(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202190806 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.18

(22) Дата подачи заявки
2019.10.30

(51) Int. Cl. ***C07D 471/04*** (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 6-АЗАБЕНЗИМИДАЗОЛА

(31) **62/753,339; 62/868,550**
(32) **2018.10.31; 2019.06.28**
(33) **US**
(86) **PCT/US2019/058932**
(87) **WO 2020/092621 2020.05.07**

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Балан Гаятри, Бартлетт Марк Дж., Чандрасекхар Джаяраман, Коделли Джулиан Э., Конуэй Джон Х., Косман Дженнифер Л., Калла Рао В., Касун Закари А., Ким Мусон, Ли Сын Х., Ло Дженнифер Р., Лойер-Дрю Дженнифер А., Митчелл Скотт А., Пэрри Тао Д., Филлипс Гэри Б., Сальво Патрик Дж., Сваминатан Сандарамурти, Ван Велдхёйзен Джошуа Дж., Ён Сот Ч., Заблоцки Джефф (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к определенным соединениям 6-азабензимидазола, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций. Описанные в настоящем документе соединения и композиции можно применять для лечения или предотвращения заболеваний, расстройств или инфекций, модифицируемых ингибиторами гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1), таких как ВГВ, ВИЧ, рак и/или гиперпролиферативное заболевание.

202190806 A1

202190806 A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ 6-АЗАБЕНЗИМИДАЗОЛА

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Эта заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке США № 62/753339, поданной 31 октября 2018 г., и предварительной заявке США № 62/868550, поданной 28 июня 2019 г., каждая из которых включена в настоящий документ полностью для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к определенным соединениям 6-азабензимидазола, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

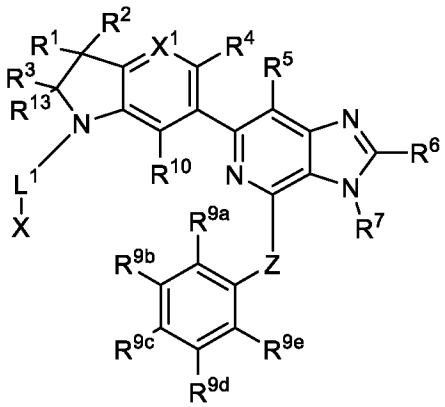
[0003] Иммуноонкология - это активно развивающаяся область исследований рака, в которой особо выделяются антитела-ингибиторы против рецепторов иммунных контрольных точек CTLA4, PD-1 и PD-L1. Целенаправленное нарушение этих контрольных путей освобождает иммунную клетку от ключевых регуляторных путей, что способствует усилению иммунного ответа против раковых клеток. Современные методы лечения с применением этих антител отличаются значительной или устойчивой реакцией на множество различных видов рака, но имеют низкую общую частоту ответа (<25%). Понимание и улучшение частоты ответа представляет собой грандиозную задачу, и комбинация блокады контрольных точек с другими агентами иммунной активации или клеточной терапией может дать толчок для расширения ответа у пациентов.

[0004] Гемопоэтическая предшественница киназы 1 (HPK1), киназа STE20 ser/thr из семейства киназ зародышевого центра, регулирует функцию различных иммунных популяций, включая Т-клетки, В-клетки и дендритные клетки (Hu et al., Gens Dev, 1996; Alzabin et al., J Immunol 2009). В Т-клетках HPK1 служит негативным регулятором передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) (Liou et al., Immunity 2000; Sauer et al., JBC 2001) путем фосфорилирования SLP76 по серину 376, что индуцирует ассоциацию SLP76 с 14 -3-3 белков и приводит к диссоциации сигнального комплекса (Di Bartolo et

al., JEM 2007). Кроме того, роль HPK1 в качестве негативного регулятора передачи сигналов TCR подтверждается тем, что мышиные Т-клетки с дефицитом HPK1 или мутантные Т-клетки, неактивные к киназе HPK1, имеют повышенную активацию ERK 1/2 и секрецию эффекторных цитокинов при активации TCR по сравнению с их аналогами дикого типа (Shui et al. др., Nat Immunol 2007; Hernandez et al., Cell Reports 2018). Соответственно, низкомолекулярный ингибитор HPK1 может обеспечить новый способ усиления противоопухолевого иммунитета, а также обеспечить способ увеличения ответа на блокаду рецепторов контрольной точки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, -CN, -OH, галоген или C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{3-7} моноциклического циклоалкила и указанного 4-6-членного моноциклического гетероциклила необязательно замещены одной группой R^{11} и каждый необязательно замещен 1-3

группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 совместно образуют = O;

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

v) $-NH_2$,

vi) -NH(C_{1-6} алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) -N(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ix) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галоген,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

f) 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

g) -OC(O)C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним -OH;

каждый из R^3 и R^{13} представляют собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

L^1 представляет собой циклобутен, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

X представляет собой -$NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) -C(O)C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галоген,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

f) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) -CN,

ii) галоген,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

vi) -COOH, или

vii) $-C(O)N(R^{22})_2$, где каждый R^{22} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

X^1 представляет собой N или CR^{17};

каждый из R^4, R^5, R^6, R^{10} и R^{17} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O-, $-C(R^8)_2-$ или $-NR^8-$;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) $-NH_2$,

v) $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-

3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vi) $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) $-P(O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, где каждый R^{23} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил,

x) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галоген,

c) C_{1-3} алкокси,

d) C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

e) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_{1-3} алкила, и

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ алкила, где R^{20} представляет собой H или C_{1-3} алкил,

xi) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xii) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, или

xvi) $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$ или $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$; и

каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из - CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из - CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0006] В одном аспекте настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

[0007] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат один или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0008] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности HPK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0009] В одном аспекте настоящего изобретения описаны способы лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью HPK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0010] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы увеличения активации Т-клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0011] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту

терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0012] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

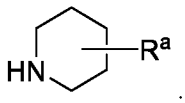
I. Определения

[0013] Следует понимать, что последующее описание следует рассматривать как пример заявленного объекта, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем документе, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

[0014] Если не приведено других определений, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники. Следует отметить, что в описании и в прилагаемой формуле изобретения существительное в единственном числе также относится и к существительному во множественном числе, если в контексте ясно не указано иначе. Так, например, ссылка на «соединение» включает множество таких соединений и ссылка на «анализ» включает ссылку на один или более анализов и их эквивалентов, известных специалистам в данной области техники, и так далее.

[0015] В настоящем описании следующие слова, фразы и символы, как правило, имеют значения, изложенные ниже, за исключением случаев, когда контекст, в котором они используются, указывает иное.

[0016] Черточка («-»), которая не находится между двумя буквами или символами, используется для обозначения точки присоединения заместителя. Например, $-CONH_2$ присоединен через атом углерода. Черточка перед или в конце химической группы приведена в целях удобства; химические группы могут быть изображены с одной или несколькими черточками или без них, не теряя своего обычного значения. Волнистая линия, проведенная через линию в структуре, указывает точку присоединения группы. Если это не требуется химически или структурно, порядок, в котором химическая группа написана или названа, не указывает или не подразумевает определенную направленность. Сплошная линия, выходящая из центра кольца, указывает, что место присоединения заместителя в кольце может быть у любого атома кольца. Например, R^a в приведенной ниже структуре может быть присоединен к любому из пяти атомов углерода в кольце или R^a может заменять водород, присоединенный к атому азота в кольце:



[0017] Префикс «C_{u-v}» указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, «C_{1-6}алкил» означает, что алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Аналогичным образом, термин «x-y-членные» кольца, где x и y представляют собой числовые диапазоны, такие как «3-12-членный гетероциклил», относится к кольцу, содержащему x-y-атомов (например, 3-12), из которых до 80% могут представлять собой гетероатомы, такие как N, O, S, P, а остальные атомы представляют собой углерод.

[0018] Кроме того, могут использоваться или не использоваться некоторые обычно используемые альтернативные химические названия. Например, двухвалентная группа, такая как двухвалентная «алкильная» группа, двухвалентная «арильная» группа и т. д., может также называться как «алкиленовая» группа или «алкиленильная» группа, или алкилильная группа, «ариленовая» группа или «ариленильная» группа, или арилильная группа, соответственно.

[0019] «Соединение, описанное в настоящем документе», или «соединение

согласно настоящему изобретения», или «соединение, представленное в настоящем документе», или «соединение, описанное в настоящем документе» относится к соединениям формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc. Также включены конкретные соединения примеров с 1 по 297.

[0020] Ссылка на «примерное» значение или параметр в настоящем документе включает (и описывает) варианты реализации, которые направлены на указанное значение или параметр как таковые. Согласно некоторым вариантам реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 10%. Согласно другим вариантам реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 5%. Согласно некоторым другим вариантам реализации термин «примерно» включает указанное количество ± 1%. Кроме того, термин «примерно X» включает описание «X».

[0021] «Алкил» относится к неразветвленной или разветвленной насыщенной углеводородной цепи. В настоящем документе алкил содержит от 1 до 20 атомов углерода (*т.е.,* C_{1-20} алкил), от 1 до 8 атомов углерода (*т.е.,* C_{1-8} алкил), от 1 до 6 атомов углерода (*т.е.,* C_{1-6} алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (*т.е.,* C_{1-4} алкил). Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, 2-пентил, изопентил, неопентил, гексил, 2-гексил, 3-гексил и 3-метилпентил. Когда алкильный остаток, содержащий определенное количество атомов углерода, назван с помощью химического названия или идентифицирован с помощью молекулярной формулы, все позиционные изомеры, имеющие такое количество атомов углерода, могут быть включены; таким образом, например, «бутил» включает н-бутил (т.е. $-(CH_2)_3CH_3$), втор-бутил (т.е. $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), изобутил (т.е. $-CH_2CH(CH_3)_2$) и трет-бутил (т.е. $-C(CH_3)_3$); и «пропил» включает н-пропил (т.е. $-(CH_2)_2CH_3$) и изопропил (т.е. $-CH(CH_3)_2$).

[0022] «Алкенил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C_{2-20} алкенил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкенил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкенил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкенил). Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, бутадиенил (включая 1,2-бутадиенил и 1,3-бутадиенил).

[0023] «Алкинил» относится к алифатической группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и содержащей от 2 до 20 атомов углерода (т.е., C_{2-20} алкинил), от 2 до 8 атомов углерода (т.е., C_{2-8} алкинил), от 2 до 6 атомов углерода (т.е., C_{2-6} алкинил) или от 2 до 4 атомов углерода (т.е., C_{2-4} алкинил). Термин «алкинил» также включает группы, которые имеют одну тройную связь и одну двойную связь.

[0024] «Алкокси» относится к группе «алкил-О-». Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, втор-бутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. «Галогеналкокси» относится к алкоксигруппе, как определено выше, где один или несколько атомов водорода заменены галогеном.

[0025] «Ацил» относится к группе -C(=O)R, где R представляет собой водород, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероалкил или гетероарил; каждый из которых может быть необязательно замещен, как определено в настоящем документе. Примеры ацила включают формил, ацетил, циклогексилкарбонил, циклогексилметилкарбонил и бензоил.

[0026] «Амидо» относится как к группе «С-амидо», которая относится к группе -$C(=O)NR^yR^z$, так и группе «N-амидо», которая относится к группе -$NR^yC(=O)R^z$, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, галогеналкила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

[0027] «Амино» относится к группе -NR^yR^z, где R^y и R^z независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, галогеналкила, арила, гетероарила, циклоалкила или гетероциклила; каждый из которых может быть необязательно замещен.

[0028] «Арил» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклический) или множество колец (например, бициклический или трициклический), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Арил, однако, не охватывает или не перекрывается каким-либо образом с гетероарилом,

определенным ниже. Если одна или несколько арильных групп конденсированы с гетероарильным кольцом, полученная кольцевая система представляет собой гетероарил.

[0029] «Циано» или «карбонитрил» относится к группе -CN.

[0030] «Циклоалкил» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или множество колец, включая конденсированные, мостиковые и спиро-кольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (то есть, циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В настоящем документе циклоалкил содержит от 3 до 20 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{3-20} циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{3-12} циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{3-10} циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{3-8} циклоалкил), или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (*т.е.*, C_{3-6} циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

[0031] «Мостиковый» относится к слиянию кольца, в котором несмежные атомы в кольце соединены двухвалентным заместителем, таким как алкиленильная группа, алкиленильная группа, содержащая один или два гетероатома, или один гетероатом. Хинуклидинил и адмантанил являются примерами мостиковых кольцевых систем.

[0032] Термин «конденсированный» относится к кольцу, которое связано с соседним кольцом.

[0033] «Спиро» относится к заместителю в кольце, который соединен двумя связями у одного и того же атома углерода. Примеры спиро-групп включают 1,1-диэтилциклопентан, диметил-диоксолан и 4-бензил-4-метилпиперидин, где циклопентан и пиперидин, соответственно, являются спирозаместителями.

[0034] «Галоген» или «гало» включает фтор, хлор, бром и йод. «Галогеналкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, как определено выше, где один или более атомов водорода заменены галогеном. Например, когда остаток замещен более чем одним галогеном, его можно назвать, используя префикс, соответствующий количеству присоединенных фрагментов галогена. Дигалогеналкил и тригалогеналкил относятся к алкилу, замещенному двумя («ди») или тремя («три») галогеновыми группами, которые могут быть, но не обязательно, одним и тем же

галогеном. Примеры галогеналкила включают дифторметил (-CHF_2) и трифторметил -(-CF_3).

