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (PE/ EtOAc : 10/1-8/1) с получением соединения **25A** (80 мг, 228 мкмоль, 12%-ный выход) в виде масла желтого цвета. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,87-8,73 (м, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 4,07 (шир. д, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,86 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,55 (шир. т, $J=11,7$ Гц, 2H), 3,37 (д, $J=1,6$ Гц, 3H), 3,27 (шир. д, $J=11,0$ Гц, 1H), 3,00-2,87 (м, 2H), 2,02-1,92 (м, 2H), 1,84 (шир. д,

$J=11,2$ Гц, 2H), 1,35-1,29 (м, 3H).

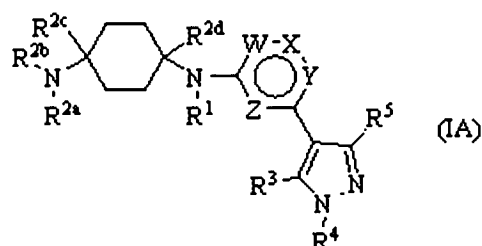
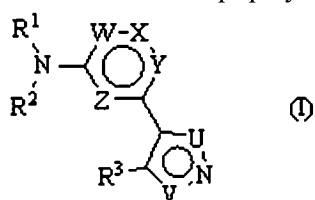
[00536] Соединение **AA13**. Смесь соединения **25A** (50 мг, 143 мкмоль, 1 экв.) и соединения **4A** (49 мг, 428 мкмоль, 3 экв.) в трет-БуОН (5 мл) дегазировали и 3 раза продували N_2 . Затем смесь перемешивали при температуре $140^\circ C$ в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционную смесь охлаждали до температуры $25^\circ C$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ (нейтральная среда) с получением соединения **AA13** (17,5 мг, 46 мкмоль, 32%-ный выход). 1H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,19 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,59 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 2H), 3,82 (с, 4H), 3,49 (шир. д, $J=1,6$ Гц, 2H), 3,32 (шир. с, 2H), 2,86 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 2,81-2,71 (м, 1H), 2,09 (шир. д, $J=13,5$ Гц, 2H), 1,99-1,84 (м, 4H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,37 (шир. д, $J=9,2$ Гц, 4H), 1,22 (т, $J=7,5$ Гц, 3H).

* * * * *

[00537] Примеры, изложенные выше, представлены для того, чтобы дать рядовым специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как получить и использовать заявленные варианты осуществления изобретения, и они не предназначены для ограничения объема того, что описано в настоящем документе. Подразумевается, что модификации, очевидные для специалистов в данной области, входят в объем следующей далее формулы изобретения. Все публикации, патенты и заявки на патенты, процитированные в данном описании, включены в настоящий документ в качестве ссылки, как если бы каждая такая публикация, патент или заявка на патент были специально и отдельно указаны для включения в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или IA:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

U и V, каждый, независимо, представляют собой -O- и =C(R⁴)-; или U и V, каждый, независимо, представляют собой =N- и -N(R⁵)-;

W, X, Y и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)- или =N-, при условии, что по меньшей мере один из W, X, Y и Z представляет собой =N-; или W, X и Z, каждый, независимо, представляют собой =C(R⁶)-, -N(R⁷)-, =N-, -O- или -S-; и Y обозначает связь;

R¹ и R², каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; или R¹ и R² вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл;

каждый R³, R⁴ и R⁵, независимо, представляет собой (a) водород, дейтерий, циано, галоген или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(O)SR^{1a}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -C(S)R^{1a}, -C(S)OR^{1a}, -C(S)NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(O)SR^{1a}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OC(S)R^{1a}, -OC(S)OR^{1a}, -OC(S)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)SR^{1d}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(S)R^{1d}, -NR^{1a}C(S)OR^{1d}, -NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -

$S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^5 и R^7 , каждый, независимо, представляют собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} арарил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл;

R^{2b} представляет собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{2d} представляет собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; и

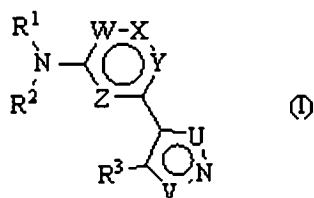
каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} , независимо, представляет собой водород, дейтерий, C_{1-6}

алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или R^{1a} и R^{1c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероциклил; или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, алкинил, алкинилен, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q, где каждый Q, независимо, выбран из (a) дейтерия, циано, галогена и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₂ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(O)SR^a, -C(NR^a)NR^bR^c, -C(S)R^a, -C(S)OR^a, -C(S)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(O)SR^a, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OC(S)R^a, -OC(S)OR^a, -OC(S)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(O)SR^d, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aC(S)R^d, -NR^aC(S)OR^d, -NR^aC(S)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте осуществления изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями Q^a;

где каждый Q^a, независимо, выбран из группы, включающей (a) дейтерий, циано, галоген и нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил и гетероциклил; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(O)SR^e, -C(NR^e)NR^fR^g, -C(S)R^e, -C(S)OR^e, -C(S)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(O)SR^e, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OC(S)R^e, -OC(S)OR^e, -OC(S)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^f, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(O)SR^f, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eC(S)R^h, -NR^eC(S)OR^f, -NR^eC(S)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h, независимо, представляет собой (i) водород или дейтерий; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₂ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил.

2. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы I:

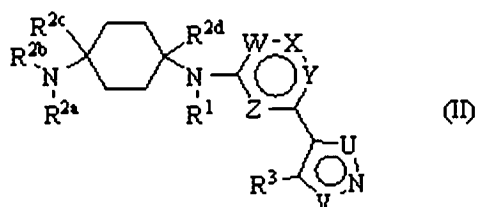


или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

3. Соединение по п.2, где R^2 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

4. Соединение по п.2, где R^2 представляет собой циклогексил, бицикло[2.2.1]гептил или бицикло[2.2.2]октил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

5. Соединение по любому из пп.2-4, имеющее структуру формулы II:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство;

где:

R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} и R^{2d} представляют собой (i) или (ii):

(i) R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аририл, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-O-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена, где алкилен,

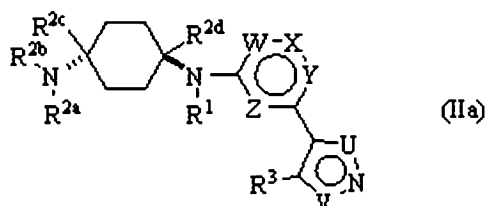
гетероалкилен, алкенилен и алкинилен, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q; или

(ii) R^{2a} и R^{2c} вместе с атомами C и N, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q;

R^{2b} представляет собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (c) - $C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(O)SR^{1a}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-C(S)R^{1a}$, $-C(S)OR^{1a}$, $-C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(O)SR^{1a}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(S)R^{1a}$, $-OC(S)OR^{1a}$, $-OC(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)SR^{1d}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(S)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(S)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; и

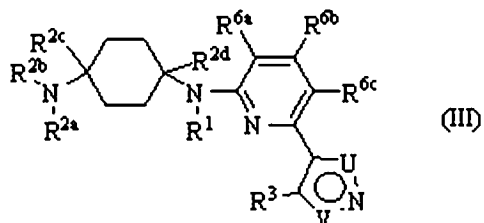
R^{2d} представляет собой (a) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

6. Соединение по п.5, имеющее структуру формулы IIa:



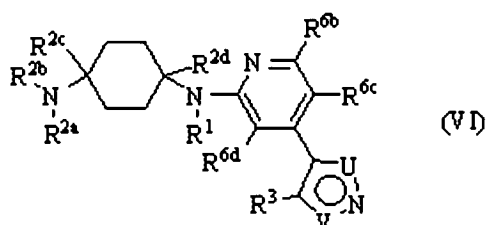
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

7. Соединение по п.5, имеющее структуру формулы III:



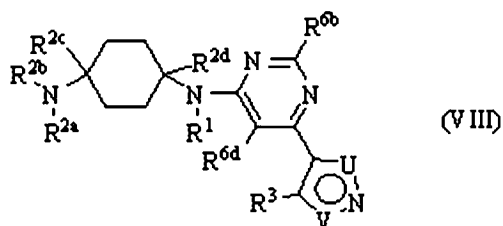
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6a} , R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

8. Соединение по п.5, имеющее структуру формулы VI:



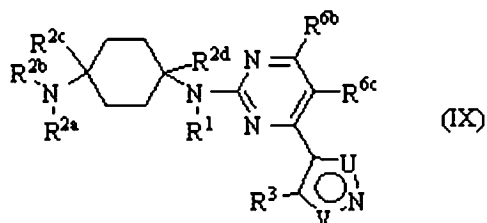
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b} , R^{6c} и R^{6d} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

9. Соединение по п.5, имеющее структуру формулы VIII:



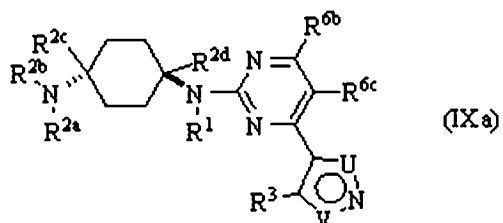
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b} и R^{6d} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

10. Соединение по п.5, имеющее структуру формулы IX:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

11. Соединение по п.10, имеющее структуру формулы IXa:



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

12. Соединение по п.10 или 11, где R^{6b} представляет собой водород, $-OR^{1a}$ или -

$\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$.