[0035] «Гетероарил» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, множество колец или множество конденсированных колец с одним или более гетероатомами кольца, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе гетероарил содержит от 1 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{1-20} гетероарил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-12} гетероарил), или от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-8} гетероарил); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиразолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0036] «Гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к неароматической циклической алкильной группе с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В настоящем документе термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к кольцам, которые являются насыщенными или частично насыщенными, если не указано иначе, например, согласно некоторым вариантам реализации «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» относится к кольцам, которые частично насыщены, где указано. Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» включает гетероциклоалкенильные группы (то есть, гетероциклильную группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). Гетероциклил может представлять собой одно кольцо или множество колец, где множество колец могут быть конденсированы, соединены мостиком или спиро соединением. В настоящем документе гетероциклил содержит от 2 до 20 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-20} гетероциклил), от 2 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-12} гетероциклил), от 2 до 10 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-10} гетероциклил), от 2 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{2-8} гетероциклил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-12} гетероциклил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-8} гетероциклил), или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т.е., C_{3-6} гетероциклил); содержит от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце,

от 1 до 2 гетероатомов в кольце или один гетероатом в кольце, независимо выбранный из азота, серы или кислорода. Примеры гетероциклильных групп включают пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксетанил, диоксоланил, азетидинил и морфолинил. В настоящем документе термин «мостиковый гетероциклил» относится к четырех-десятичленному циклическому фрагменту, соединенному с двумя несмежными атомами гетероциклила с одним или более (например, 1 или 2) четырех-десятичленными циклическими фрагментами, содержащими по меньшей мере один гетероатом, где каждый гетероатом независимо выбран из азота, кислорода и серы. В настоящем документе термин «мостиковый гетероциклил» включает бициклические и трициклические кольцевые системы. Также, в настоящем документе, термин «спирогетероциклил» относится к кольцевой системе, в которой трех-десятичленный гетероциклил содержит одно или более дополнительных колец, причем одно или более дополнительных колец представляют собой трех-десятичленный циклоалкил или трех-десятичленный гетероциклил, где один атом одного или более дополнительных колец также является атомом трех-десятичленного гетероциклила. Примеры спирогетероциклила включают бициклические и трициклические кольцевые системы, такие как 2-окса-7-азаспиро[3.5]нонанил, 2-окса-6-азаспиро[3.4]октанил и 6-окса-1-азаспиро[3.3]гептанил. В настоящем документе термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо. В некоторых вариантах реализации гетероциклил замещен оксогруппой.

[0037] «Гидрокси» или «гидроксил» относится к группе -OH.

[0038] «Оксо» относится к группе (=O) или (O).

[0039] «Сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R^c$, где R^c представляет собой алкил, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, гетероарил или арил. Примеры сульфонила представляют собой метилсульфонил, этилсульфонил, фенилсульфонил и толуолсульфонил.

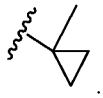
[0040] Когда графическое представление группы заканчивается атомом азота с одной связью, эта группа представляет собой группу -NH, если не указано иное. Аналогичным образом, если не указано иное, атом(ы) водорода подразумевается и считается присутствующим там, где это необходимо, с учетом знаний специалиста в данной области для достижения полной валентности или обеспечения стабильности.

[0041] Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что описанное впоследствии событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство произошло, и случаи, в которых это не происходит. Кроме того, термин «необязательно замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе могут быть заменены или могут быть не заменены другой группой, отличной от водорода.

[0042] Термин «замещенный» означает, что любой один или более атомов водорода на обозначенном атоме или группе заменены одним или более заместителями, отличными от водорода, при условии, что нормальная валентность указанного атома не будет превышена. Один или более заместителей включают, но не ограничиваются ими, алкил, алкенил, алкинил, алкокси, ацил, амино, амидо, амидино, арил, азидо, карбамоил, карбоксил, карбоксиловый эфир, циано, гуанидино, галоген, галогеналкил, гетероалкил, гетероарил, гетероциклил, гидрокси, гидразино, имино, оксо, нитро, алкилсульфинил, сульфоновую кислоту, алкилсульфонил, тиоцианат, тиол, тион или их комбинации. Полимеры или подобные неопределенные структуры, полученные путем определения заместителей с дополнительными заместителями, добавленными до бесконечности (например, замещенный арил, содержащий замещенный алкил, который сам замещен замещенной арильной группой, которая далее замещена замещенной гетероалкильной группой и т. д.) не включены в настоящий документ. Если не указано иное, максимальное количество последовательных замещений в соединениях, описанных в настоящем документе, равно трем. Например, последовательные замещения замещенных арильных групп двумя другими замещенными арильными группами ограничены до ((замещенный арил)замещенный арил)замещенный арилом. Аналогично, приведенные выше определения не включают недопустимые варианты замещения (например, метил, замещенный 5 фторами или гетероарильные группы, имеющие два смежных атома кислорода в кольце). Такие недопустимые варианты замещения хорошо известны специалисту в данной области техники. При использовании для модификации химической группы термин «замещенный» может описывать другие химические группы, определенные в настоящем документе. Например, термин «замещенный арил» включает, но не ограничивается ими, «алкиларил». Если не указано иное, когда группа описывается как необязательно замещенная, любые заместители группы сами по себе являются незамещенными.

[0043] Согласно некоторым вариантам реализации термин «замещенный алкил» относится к алкильной группе, содержащей один или более заместителей, включая гидроксил, галоген, амино, алкокси, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. Согласно дополнительным вариантам реализации «замещенный циклоалкил» относится к циклоалкильной группе, содержащей один или более заместителей, включая алкил, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, арил, гетероарил, амино, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный гетероциклил» относится к гетероциклильной группе, содержащей один или более заместителей, включая алкил, амино, галогеналкил, гетероциклил, циклоалкил, арил, гетероарил, алкокси, галоген, оксо и гидроксил; «замещенный арил» относится к арильной группе, содержащей один или более заместителей, включая галоген, алкил, амино, галогеналкил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано; «замещенный гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей один или более заместителей, включая галоген, амино, алкил, галогеналкил, гетероциклил, гетероарил, алкокси и циано, и «замещенный сульфонил» относится к группе $-S(O)_2R$, в которой R замещен одним или более заместителями, включая алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил. Согласно другим вариантам реализации один или более заместителей могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, гидроксилом, алкокси, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является замещенным. Согласно другим вариантам реализации заместители могут быть дополнительно замещены галогеном, алкилом, галогеналкилом, алкокси, гидроксилом, циклоалкилом, гетероциклилом, арилом или гетероарилом, каждый из которых является незамещенным.

[0044] В некоторых вариантах реализации замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклил, замещенный арил и/или замещенный гетероарил включает циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил, который имеет заместитель на кольцевом атоме, через который указанный циклоалкил, гетероциклил, арил и/или гетероарил присоединены к остальной части соединения. Например, в приведенном ниже фрагменте циклопропил замещен метильной группой:



[0045] Соединения согласно вариантам реализации, описанным в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более

асимметрических центров, что, тем самым, делает возможным образование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (*R*)- или (*S*)- или (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что в настоящее описание включены все указанные возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов, например, путем хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), например, путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если конкретно не указано иное, подразумевается, что соединения включают E- и Z-геометрические изомеры. Кроме того, подразумевается, что включены и все таутомерные формы. Если соединения представлены в их хиральной форме, подразумевается, что вариант реализации охватывает, но не ограничивается ими, конкретную диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму. Если хиральность не указана, но присутствует, подразумевается, что вариант реализации направлен на конкретную диастереомерно или энантиомерно обогащенную форму; или рацемическую или скалемическую смесь таких соединений. Используемый в настоящем документе термин «скалемическая смесь» означает смесь стереоизомеров в соотношении, отличном от 1:1.

[0046] Используемый в настоящем документе термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, связанных одними и теми же связями, но имеющих разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее описание охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовместимыми зеркальными отражениями друг друга.

[0047] «Энантиомеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые не могут накладываться друг на друга в зеркальном отображении. Смесь пары энантиомеров 1:1 представляет собой «рацемическую» смесь. Смесь энантиомеров в соотношении, отличном от 1:1, является «скалемической» смесью.

[0048] Термин «диастереоизомеры» относится к стереоизомерам, которые имеют по меньшей мере два асимметрических атома, но которые не являются зеркальными отражениями друг друга.

[0049] «Таутомер» относится к молекуле, полученной путем переноса протона на другой атом той же молекулы. Настоящее описание включает таутомеры любых соединений, представленных в данном документе.

[0050] Некоторые из соединений согласно настоящему изобретению существуют в виде таутомерных изомеров. Таутомерные изомеры находятся в равновесии друг с другом. Например, амидсодержащие соединения могут находиться в равновесии с таутомерами имидокислоты. Независимо от того, какой таутомер показан и независимо от природы равновесия между таутомерами, специалистам в данной области техники понятно, что они включают как амидные, так и таутомеры имидокислоты. Таким образом, амидсодержащие соединения понимаются как включающие их имидокислотные таутомеры. Аналогичным образом, подразумевают, что соединения, содержащие имидокислоту, включают их амидные таутомеры.

[0051] «Сольват» образуется путем взаимодействия растворителя и соединения. Также предложены сольваты солей соединений, описанных в настоящем документе. Также предложены гидраты соединений, описанных в настоящем документе.

[0052] Любая формула или структура, приведенная в настоящем документе, также предназначена для обозначения немеченых форм и изотопно-меченых форм соединений. Изотопно-меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, приведенными в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно описанию, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как, но не ограничиваясь ими, ^{2}H (дейтерий, D), ^{3}H (тритий), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl и ^{125}I. Различные изотопно-меченые соединения по настоящему описанию, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C и ^{14}C. Такие изотопно-меченые соединения могут быть полезны в метаболических исследованиях, исследованиях кинетики реакции, методах обнаружения или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная

эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы распределения ткани или субстрата, или при радиоактивном лечении пациентов.

[0053] Настоящее изобретение также включает соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, в котором от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, заменены дейтерием, где n - количество атомов водорода в молекуле. Такие соединения проявляют повышенную устойчивость к метаболизму и, таким образом, полезны для увеличения периода полувыведения любого соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc при введении млекопитающему, особенно человеку. См., например, Foster, «Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism», Trends Pharmacol.Sci.5(12):524-527 (1984). Такие соединения синтезируют с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, путем использования исходных веществ, в которых один или более атомов водорода заменены дейтерием.

[0054] Меченные дейтерием или замещенные дейтерием терапевтические соединения по настоящему изобретению могут обладать улучшенными свойствами метаболизма и фармакокинетика лекарственного средства (DMPK), связанными с всасыванием, распределением, метаболизмом и выведением (ADME). Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, может приводить к определенным терапевтическим преимуществам, связанным с большей метаболической стабильностью, например, увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, сниженными требованиями к дозировке и/или улучшением терапевтического индекса. ^{18}F-меченное соединение может быть полезно для исследований ПЭТ или ОФЭКТ. Изотопно-меченые соединения настоящего описания и их пролекарства, в целом, могут быть получены путем проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и препаратах, описанных ниже, путем замены легко доступным изотопно-меченым реагентом неизотопно-меченого реагента. Следует понимать, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединении формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc.

[0055] Концентрация такого более тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может быть определена с помощью фактора изотопного обогащения. В соединениях настоящего описания любой атом, специально не обозначенный как конкретный изотоп, представляет

собой любой стабильный изотоп указанного атома. Если не указано иное, когда положение специально обозначено как «H» или «водород», считается, что положение содержит водород с изотопным составом природного изотопа. Соответственно, в соединениях настоящего описания любой атом, специально обозначенный как дейтерий (D), предназначен для обозначения дейтерия.

[0056] Во многих случаях соединения настоящего описания способны образовывать кислотные и/или основные соли в силу присутствия амино и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

[0057] Термин «фармацевтически приемлемая соль» заданного соединения относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства заданного соединения и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, только в качестве примера, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, такие как алкиламины, диалкиламины, триалкиламины, замещенные алкиламины, ди(замещенный алкил) амины, три(замещенный алкил) амины, алкениламины, диалкениламины, триалкениламины, замещенные алкениламины, ди(замещенный алкенил) амины, три(замещенный алкенил) амины, моно-, ди- и три- циклоалкиламины или смешанные амины, и т. д. Конкретные примеры подходящих аминов включают, только в качестве примера, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, пиперазин, пиперидин, морфолин, N-этилпиперидин и тому подобное.

[0058] Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть получены из неорганических и органических кислот. Соли, полученные из неорганических кислот, включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Соли, полученные из органических кислот, включают уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, малеиновую кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту,

миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное.

[0059] В настоящем документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» включает любые и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, изотонические и абсорбирующие агенты задержки и тому подобное. Использование таких сред и агентов для фармацевтически активных веществ хорошо известно в данной области техники. Любые обычные среды или агенты могут применяться в терапевтических композициях, за исключением тех случаев, когда они несовместимы с активным ингредиентом. Дополнительные активные ингредиенты также могут быть включены в композиции.

[0060] «Лечение» или «лечить» представляет собой подход для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты могут включать одно или более из следующих: a) ингибирование заболевания или состояния (например, уменьшение одного или нескольких симптомов, вызванных заболеванием или состоянием, и/или уменьшение степени заболевания или состояния); b) замедление или остановку развития одного или нескольких клинических симптомов, связанных с заболеванием или состоянием (например, стабилизация заболевания или состояния, предотвращение или замедление ухудшения или прогрессирования заболевания или состояния и/или предотвращение или замедление распространения (например, метастаз) заболевания или состояния); и/или c) облегчение заболевания, то есть вызывание регрессии клинических симптомов (например, улучшение состояния болезни, обеспечение частичной или полной ремиссии заболевания или состояния, повышение эффекта другого лекарственного средства, задержка прогрессирования заболевания, повышение качества жизни и/или продление срока выживаемости).

[0061] «Предотвращение» или «предотвращать» означает любое лечение заболевания или состояния, которое не позволяет клиническим симптомам заболевания или состояния развиться. Соединения можно, согласно некоторым вариантам реализации, вводить субъекту (включая человека), который подвергается риску или имеет семейную историю заболевания или состояния.

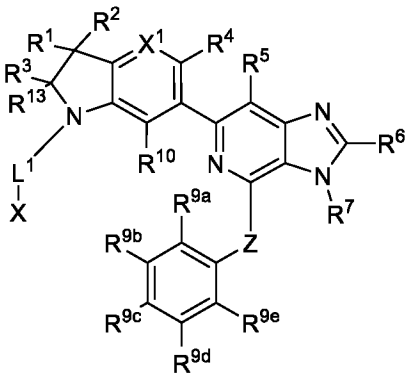
[0062] «Субъект» относится к животному, такому как млекопитающее (включая человека), которое было или будет объектом лечения, наблюдения или эксперимента. Способы, описанные в настоящем документе, могут быть полезны для лечения человека и/или в ветеринарных применениях. Согласно некоторым вариантам реализации субъект является млекопитающим. Согласно одному из вариантов реализации субъект является человеком.

[0063] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемые соли, изомера или их смеси означает количество, достаточное для проведения лечения при введении субъекту для обеспечения терапевтического эффекта, такого как улучшение симптомов или замедление прогрессирования заболевания. Например, терапевтически эффективное количество может представлять собой количество, достаточное для уменьшения симптома заболевания или состояния, реагирующего на ингибирование активности гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1). Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от субъекта и заболевания или состояния, подлежащего лечению, веса и возраста субъекта, тяжести заболевания или состояния и способа введения, и может быть легко определено одним или обычным специалистом в данной области техники.

[0064] Термин «ингибирование» указывает на уменьшение базовой линии биологической активности или процесса. «Ингибирование активности HPK1» или его варианты относится к снижению активности HPK1 в качестве прямого или косвенного ответа на присутствие соединения согласно настоящему изобретению относительно активности HPK1 в отсутствие соединения согласно настоящему изобретению. «Ингибирование HPK1» относится к снижению активности HPK1 в качестве прямого или косвенного ответа на присутствие соединения, описанного в настоящем документе, относительно активности HPK1 в отсутствие описанного в настоящем документе соединения. Согласно некоторым вариантам реализации ингибирование активности HPK1 можно сравнить с одним и тем же субъектом перед лечением или с другими субъектами, не получающими лечение.

II. Соединения

[0065] В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу I:



Формула I

или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, -CN, -OH, галоген или C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{3-7} моноциклического циклоалкила и указанного 4-6-членного моноциклического гетероциклила необязательно замещены одной группой R^{11} и каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 совместно образуют = O;

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического

циклоалкила, или

ix) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галоген,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

f) 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

g) -OC(O)C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним -OH;

каждый из R^3 и R^{13} представляют собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

L^1 представляет собой циклобутен, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) -C(O)C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3

группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галоген,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

f) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) -CN,

ii) галоген,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

vi) -COOH, или

vii) -C(O)N(R^{22})$_2$, где каждый R^{22} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

X^1 представляет собой N или CR^{17};

каждый из R^4, R^5, R^6, R^{10} и R^{17} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O-, -C(R^8)$_2$- или -NR^8-;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) -NH_2,

v) -NH(C_{1-6} алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vi) -N(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) -P(O)(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ алкил,

ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, где каждый R^{23} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил,

x) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галоген,

c) C_{1-3} алкокси,

d) C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

e) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_{1-3} алкила, и

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ алкила, где R^{20} представляет собой H или C_{1-3} алкил,

xi) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xii) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, или

xvi) $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$ или $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$; и

каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

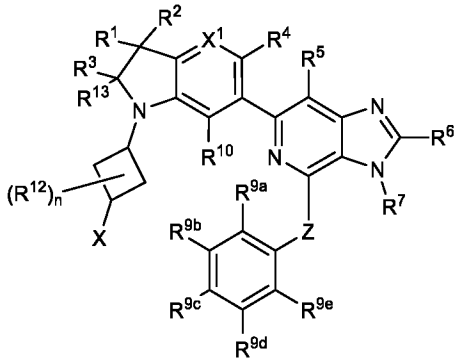
ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из - CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из - CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0066] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I представляет собой соединение формулы II,



Формула II,

или его фармацевтически приемлемую соль,

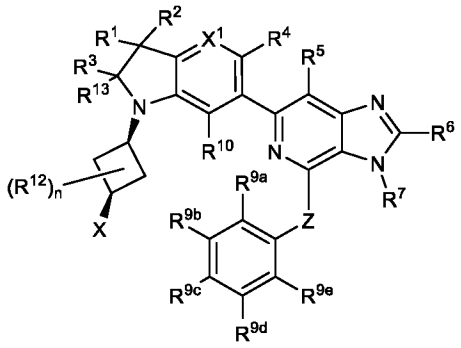
где

каждый R^{12} независимо представляет собой -OH, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; и

n представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4;

и оставшиеся переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

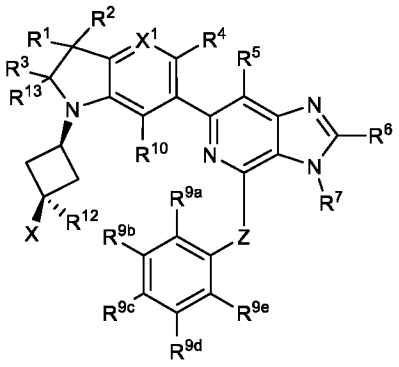
[0067] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I или II представляет собой соединение формулы IIa,



Формула (IIa)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0068] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II или IIa представляет собой соединение формулы IIb:



Формула (IIb)

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0069] **[0068]** В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или их фармацевтически приемлемых солях L^1 представляет собой циклобутен, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5 или 6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или их фармацевтически приемлемых солях L^1 представляет собой циклобутилен. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или их фармацевтически приемлемых солях L^1 представляет собой циклобутилен, замещенный одной C_{1-3} алкильной группой. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I или их фармацевтически

приемлемых солях L^1 представляет собой циклобутилен, замещенный одной метильной группой.

[0070] В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{12} представляет собой OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{12} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{12} представляет собой C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{12} представляет собой метил.

[0071] В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 0, 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 0 или 1. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 0. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 1. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 2. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II или IIa или их фармацевтически приемлемых солях n равно 4.

[0072] В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях n равно 1 и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях n равно 1 и R^{12} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях n равно 1 и R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил. В

некоторых вариантах реализации соединения формулы II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях n равно 1 и R^{12} представляет собой метил.

[0073] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4 представляет собой фтор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4 представляет собой C_{1-3} алкокси.

[0074] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^5 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^5 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^5 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^5 представляет собой C_{1-3} алкокси.

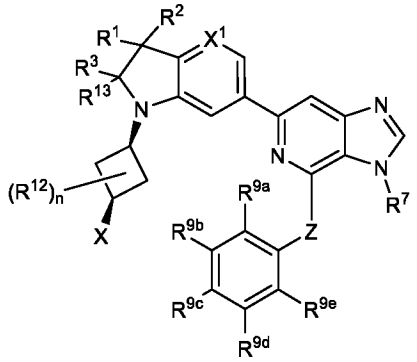
[0075] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^6 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^6 представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^6 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^6 представляет собой C_{1-3} алкокси.

[0076] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{10} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{10} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации

соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{10} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^{10} представляет собой C_{1-3} алкокси.

[0077] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или IIb или их фармацевтически приемлемых солях R^4, R^5, R^6 и R^{10} представляют собой H.

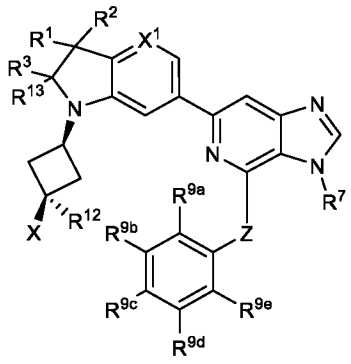
[0078] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II или IIa представляет собой соединение формулы III,



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

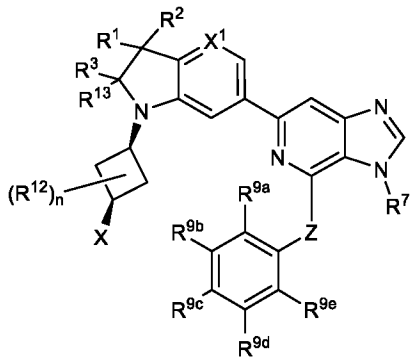
[0079] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb или III представляет собой соединение формулы IIIa:



Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0080] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II или IIa представляет собой соединение формулы III,



Формула III

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

каждый из R^3 и R^{13} представляют собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

n представляет собой 0 или 1;

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

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) -C(O)C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

g) -OH,

h) галогена и

i) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

X^1 представляет собой N или CH;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O- или NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо

выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

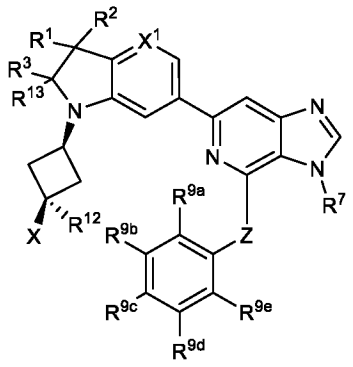
каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0081] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb или III представляет собой соединение формулы IIIa:



Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо

выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

каждый из R^3 и R^{13} представляют собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

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

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный

бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

X^1 представляет собой N или CH;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O- или NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0082] **[0069]** В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^3 и R^{13} совместно образуют =O. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях каждый из R^3 и R^{13} представляет собой H.

[0083] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях X^1 представляет собой CR^{17}.

[0084] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^{17} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^{17} представляет собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^{17} представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^{17} представляет собой C_{1-3} алкокси.

[0085] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях X^1 представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях X^1 представляет собой N.

[0086] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях Z представляет собой $-NR^8-$. В некоторых

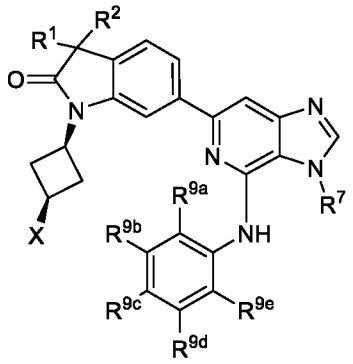
вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях Z представляет собой -C(R^8)$_2$-.

[0087] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^8 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^8 представляет собой C_{1-3} алкил.

[0088] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях Z представляет собой -NH-. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях Z представляет собой -CH_2-. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях Z представляет собой -O-.

[0089] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^4, R^5, R^6, R^{10} и R^{17} представляют собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^4, R^5, R^6 и R^{10} представляют собой H, X^1 представляет собой CH; и Z представляет собой NH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa или их фармацевтически приемлемых солях R^4, R^5, R^6 и R^{10} представляют собой H, X^1 представляет собой N; и Z представляет собой NH.