13. Соединение по п.12, где R^{6b} представляет собой водород, гидроксил или amino.

14. Соединение по любому из п.п.10-13, где R^{6c} представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

15. Соединение по п.14, где R^{6c} представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил.

16. Соединение по любому из п.п.5-15, где:

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аарил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (а) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аарил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-\text{O}-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена, где алкилен, гетероалкилен, алкенилен и алкинилен, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q.

17. Соединение по п.16, где R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, метоксиацетил, бутилкарбонил или (пиразолил)карбонил.

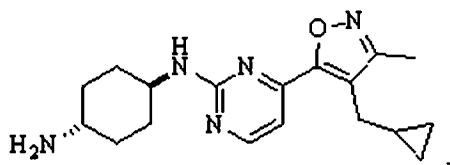
18. Соединение по п.16, где R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил.

19. Соединение по любому из п.п.16-18, где R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, метоксиацетил или (пиразолил)карбонил.

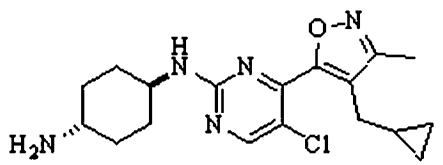
20. Соединение по п.19, где R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-

ил)метил, 2-метоксиацетил или (пиразол-4-ил)карбонил.

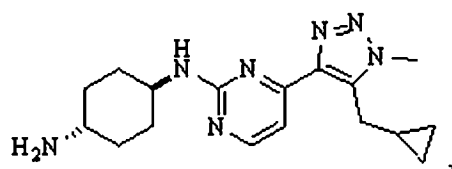
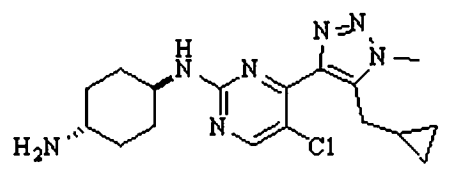
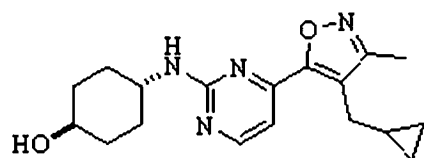
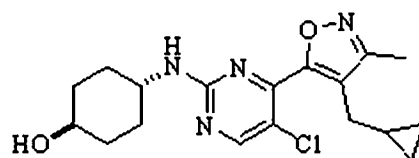
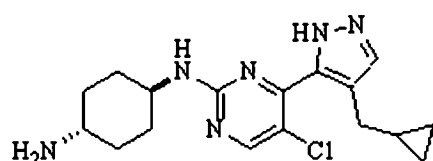
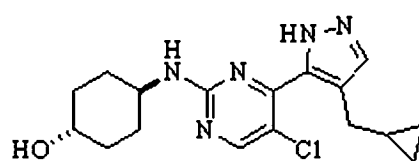
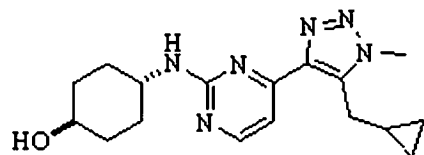
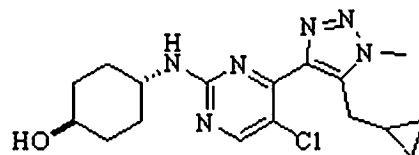
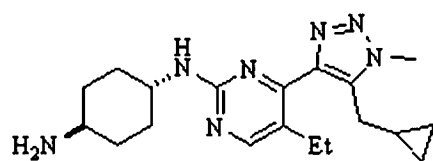
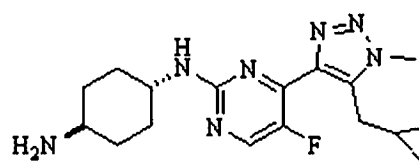
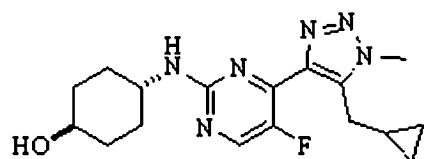
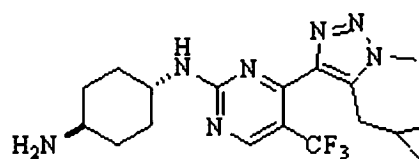
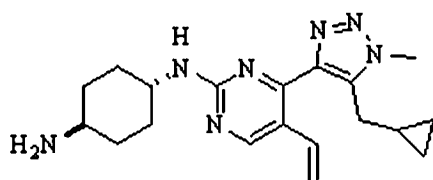
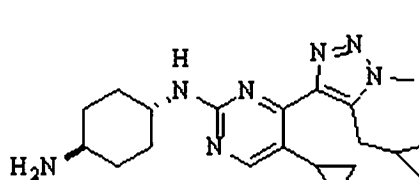
21. Соединение по любому из п.п.5-20, где R^{2c} представляет собой водород.
22. Соединение по любому из п.п.5-21, где R^{2d} представляет собой водород.
23. Соединение по любому из п.п.5-22, где R^{2c} и R^{2d} находятся в транс конфигурации в циклогексильном кольце.
24. Соединение по любому из п.п.5-20, где R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q.
25. Соединение по п.24, где R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена.
26. Соединение по любому из п.п.2-25, где R^1 представляет собой водород.
27. Соединение по любому из п.п.2-26, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.
28. Соединение по п.27, где R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, циклобутилметил или цикlopентилметил; каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.
29. Соединение по п.27, где R^3 представляет собой *трет*-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил.
30. Соединение по любому из п.п.2-29, где U представляет собой -O-.
31. Соединение по любому из п.п.2-30, где V представляет собой $=C(R^4)$ -.
32. Соединение по любому из п.п.2-29, где U представляет собой $=C(R^4)$ -.
33. Соединение по любому из п.п.2-29 и 32, где V представляет собой -O-.
34. Соединение по п.31 или 32, где R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил.
35. Соединение по п.34, где R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.
36. Соединение по любому из п.п.2-29, где U представляет собой =N-.
37. Соединение по любому из п.п.2-29 и 36, где V представляет собой $=N(R^5)$ -.
38. Соединение по п.37, где R^5 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил.
39. Соединение по п.37, где R^5 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.
40. Соединение по любому из п.п.2-29 и 36, где V представляет собой $=C(R^4)$ -.
41. Соединение:

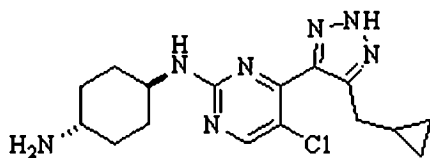


A1



A2

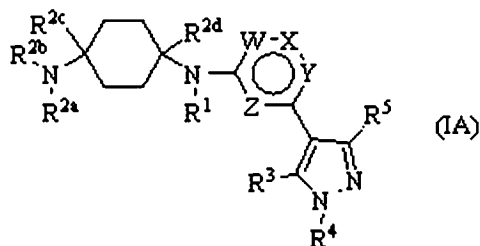
**B1****B2****C3****C4****C14****C15****C5****C6****C7****C8****C9****C10****C11****C12**



или **C13** ;

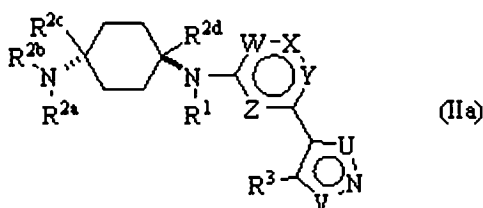
или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

42. Соединение по п.1, имеющее структуру формулы IA:



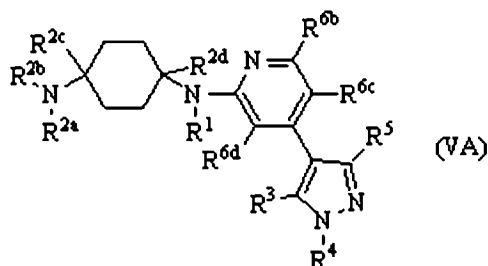
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

43. Соединение по п.42, имеющее структуру формулы IIa:



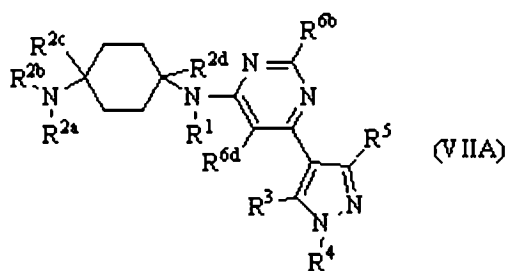
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6a}, R^{6b} и R^{6c}, каждый, независимо, представляют собой R⁶.