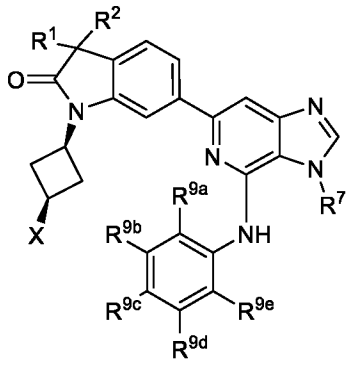
[0090] [0070] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa или III представляет собой соединение формулы IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0091] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa или III представляет собой соединение формулы IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7}

моноциклического циклоалкила, или

v) -C(O)R^{21};

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

X представляет собой -$NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) -C(O)C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3

группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо

выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

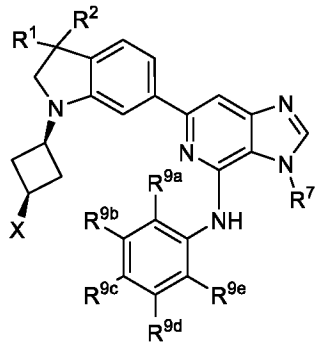
каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

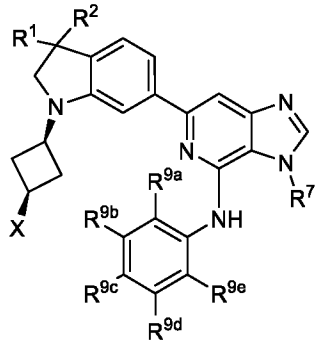
[0092] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa или III представляет собой соединение формулы IVa:



формула IVa

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0093] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa или III представляет собой соединение формулы IVa:



формула IVa

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-}

$_3$ алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -$C(O)N(R^{19})_2$;

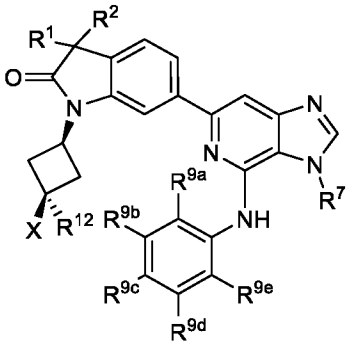
каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

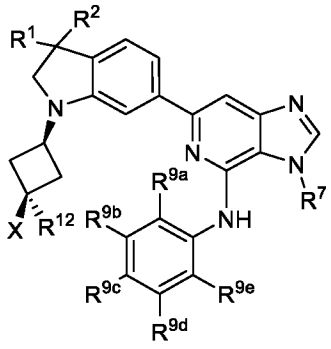
ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0094] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa представляет собой соединение формулы IVb или IVc:



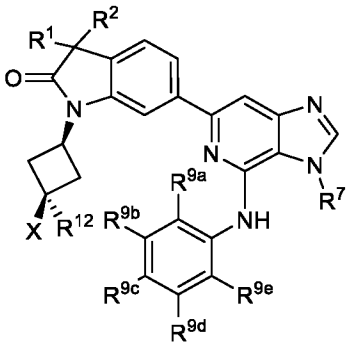
формула IVb



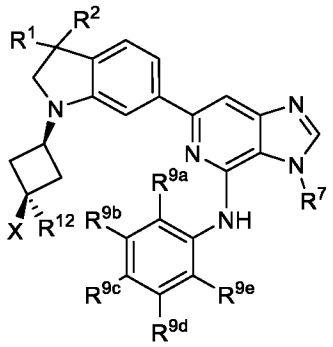
формула VIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено для формулы I.

[0095] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa представляет собой соединение формулы IVb или IVc:



формула IVb



формула VIc

или его фармацевтически приемлемую соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

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

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3}

алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического

циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0096] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях

один из R^1 и R^2 представляет собой H, -CN, -OH, галоген или C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{3-7} моноциклического циклоалкила и указанного 4-6-членного моноциклического гетероциклила необязательно замещены одной группой R^{11} и каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 совместно образуют =O.

[0097] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0098] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно образуют =O.

[0099] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой H, -CN, -OH, галоген или C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой H, а другой из R^2 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -CN, а другой из R^2 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, а другой из R^2 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой

галоген, а другой из R^2 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях

один из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях

один из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой метил, этил или пропил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый из указанных метила, этила или пропила замещен одной группой OH.

[0100] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой галоген, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил.

[0101] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, фтор, метил или этил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, а другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой фтор, а другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой метил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой этил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил.

[0102] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 оба представляют собой фтор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 оба представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 оба представляют собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 оба представляют собой этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, а другой из R^1 и R^2 представляет собой метил.

[0103] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{3-7}

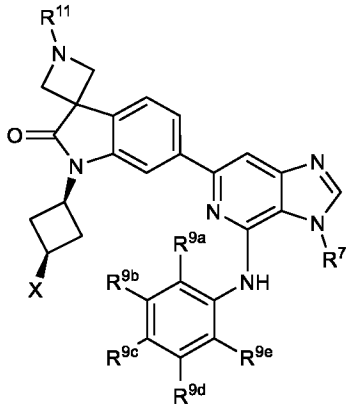
моноциклического циклоалкила и указанного 4-6-членного моноциклического гетероциклила необязательно замещены одной группой R^{11} и каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним R^{11} и необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил, замещенный одним R_{11}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 циклоалкил, замещенный одним R_{11}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3 циклоалкил.

[0104] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил замещен одним R^{11}.

[0105] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют азетидинил, необязательно

замещенный одним R^{11} и необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют азетидинил, замещенный одним R^{11}.

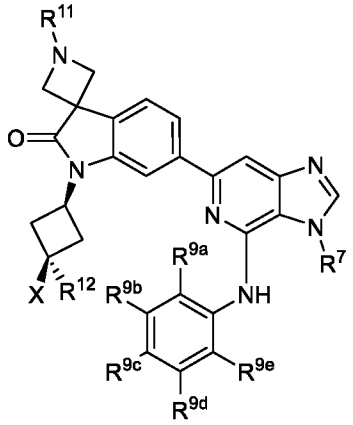
[0106] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IV представляет собой соединение формулы V:



формула V

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

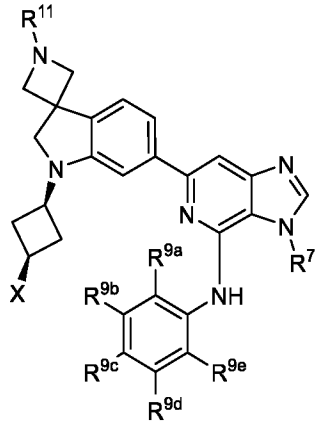
[0107] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVb представляет собой соединение формулы Va:



формула Va

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

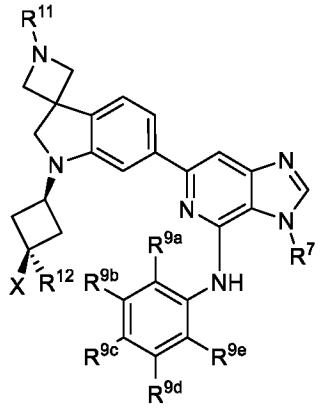
[0108] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IVa представляет собой соединение формулы Vb:



формула Vb

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0109] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVc представляет собой соединение формулы Vc:



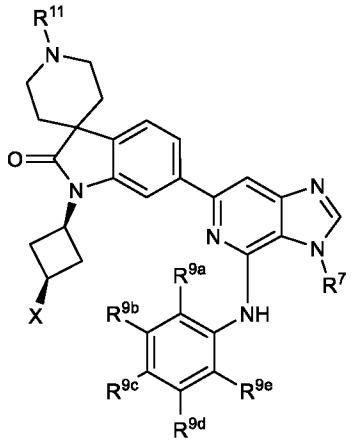
формула Vc

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0110] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, необязательно замещенный одним R^{11} и необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах

реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, замещенный одним R^{11}.

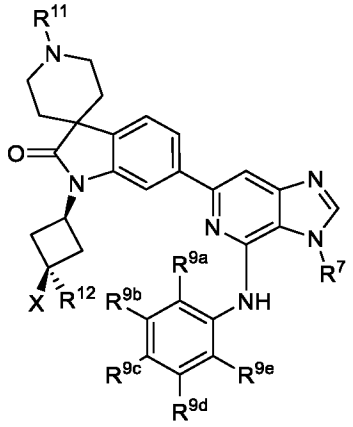
[0111] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IV представляет собой соединение формулы VI:



формула VI

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

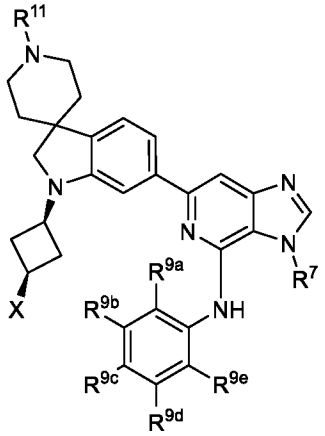
[0112] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVb представляет собой соединение формулы VIa:



формула VIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

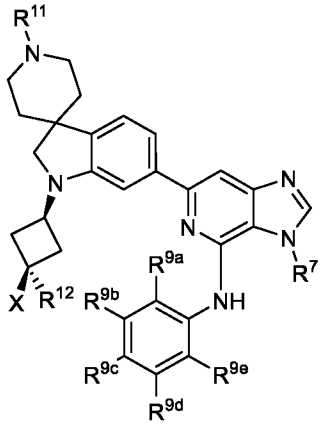
[0113] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IVa представляет собой соединение формулы VIb:



формула VIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0114] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVc представляет собой соединение формулы VIc:



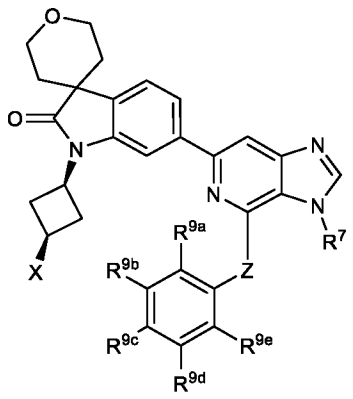
формула VIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0115] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют тетрагидропиранил,

необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют тетрагидропиранил.

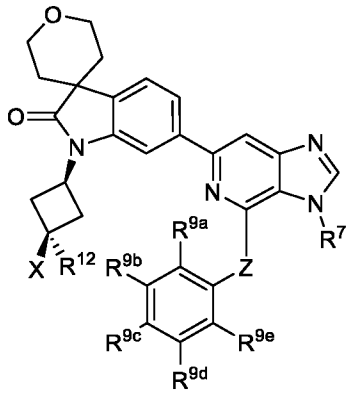
[0116] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IV представляет собой соединение формулы VII:



формула VII

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

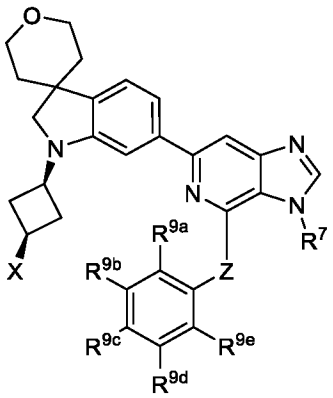
[0117] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVb представляет собой соединение формулы VIIa:



Формула VIIa

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

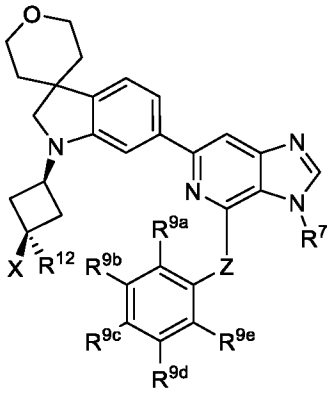
[0118] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, III или IVa представляет собой соединение формулы VIIb:



Формула VIIb

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0119] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанное соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa или IVc представляет собой соединение формулы VIIc:



Формула VIIc

или его фармацевтически приемлемую соль, где переменные имеют такие значения, как определено в настоящем документе.

[0120] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3

группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил; iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ моноциклический циклоалкил; iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или v) $-C(O)R^{21}$.

[0121] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил; iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ моноциклический циклоалкил; iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или v) $-C(O)R^{21}$.

[0122] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил; iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил; iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или v) $-C(O)R^{21}$.

[0123] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой 4-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-членный

моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой оксетанил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой оксетанил.

[0124] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2CH_3$.

[0125] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2C_{3-7}$ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2C_{3-5}$ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2$(циклопропил). В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VI или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-S(O)_2CH_3$ или $-S(O)_2$(циклопропил).

[0126] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически

приемлемых солях R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIc, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой этил, необязательно замещенный 1-3 галогенами. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-CH_2CHF_2$.

[0127] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой $-C(O)R^{21}$.

[0128] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой i) H; ii) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, iii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iv) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; v) $-NH_2$; vi) $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; vii) $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH,

галогена и C_{1-3} алкокси; viii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; или ix) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,
b) -OH,
c) галоген,
d) C_{1-3} алкокси,
e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,
f) 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и
g) -OC(O)C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним -OH.

[0129] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; или iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

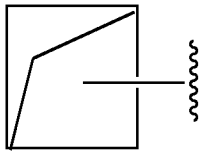
[0130] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически

приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, метила и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из CN, -OH, фтора, метила, $-CH_2OH$ и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет циклобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора, метила и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет циклопентил, необязательно замещенный одним -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH и фтора. В настоящем документе бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5 включает, но не ограничивается ими:



,

который совпадает с



.

[0131] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой $-NH_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0132] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена,

C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой оксетанил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, этила и изопропила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет оксетанил, необязательно замещенный одним метилом. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним метилом. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним метилом.

[0133] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой 5-членныйгетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-членный гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, -OH, галогена, метила и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой оксазолил, тиазолил, изоксазолил, оксадиазолил или триазолил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой оксазолил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой тиазолил. В некоторых

вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой изоксазолил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой оксадиазолил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет триазолил, необязательно замещенный одним метилом.

[0134] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой $-OCH_3$.

[0135] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из: -CN; -OH; галогена; C_{1-3} алкокси; C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; и $-OC(O)C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним

-OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN; -OH; галогена; C_{1-3} алкокси; и 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксетанила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксетанила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0136] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и оксетанила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN и -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет

собой этил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и -OCH_3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет н-пропил, необязательно замещенный одним -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой изопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и -OCH_3. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет изобутил, необязательно замещенный одним -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой трет-бутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и -OCH_3.

[0137] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и оксетанила; этил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и -OCH_3; н-пропил, необязательно замещенный одним -OH; изопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и -OCH_3; изобутил, необязательно замещенный одним -OH; трет-бутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и -OCH_3; -OCH_3; циклопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH, фтора, метила, -CH_2OH и -OCH_3; циклобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора, метила и -OCH_3; циклопентил, необязательно замещенный одним -OH; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH и фтора; оксетанил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, этила и изопропила; тетрагидрофуранил, необязательно замещенный одним метилом; тетрагидропиранил, необязательно замещенный одним метилом; оксазолил; тиазолил; изоксазолил; оксадиазолил; или триазолил, необязательно замещенный одним метилом.

[0138] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN и -OH; этил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$; н-пропил, необязательно замещенный одним -OH; изопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и $-OCH_3$; изобутил, необязательно замещенный одним -OH; трет-бутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$; $-OCH_3$; циклопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH, фтора, метила, $-CH_2OH$ и $-OCH_3$; циклобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора, метила и $-OCH_3$; циклопентил, необязательно замещенный одним -OH; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH и фтора; или оксетанил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, этила и изопропила.

[0139] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил; метил, замещенный одним оксетанилом; $-CH_2OH$;$-CH_2(CN)$; этил; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)CH_2OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; изопропил; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; трет-бутил; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; циклопропил; циклопропил, замещенный одним метилом; циклопропил, замещенный одним фторо; циклопропил, замещенный одним $-OCH_3$; циклопропил, замещенный одним -OH; циклопропил, замещенный одним -CN; циклопропил, замещенный одним $-CH_2OH$; циклобутил; циклобутил, замещенный одним $-OCH_3$; циклобутил, замещенный одним метилом; циклобутил, замещенный одним фторо; циклопентил, замещенный одним -OH; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фторо; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH; оксетанил; оксетанил, замещенный одним метилом; оксетанил, замещенный одним этилом; оксетанил, замещенный одним изопропилом; тетрагидрофуранил; тетрагидрофуранил, замещенный одним метилом; тетрагидропиранил; тетрагидропиранил, замещенный одним метилом; оксазолил; тиазолил; изоксазолил; оксадиазолил; или триазолил, замещенный одним метилом.

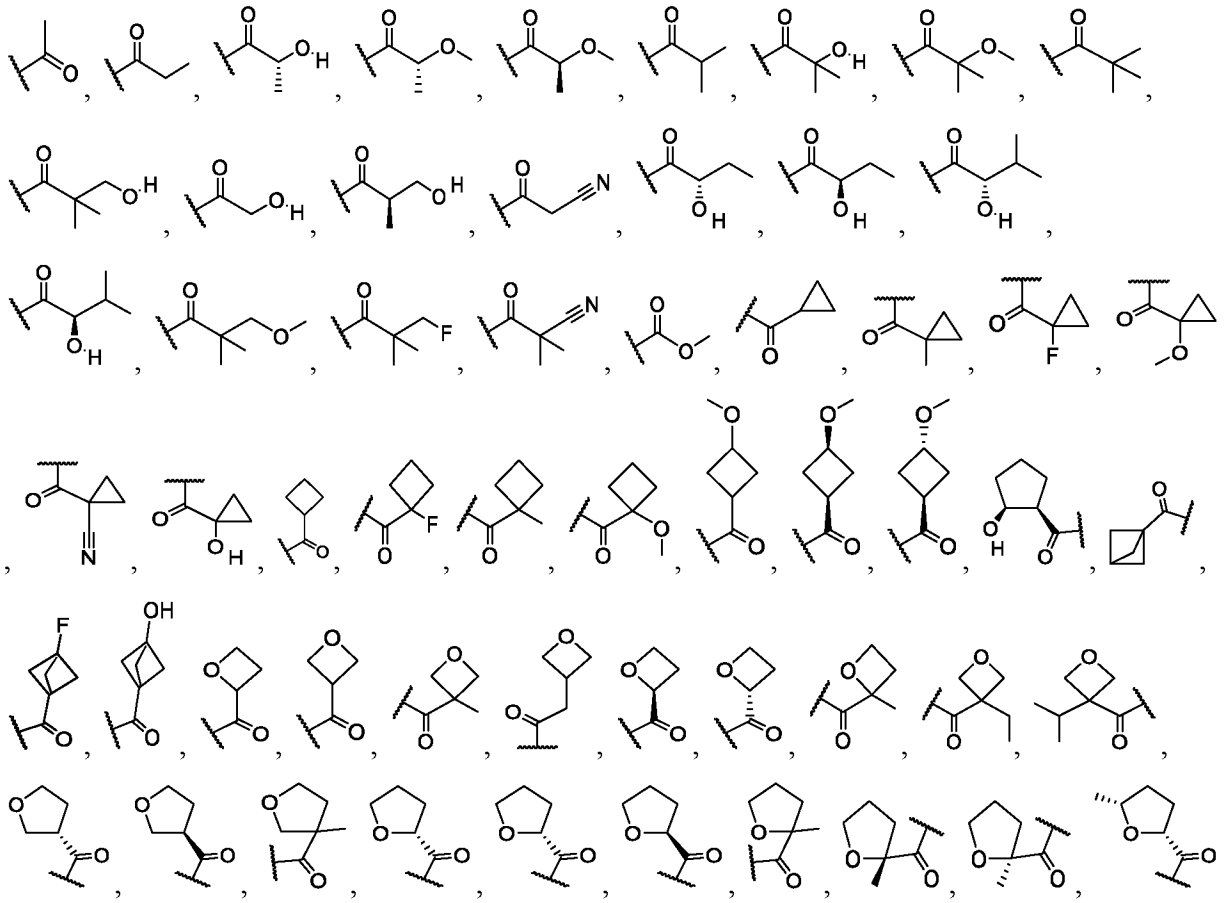
[0140] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил; $-CH_2OH$; $-CH_2(CN)$; этил; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)CH_2OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; изопропил; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; трет-бутил; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; циклопропил; циклопропил, замещенный одним метилом; циклопропил, замещенный одним фторо; циклопропил, замещенный одним $-OCH_3$; циклопропил, замещенный одним -OH; циклопропил, замещенный одним -CN; циклопропил, замещенный одним $-CH_2OH$; циклобутил; циклобутил, замещенный одним метилом; циклобутил, замещенный одним фторо; циклопентил, замещенный одним -OH; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фторо; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH; оксетанил; оксетанил, замещенный одним метилом; оксетанил, замещенный одним этилом; или оксетанил, замещенный одним изопропилом.

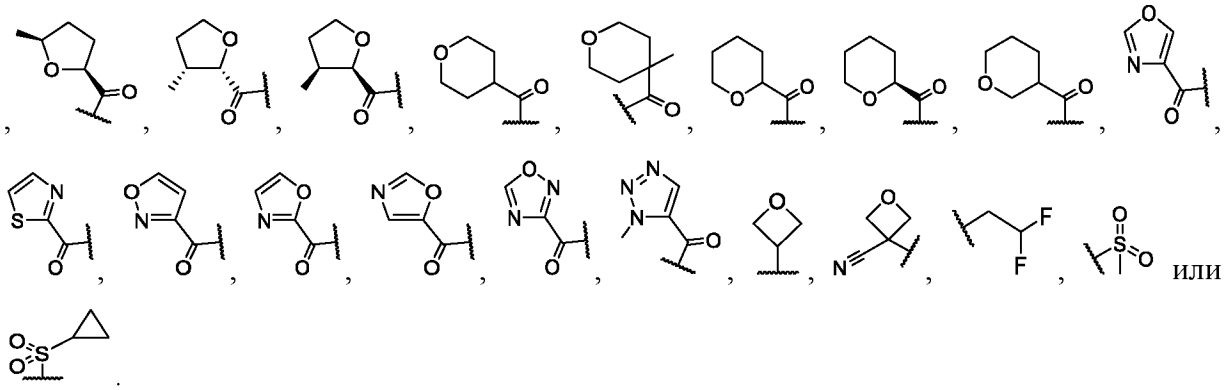
[0141] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил; метил, замещенный одним оксетанилом; этил; $-CH(CH_3)OH$; $-CH(CH_3)OCH_3$; $-CH(OH)CH_2CH_3$; изопропил; $-C(CH_3)_2OH$; $-C(CH_3)_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CN$; трет-бутил; $-C(CH_3)_2CH_2OH$; $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; $-C(CH_3)_2CH_2F$; $-CH(OH)CH(CH_3)_2$; $-OCH_3$; циклопропил; циклопропил, замещенный одним метилом; циклопропил, замещенный одним фторо; циклопропил, замещенный одним -OH; циклопропил, замещенный одним $-OCH_3$; циклопропил, замещенный одним -CN; циклобутил; циклобутил, замещенный одним метилом; циклобутил, замещенный одним $-OCH_3$; циклобутил, замещенный одним фторо; циклопентил, замещенный одним -OH; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фторо; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH; оксетанил; оксетанил, замещенный одним метилом; оксетанил, замещенный одним этилом; оксетанил, замещенный одним изопропилом; тетрагидрофуранил; тетрагидрофуранил, замещенный одним метилом; тетрагидропиранил; тетрагидропиранил, замещенный одним метилом; оксазолил; тиазолил; изоксазолил; оксадиазолил; или триазолил, замещенный одним метилом.

[0142] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил; этил; -$CH(CH_3)OH$; изопропил; -$C(CH_3)_2OH$; трет-бутил; -OCH_3; циклопропил; циклопропил, замещенный одним метилом; циклопропил, замещенный одним -OH; циклобутил; циклобутил, замещенный одним метилом; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фторо; бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH; оксетанил; или оксетанил, замещенный одним метилом.

[0143] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIb, VIb или VIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{21} представляет собой метил.

[0144] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb или IVc или их фармацевтически приемлемых солях R^{11} представляет собой:




или

[0145] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) галоген; iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; iv) $-NH_2$; v) $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; vi) $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; vii) $-P(O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; viii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил; ix) $-S(O)_2N(R^{23})_2$, где каждый R^{23} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил; x) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -OH,
b) галогена,
c) C_{1-3} алкокси,
d) C_{3-7} моноциклического циклоалкила,
e) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_{1-3} алкила, и
f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ алкила, где R^{20} представляет собой H или C_{1-3} алкил;

xi) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; xii) 5-6-членный

моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; xiii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; xiv) -COOH; xv) $-C(O)N(R^{19})_2$; или xvi) $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$; где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0146] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) галоген; iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; iv) $-NH_2$; v) $-NH(C_{1-3}$ алкил), где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; vi) $-N(C_{1-3}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-3} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; vii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; или viii) $-C(O)N(R^{19})_2$; где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0147] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) галоген; iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; или vi) $-C(O)N(R^{19})_2$; где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0148] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) галоген; iii) $-NH_2$; iv) $-NH(C_{1-3}$ алкил); v) $-N(C_{1-3}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-3} алкил является одинаковым или различным; vi) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена; vii) $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми группами; viii) циклопропил; или ix) $-C(O)N(R^{19})_2$; где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0149] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) галоген; iii) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена; iv) $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми группами; v) циклопропил; или vi) $-C(O)N(R^{19})_2$; где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0150] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой H и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0151] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой галоген и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой фтор или хлор и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^9 представляет собой фтор и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb,

VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^9 представляет собой фтор и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0152] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 фторогруппами, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-OCH_3$ или $-OCF_3$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-OCH_3$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-OCF_3$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0153] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-NH_2$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0154] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет

собой -NH(C_{1-6} алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -NH(C_{1-3} алкил), где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -NH(C_{1-3} алкил), и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$.

[0155] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -N(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -N(C_{1-3} алкил)$_2$, где каждый C_{1-3} алкил может быть может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -N(C_{1-3} алкил)$_2$, где каждый C_{1-3} алкил является одинаковым или различным, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c},

R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-N(CH_3)_2$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0156] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-P(O)(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным, и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-P(O)(C_{1-3}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-3} алкил может быть одинаковым или различным, и где каждый C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-P(O)(C_{1-3}$ алкил$)_2$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-P(O)(CH_3)_2$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0157] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-S(O)_2N(R^{23})_2$, где каждый R^{23} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых

вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -COOH, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0158] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой циклопропил и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0159] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из:

a) -OH,
b) галогена,
c) C_{1-3} алкокси,
d) C_{3-7} моноциклического циклоалкила,
e) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_{1-3} алкила, и
f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ алкила, где R^{20} представляет собой H или C_{1-3} алкил; и

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0160] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет

собой этил, необязательно замещенный одним -OH, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой метил, этил, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$ или $-CH(CH_3)OH$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-CH_2OH$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0161] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C_{1\text{-}3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$, и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0162] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0163] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой i) H; ii) фтор; iii) хлор; iv) метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора; v) этил, необязательно замещенный одним -OH; vi) $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 фторогруппами; vii) циклопропил; или viii) $-C(O)N(R^{19})_2$; и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0164] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$,

циклопропил, $-N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(R^{19})_2$; и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$, циклопропил или $-C(O)N(R^{19})_2$; и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0165] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, циклопропил, $-N(CH_3)_2$ или $-C(O)N(R^{19})_2$; и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-CF_3$, $-OCF_3$, циклопропил или $-C(O)N(R^{19})_2$, и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил или $-C(O)N(R^{19})_2$, и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0166] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляет собой H, фтор, хлор, метил или этил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a} представляет собой H или фтор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9b} представляет собой H или метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va,

Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9b} представляет собой H, фтор или метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9c} представляет собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-CF_3$, $-OCF_3$ или циклопропил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9c} представляет собой H, фтор и хлор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9c} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9e} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9d} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

[0167] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой i) H; ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил; iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из - CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; iv) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; или v) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0168] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой i) H; ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -

OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; или iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0169] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IV, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один R^{19} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях оба R^{19} представляют собой H.