44. Соединение по п.42, имеющее структуру формулы VA:



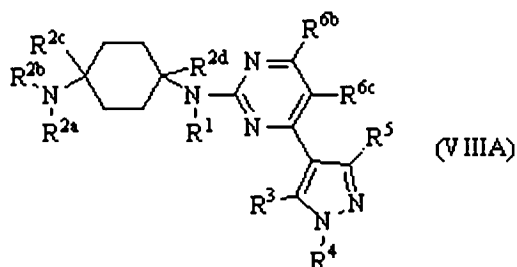
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b}, R^{6c} и R^{6d}, каждый, независимо, представляют собой R⁶.

45. Соединение по п.42, имеющее структуру формулы VIIa:



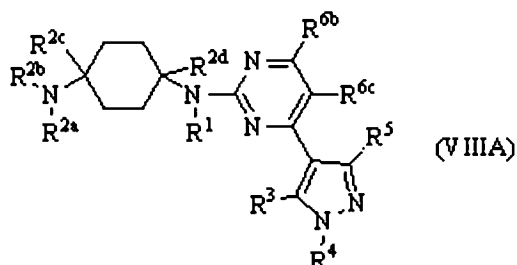
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b} и R^{6d} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

46. Соединение по п.42, имеющее структуру формулы VIIA:



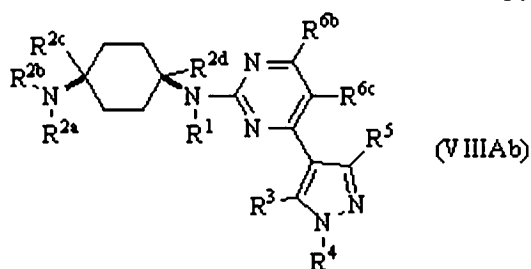
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^{6b} и R^{6c} , каждый, независимо, представляют собой R^6 .

47. Соединение по п.46, имеющее структуру формулы VIIAa:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

48. Соединение по п.46, имеющее структуру формулы VIIAb:



или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

49. Соединение по п.47 или 48, где R^{6b} представляет собой водород, $-OR^{1a}$ или -

$\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$.

50. Соединение по п.49, где R^{6b} представляет собой водород, гидроксил или amino.

51. Соединение по любому из п.п.47-50, где R^{6c} представляет собой водород, галоген или C_{1-6} алкил, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

52. Соединение по п.51, где R^{6c} представляет собой водород, фтор, хлор, метил или трифторметил.

53. Соединение по любому из п.п.42-52, где:

R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород или дейтерий; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аририл, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{SR}^{1a}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{SR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; и

R^{2c} и R^{2d} , каждый, независимо, представляют собой (a) водород, дейтерий или циано; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-12} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аририл, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q; или R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием $-\text{O}-$, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} алкинилена, где алкилен, гетероалкилен, алкенилен и алкинилен, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q.

54. Соединение по любому из п.п.42-53, где R^{2a} и R^{2b} , каждый, независимо, представляют собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{7-14} арил, C_{7-14} аририл или $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, или R^{2a} и R^{2b} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл; где алкил, алкинил, арил, аририл, гетероарил и гетероцикл, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q.

55. Соединение по п.54, где R^{2a} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, пентинил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, метоксиацетил, бутинилкарбонил или (пиразолил)карбонил.

56. Соединение по п.54, где R^{2a} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, пент-4-инил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, 2-метоксиацетил, бут-3-инилкарбонил или (пиразол-4-ил)карбонил.

57. Соединение по любому из п.п.42-56, где R^{2b} представляет собой водород, C_{1-6}

алкил, C_{7-14} арил, C_{7-14} арарил или $-C(O)R^{1a}$, где алкил, арил и арарил, каждый, необязательно замещены одним или несколькими заместителями Q.

58. Соединение по п.57, где R^{2b} представляет собой водород, метил, трифторэтил, метоксиэтил, фенил, бензил, (пиразолил)метил, (метилпиразолил)метил, (пиразолил)этил, (пиридилил)метил, метоксиацетил или (пиразолил)карбонил.