[0170] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0171] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb или Vc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации

соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0172] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более R^{19} представляет собой 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0173] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой i) H; ii) метил; iii) этил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH, фтора и $-OCH_3$; iv) н-пропил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из фтора и $-OCH_3$; v) изопропил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами; vi) н-бутил; vii) изобутил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами; viii) втор-бутил; ix) трет-бутил; x) циклопропил, необязательно замещенный одной метильной группой, где указанный метил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из фтора и $-OCH_3$; или xi) циклобутил.

[0174] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой i) H; ii) метил; iii) этил; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; vii) $-CH(CH_3)CH_2F$; ix) $-CH(CH_2F)_2$; x) н-пропил; xi) изопропил; xii) $-CH(CH_3)CHF_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) изобутил; xv) втор-бутил; xvi) трет-бутил; xvii) $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$; xviii) циклопропил; xix) циклопропил, замещенный одной группой, выбранной из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CH_2OCH_3$; или xx) циклобутил.

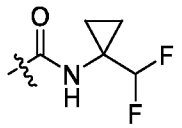
[0175] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой i) H; ii) метил; iii) этил; iv) $-CH_2CH_2OH$; v) $-CH_2CH_2OCH_3$; vi) $-CH_2CHF_2$; vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$; viii) н-пропил; ix) изопропил; x) $-CH(CH_3)CH_2F$; xi) $-CH(CH_3)CHF_2$; xii) $-CH(CH_2F)_2$; xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$; xiv) изобутил; xv) втор-бутил; xvi) трет-бутил; xvii) циклопропил; xviii) циклопропил, замещенный одной группой, выбранной из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CH_2OCH_3$; или xix) циклобутил.

[0176] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{19} независимо представляет собой H, метил, изопропил или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен одной группой, выбранной из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CH_2OCH_3$.

[0177] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один R^{19} представляет собой H, а другой R^{19} представляет собой H, метил, этил или изопропил.

[0178] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$; при этом каждый R^{9d} независимо представляет собой H или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен метилом, и где указанный метил необязательно замещен 1-3

группами, независимо выбранными из фтора и -OCH_3. В некоторых вариантах реализации R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d} представляет собой -$C(O)N(R^{19})_2$; при этом каждый R^{19} независимо представляет собой H или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен метилом, и где указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами. В некоторых вариантах реализации R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d} представляет собой -$C(O)NH(R^{19})$; при этом каждый R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами. В некоторых вариантах реализации R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор или хлор и R^{9d} представляет собой -$C(O)NH(R^{19})$; где R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами. В некоторых вариантах реализации R^{9a}, R^{9b} и R^{9c} независимо представляют собой фтор или хлор, R^{9e} представляет собой H и R^{9d} представляет собой -$C(O)NH(R^{19})$; где R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами. В некоторых вариантах реализации R^{9d} представляет собой



.

[0179] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой i) H; ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; или iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0180] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой H.

[0181] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIb, IIa, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно

замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой метил, этил, изопропил или втор-бутил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой этил, изопропил или втор-бутил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой изопропил.

[0182] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одной метильной группой. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой циклопропил.

[0183] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен одним метилом. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой этил, изопропил, втор-бутил или циклопропил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^7 представляет собой изопропил или циклопропил.

[0184] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой $NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой i) H; ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; или v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -CN,
b) -OH,
c) галогена,
d) C_{1-3} алкокси,
e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и
f) 5-6-членный моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0185] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой $NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой i) H; ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где

указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси; или v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0186] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой $NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой i) H; или ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

[0187] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой H. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^{15} и R^{16} представляет собой H.

[0188] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой циклобутил, циклопентил или циклогексил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH и фтора. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb,

IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой циклобутил; циклобутил, замещенный одним -OH; циклобутил, замещенный 2 фторогруппами; или циклогексил, замещенный 2 фторогруппами.

[0189] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или более из R^{15} и R^{16} представляет собой 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой тетрагидропиранил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора и метила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой тетрагидропиранил; тетрагидропиранил, замещенный одной фторогруппой; или тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

[0190] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или тетрагидропиранил, каждый из которых

необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0191] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой -$C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой -C(O)трет-бутил.

[0192] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -CN,
b) -OH,
c) галогена,
d) C_{1-3} алкокси,
e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и
f) 5-6-членный моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

[0193] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или

их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой i) метил; ii) изопропил; iii) изобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$; iv) втор-бутил; или v) C_5 алкил, необязательно замещенный $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой i) метил; ii) изопропил; iii) изобутил; iv) $-CH_2C(CH_3)_2F$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; vii) втор-бутил; или viii) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$.

[0194] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{15} и R^{16} независимо представляют собой i) H; ii) метил; iii) изопропил; iv) изобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фторо и $-OCH_3$; v) втор-бутил; vi) C_5 алкил, необязательно замещенный $-OCH_3$; vii) -C(O)(трет-бутил); viii) циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH и фтора; ix) циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами; или x) тетрагидропиранил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора и метила.

[0195] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{15} и R^{16} независимо представляют собой i) H; ii) метил; iii) изопропил; iv) изобутил; v) $-CH_2C(CH_3)_2F$; vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; viii) втор-бутил; ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$; x) -C(O)(трет-бутил); xi) циклобутил; xii) циклобутил, замещенный одним -OH; xiii) циклобутил, замещенный 2 фторгруппами; xiv) циклогексил, замещенный 2 фторгруппами; xv) тетрагидропиранил; xvi) тетрагидропиранил, замещенный одной фторгруппой; или xvii) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{15} и R^{16} независимо

представляют собой i) H; ii) изопропил; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(трет-бутил); vii) циклобутил, замещенный 2 фторгруппами; viii) циклогексил, замещенный 2 фторгруппами; или ix) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

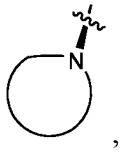
[0196] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{15} и R^{16} независимо представляют собой H, метил или изобутил, где указанный изобутил необязательно замещен одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^{15} и R^{16} представляет собой H или метил, а другой из R^{15} и R^{16} представляет собой изобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях R^{15} и R^{16} независимо представляют собой H, метил, изобутил, $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$, $CH_2C(CH_3)_2OH$ или $CH_2C(CH_3)_2F$.

[0197] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один из R^{15} и R^{16} независимо представляет собой и другой из R^{15} и R^{16} представляет собой i) изопропил; iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$; iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$; v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$; vi) -C(O)(трет-бутил); vii) циклобутил, замещенный 2 фторгруппами; viii) циклогексил, замещенный 2 фторгруппами; или ix) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

[0198] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18}.

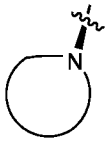
[0199] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой 4-8-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-8-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18}.

[0200] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



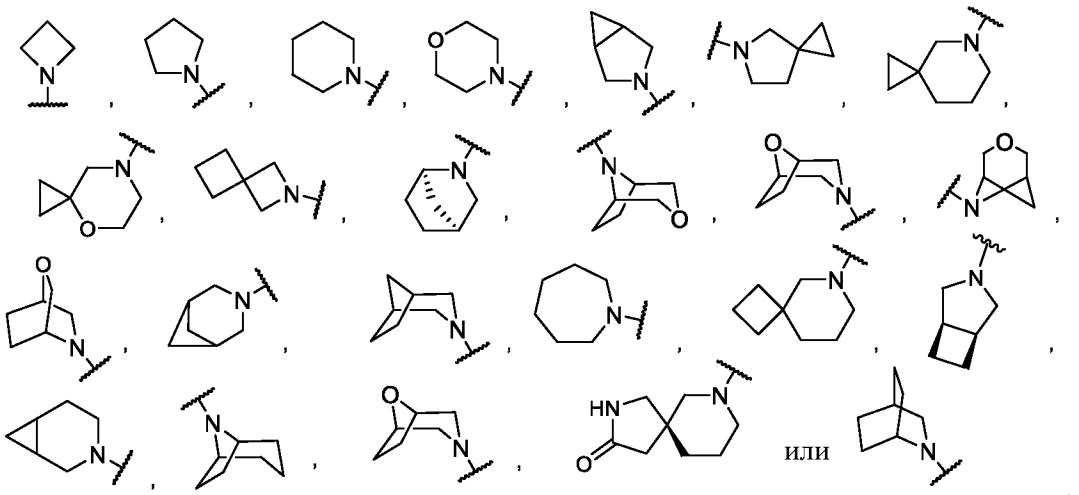
,

необязательно замещенный 1-5 R^{18}. В настоящем документе



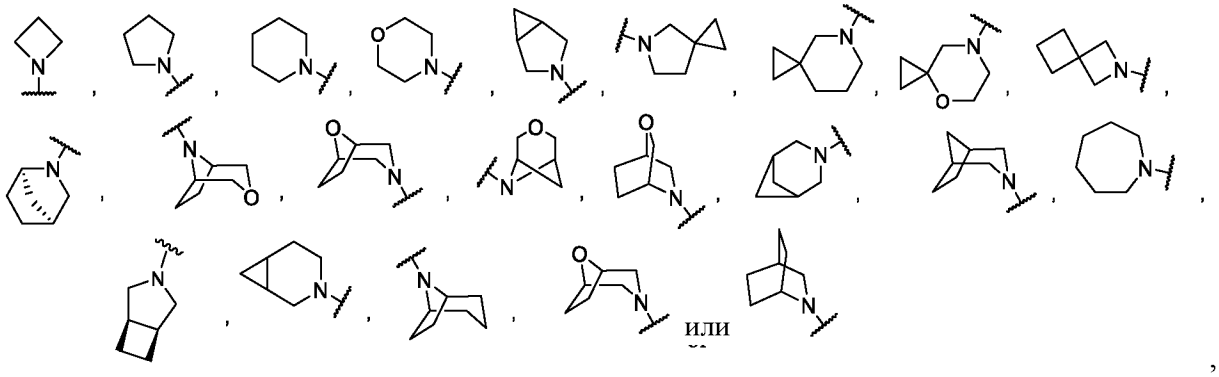
представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий по крайней мере один атом азота в кольце, где указанный атом азота в кольце является точкой присоединения для указанного 4-10-членного моноциклического, конденсированного бициклического, мостикового бициклического или спироциклического гетероциклила.

[0201] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



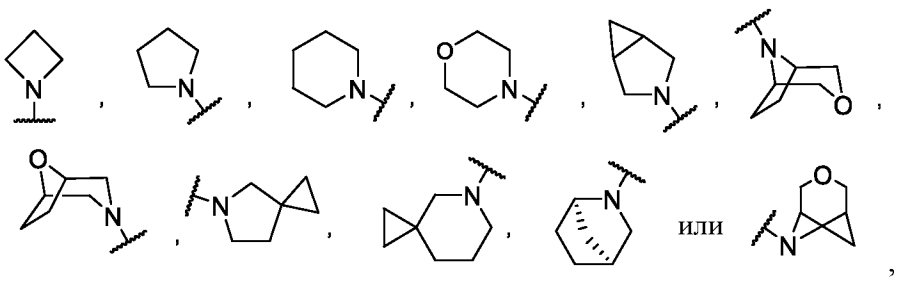
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

[0202] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

[0203] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой

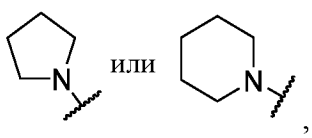


каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

[0204] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

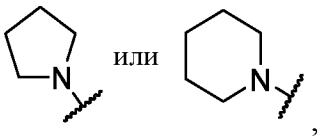
[0205] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-4 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-3 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-2 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой морфолинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}.

[0206] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



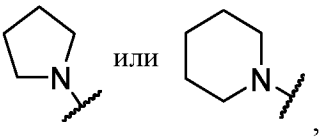
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

[0207] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой

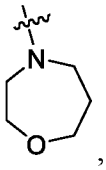


каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^{18}.

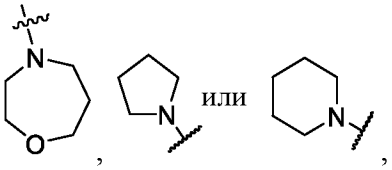
[0208] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой

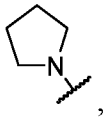


необязательно замещенный 1-3 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



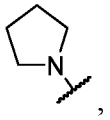
каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{18}.