59. Соединение по п.57, где R^{2b} представляет собой водород, метил, 2,2,2-трифторэтил, 2-метоксиэтил, фенил, бензил, (пиразол-3-ил)метил, (пиразол-4-ил)метил, (1-метилпиразол-4-ил)метил, (3-метилпиразол-4-ил)метил, 1-(пиразол-4-ил)этил, (пиридин-3-ил)метил, 2-метоксиацетил или (пиразол-4-ил)карбонил.

60. Соединение по любому из п.п.42-59, где R^{2c} представляет собой водород.

61. Соединение по любому из п.п.42-60, где R^{2d} представляет собой водород.

62. Соединение по любому из п.п.42-53, где R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием C_{2-6} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями Q.

63. Соединение по п.62, где R^{2c} и R^{2d} связаны вместе с образованием метилена или эт-1,2-илена.

64. Соединение по любому из п.п.42-63, где R^1 представляет собой водород.

65. Соединение по любому из п.п.42-64, где R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q.

66. Соединение по п.65, где R^3 представляет собой бутилметил, циклопропилметил, циклобутилметил или цикlopентилметил; каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

67. Соединение по п.65, где R^3 представляет собой *трет*-бутилметил, циклопропилметил, 1-метилциклопропилметил, 1-гидрокси(циклопропилметил), циклобутилметил или цикlopентилметил.

68. Соединение по любому из п.п.42-67, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или гетероцикл, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

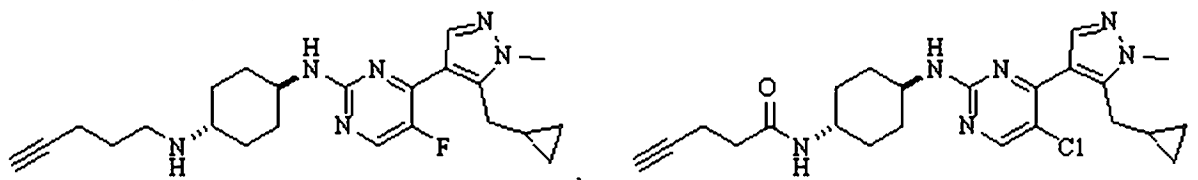
69. Соединение по п.68, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-12} циклоалкил или 4-7-членный гетероцикл, каждый из которых независимо и необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q.

70. Соединение по п.69, где R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетанил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил.

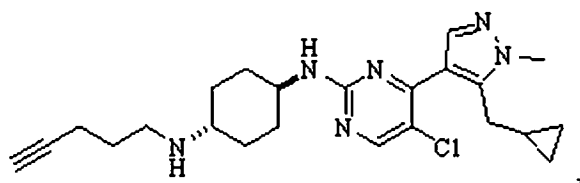
71. Соединение по п.69, где R^4 представляет собой метил, изопропил, цикlopентил, оксетан-3-ил, тетрагидрофур-3-ил, тетрагидропиран-4-ил или тетрагидропиран-3-ил.

72. Соединение по любому из п.п.42-71, где R^5 представляет собой водород.

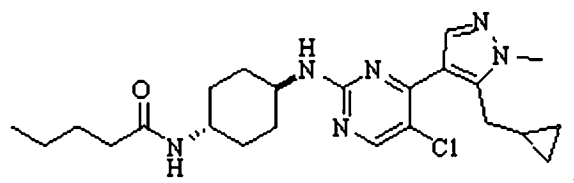
73. Соединение:



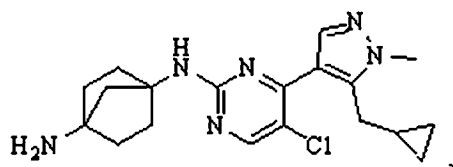
AA1



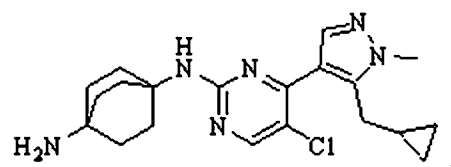
AA2



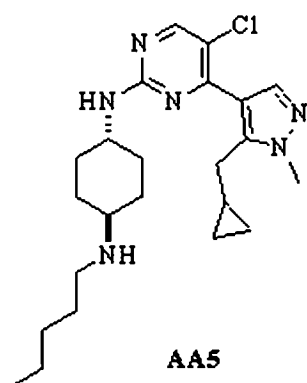
AA3



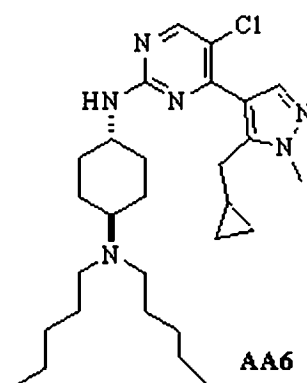
AA4



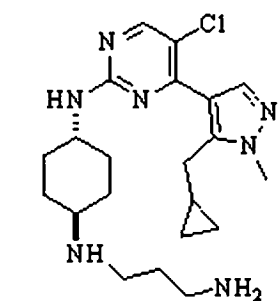
AB1



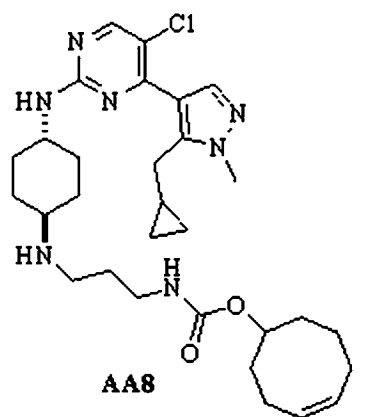
AB2



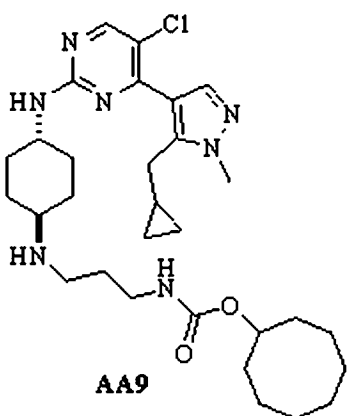
AA5



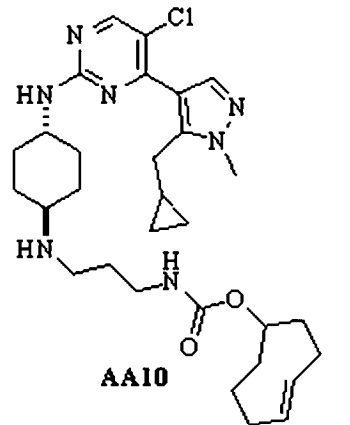
AA6



AA7

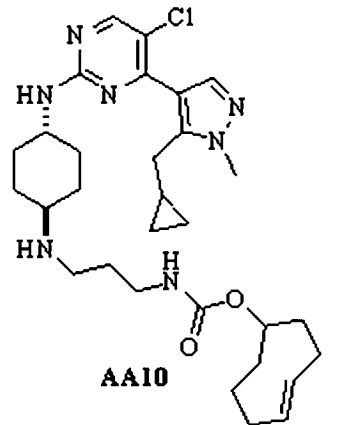
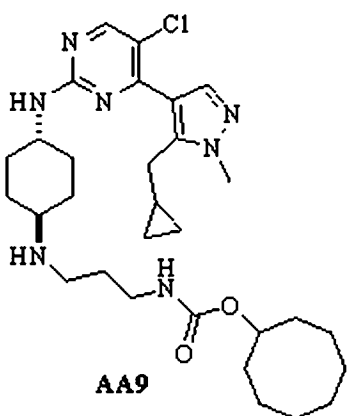


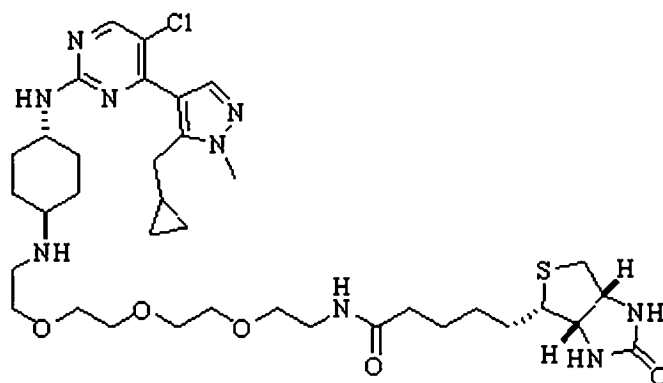
AA8



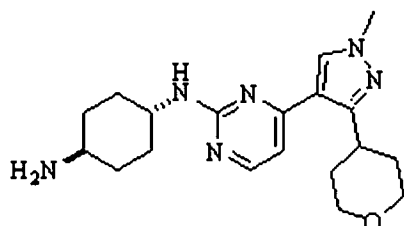
AA9

AA10



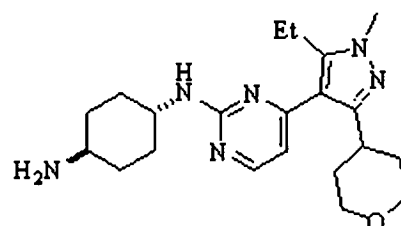


AA11



AA12

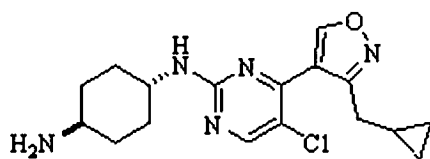
или



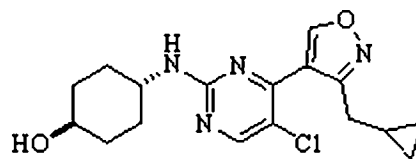
AA13

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

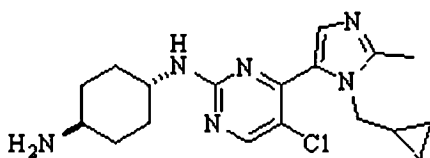
74. Соединение:



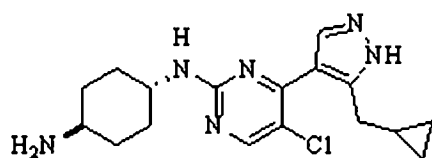
C1



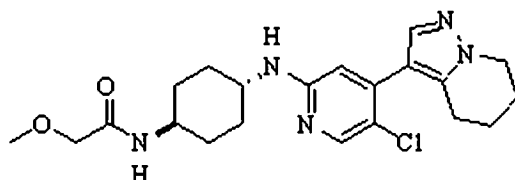
C2



C16



C17



C18

или

или его таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство.

75. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-74 или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, таутомер, смесь двух или более таутомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

76. Фармацевтическая композиция по п.75, где композиция представляет собой единичную лекарственную форму.

77. Фармацевтическая композиция по п.75 или 76, где композиция представляет собой пероральную, парентеральную или внутривенную лекарственную форму.

78. Фармацевтическая композиция по п.77, где пероральная лекарственная форма является таблеткой, капсулой или раствором.

79. Фармацевтическая композиция по любому из п.п.75-78, дополнительно содержащая второй терапевтический агент.

80. Способ лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов пролиферативного заболевания у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

81. Способ по п.80, где пролиферативным заболеванием является злокачественное новообразование.

82. Способ по п.81, где злокачественным новообразованием является рак мочевого пузыря, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, колоректальный рак, рак пищевода, глиома, мультиформная глиобластома, рак головы и шеи, лейкоз, острый миелогенный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, рак печени, рак легких, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, лимфома, меланома, миелома, нейробластома, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак простаты, рак почек, рак слюнной железы, саркома, остеосаркома, рак кожи, плоскоклеточная карцинома, рак желудка, рак яичек, рак щитовидной железы или рак матки.

83. Способ лечения, предупреждения или ослабления одного или нескольких симптомов синдрома приобретенного иммунодефицита (AIDS) у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

84. Способ лечения или предупреждения вирусной инфекции у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

85. Способ по п.84, где вирусной инфекцией является вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

86. Способ лечения, ослабления или предупреждения кожного воспаления, заболевания или состояния у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

87. Способ защиты субъекта от ультрафиолетового излучения, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

88. Способ увеличения пигментации кожи у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

89. Способ повышения уровня эумеланина у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

90. Способ лечения одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного казеинкиназой 1 (СК1) у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

91. Способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного киназой, ассоциированной с рецептором интерлейкина-1 (IRAK1), включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

92. Способ лечения у субъекта одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния, опосредованного циклин-зависимой киназой 9 (CDK9), включающий введение субъекту соединения по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композиции по любому из п.п.75-79.

93. Способ ингибирования активности СК1 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

94. Способ ингибирования активности IRAK1 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

95. Способ ингибирования активности CDK9 в клетке, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

96. Способ ингибирования роста клетки, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

97. Способ ингибирования репликации вируса в хозяине, включающий контактирование хозяина с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

98. Способ повышения уровня эумеланина в клетке кожи, включающий контактирование клетки с соединением по любому из п.п.1-74 или фармацевтической композицией по любому из п.п.75-79.

По доверенности

	B2						B1						A2						A1							
	Het		1		0.11		1		0.11		1		0.11		1		0.11		1		0.11		1		0.11	
			0.33		0.037		0.33		0.037		0.33		0.037		0.33		0.037		0.33		0.037		0.33		0.037	
МКМ																										
pCTD																										
MDM2																										
β-Катенин																										
p53																										
MYC																										
MCL-1																										
γH2AX																										
PP2Ac																										