[0209] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



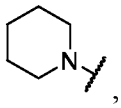
необязательно замещенный 1-4 R^{18}.

[0210] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



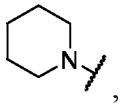
необязательно замещенный 1-3 R^{18}.

[0211] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



необязательно замещенный 1-4 R^{18}.

[0212] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



необязательно замещенный 1-3 R^{18}.

[0213] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X не замещен. В некоторых вариантах реализации

соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен 1-5 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен 1-4 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен 1-3 R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен 1-2 R^{18}.

[0214] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен одним R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен двумя R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен тремя R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен четырьмя R^{18}. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X замещен пятью R^{18}.

[0215] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях два R^{18} присоединены к одному и тому же атому углерода.

[0216] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{18} независимо представляет собой i) -CN; ii) галоген; iii) -OH; iv) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; v) C_{1-6}

алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила; vi) -COOH; или vii) -$C(O)N(R^{22})_2$, где каждый R^{22} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

[0217] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{18} независимо представляет собой i) галоген; ii) -OH; или iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила.

[0218] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{18} независимо представляет собой -OH, фтор или C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена.

[0219] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях каждый R^{18} независимо представляет собой -OH, фтор или метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора.

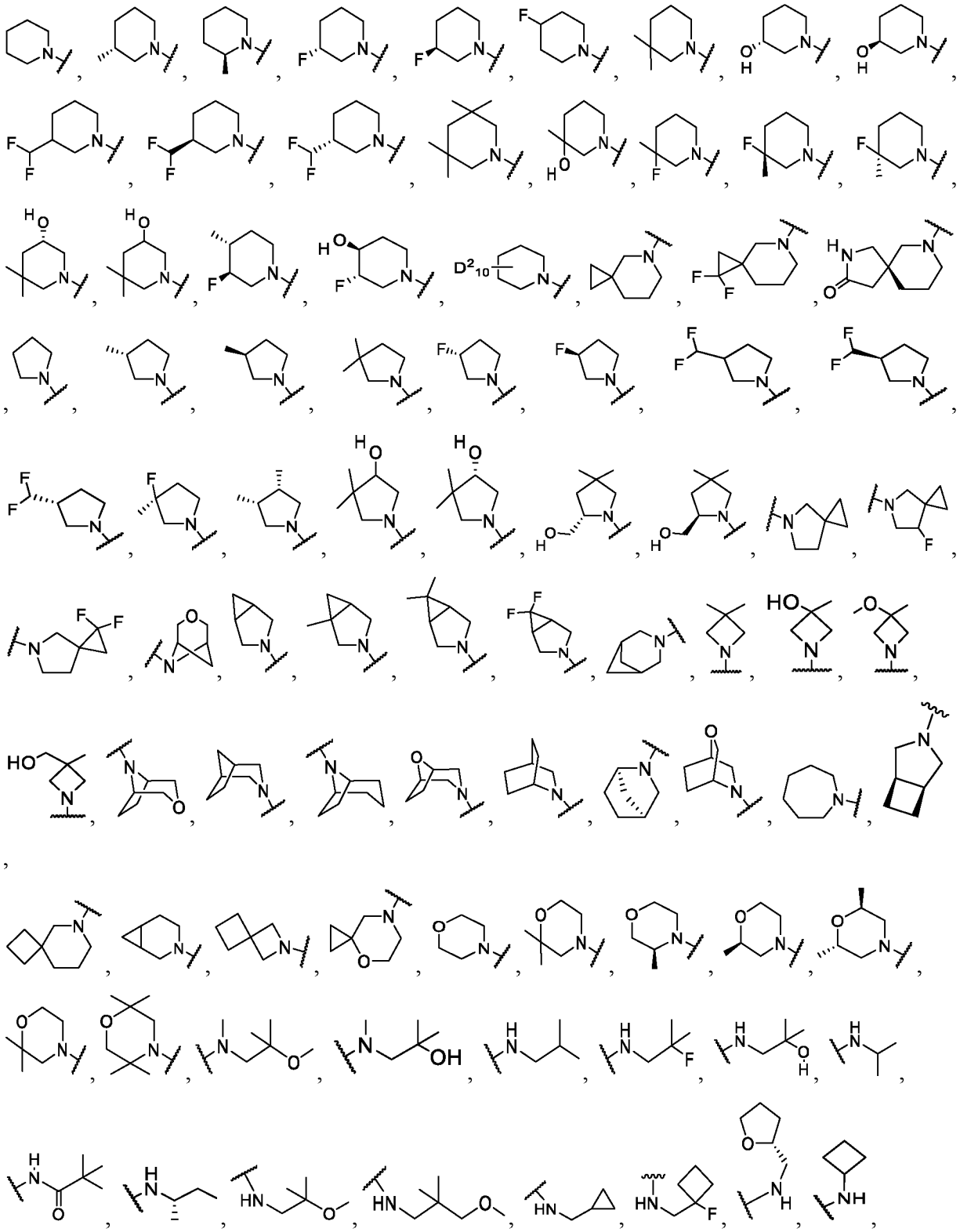
[0220] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой -CN. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой галоген. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой фтор. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой -OH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa,

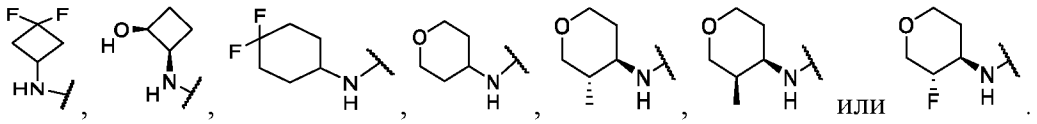
IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой -COOH. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой $-C(O)N(R^{22})_2$, где каждый R^{22} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила.

[0221] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляет собой метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора. В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой метил.

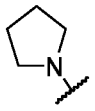
[0222] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях один, два, три, четыре или пять R^{18} представляют собой фтор или метил.

[0223] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой

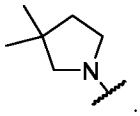




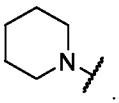
[0224] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



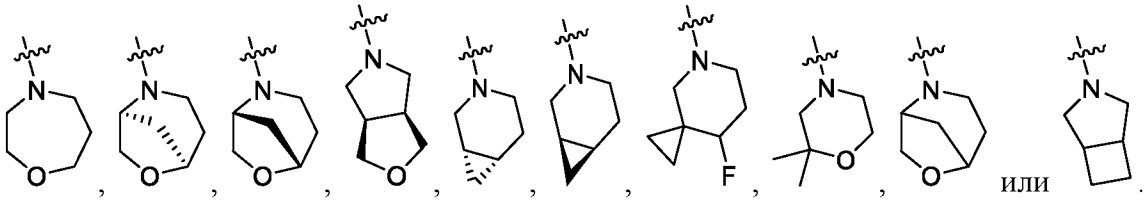
[0225] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой



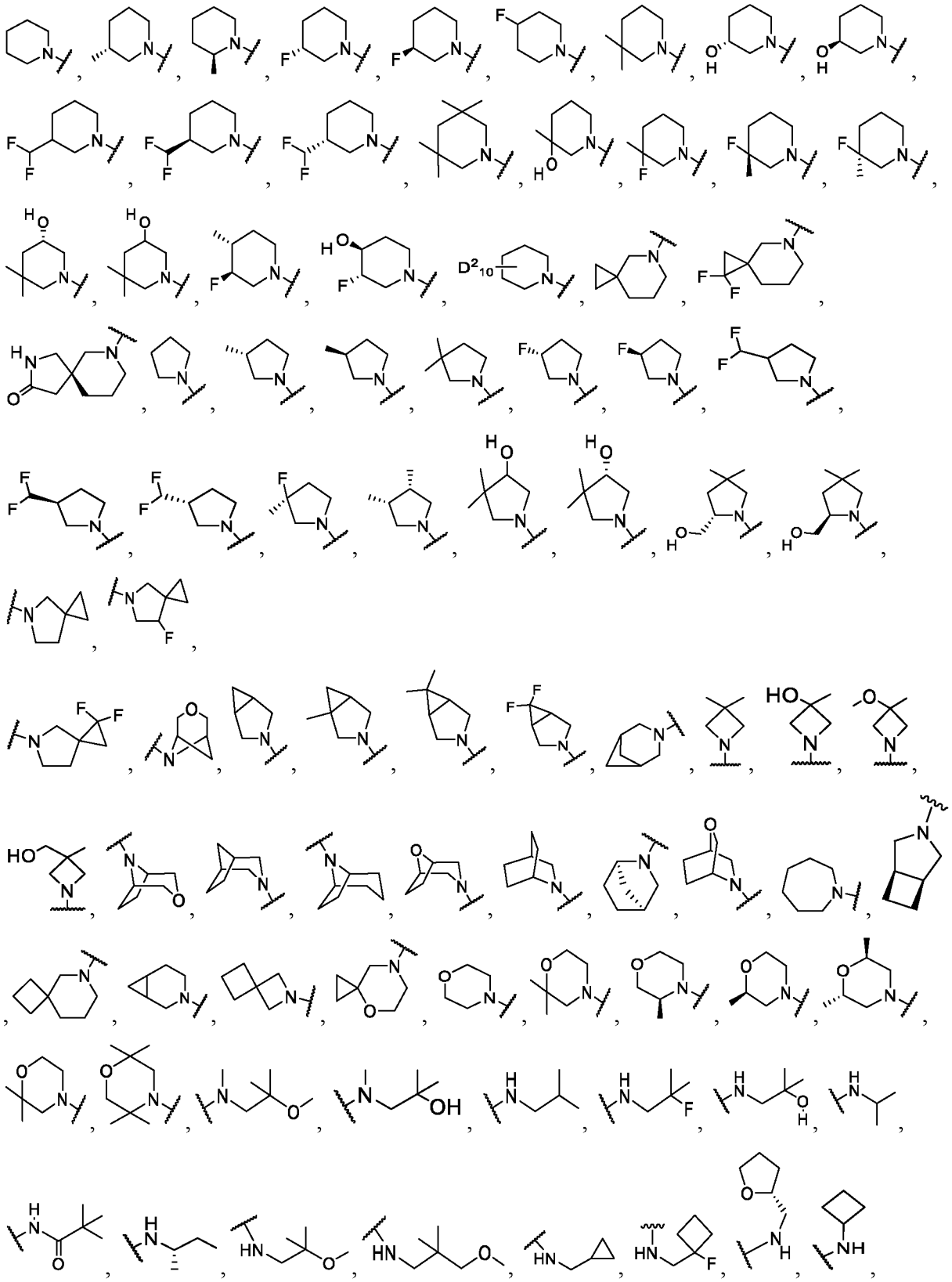
[0226] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой

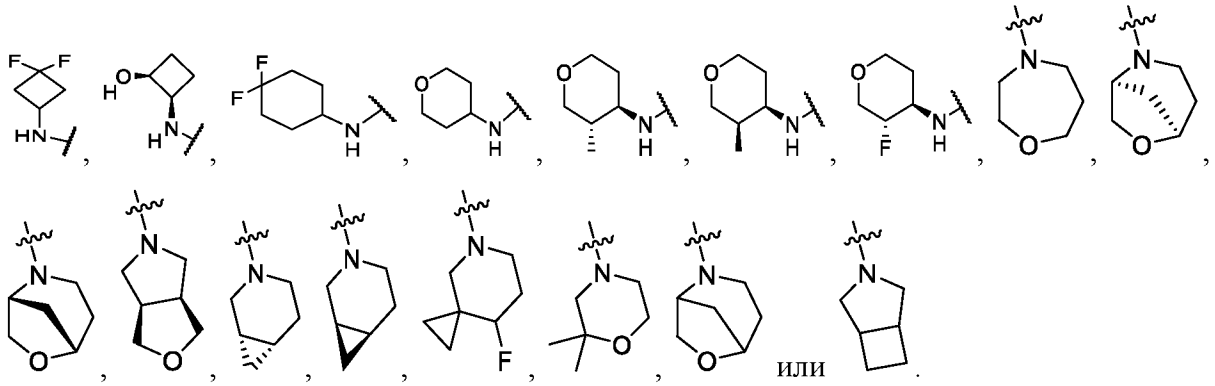


[0227] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X выбран из группы, состоящей из:

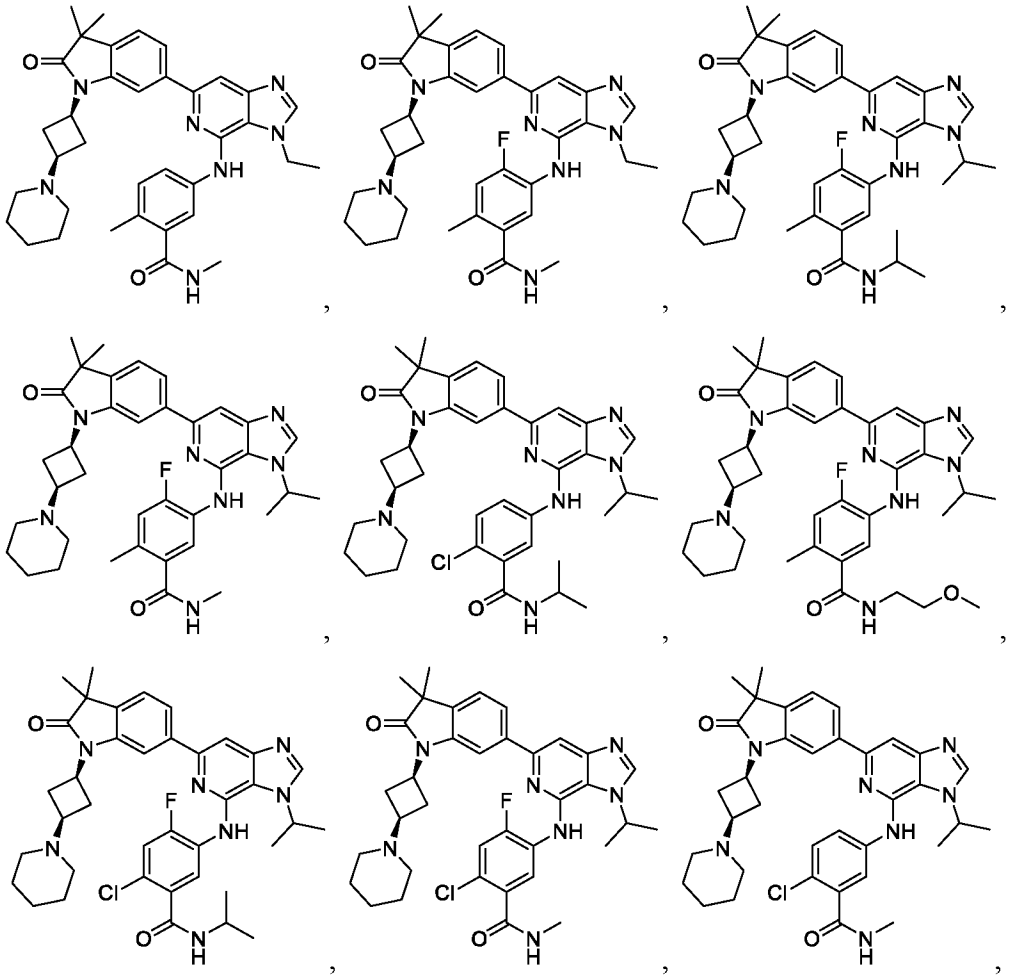


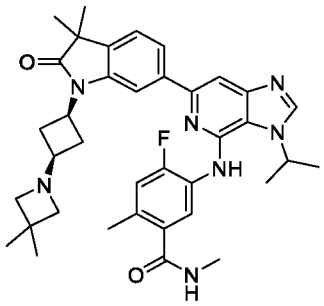
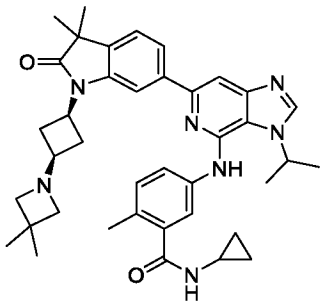
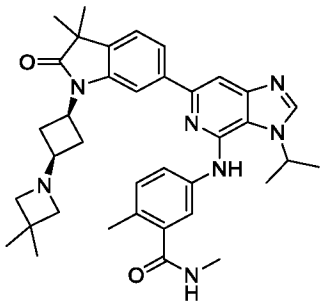
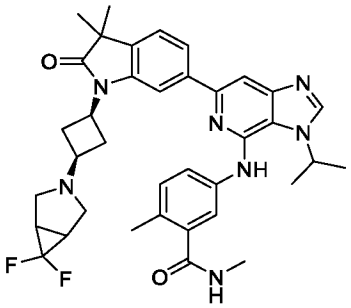
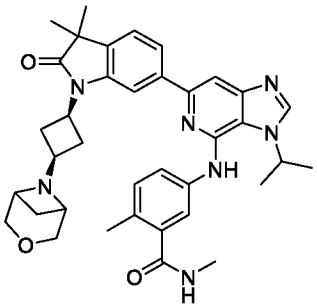
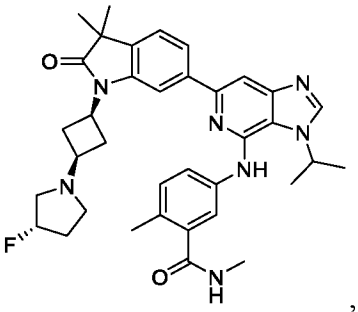
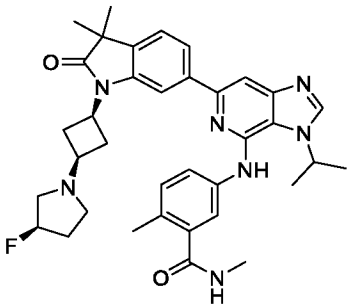
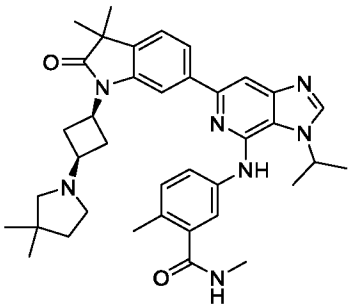
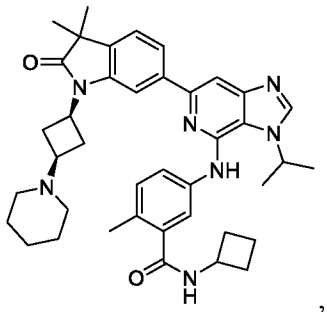
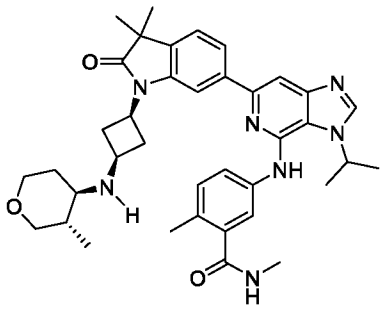
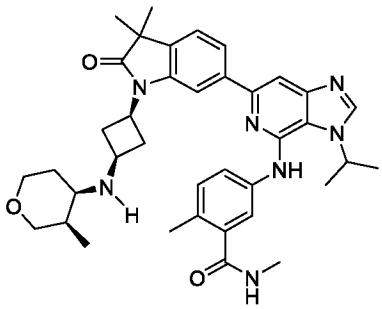
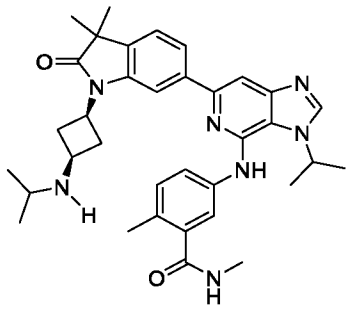
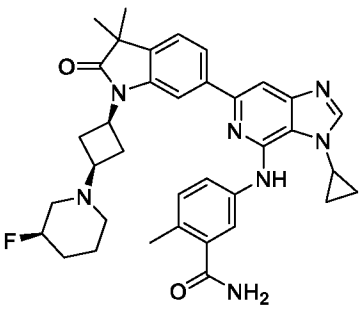
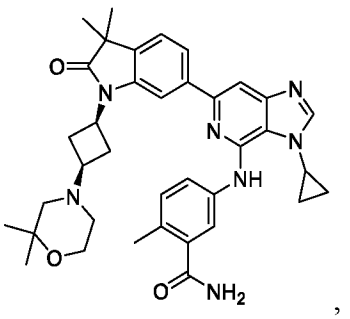
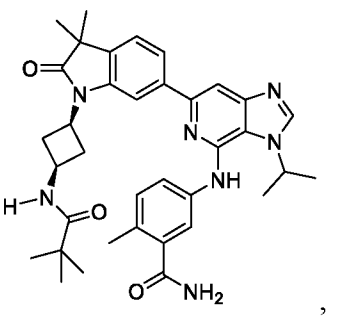
[0228] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или их фармацевтически приемлемых солях X представляет собой





[0229] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa или III указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

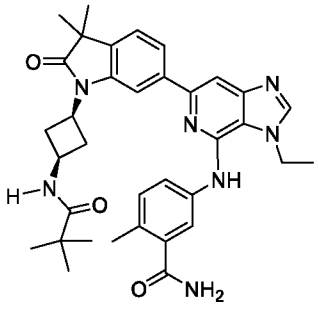
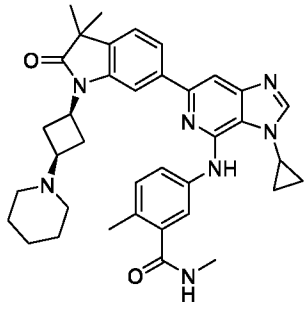
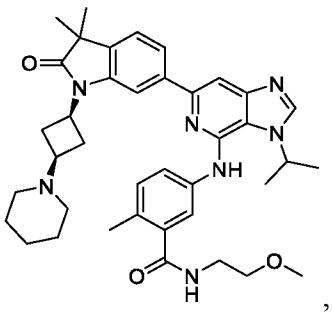
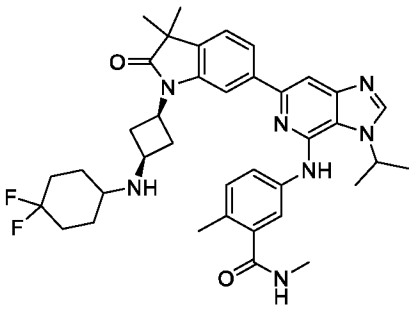
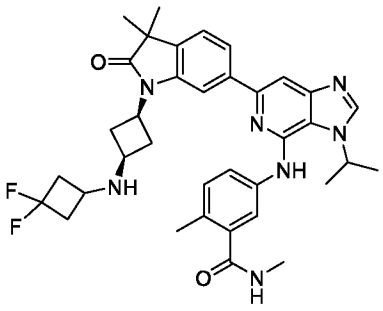
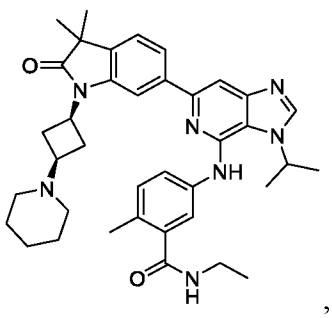
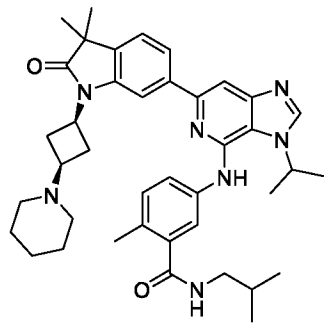
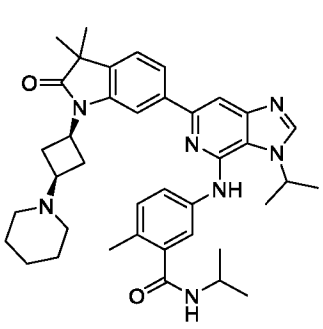
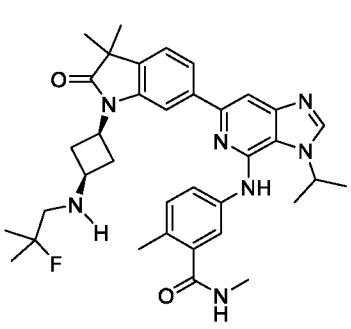
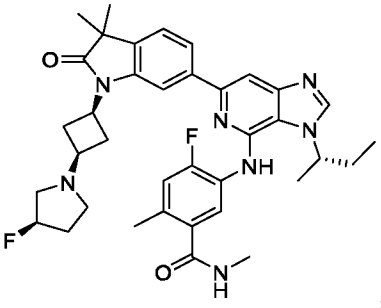
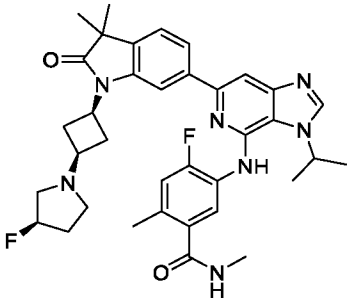
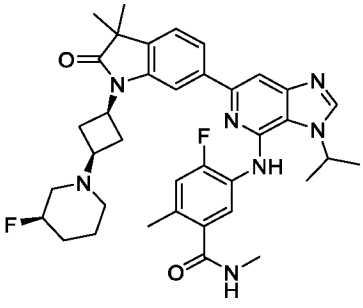
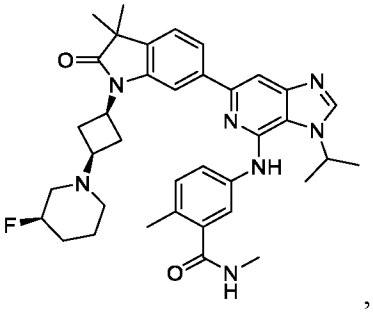
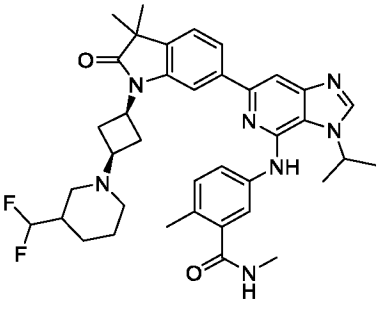
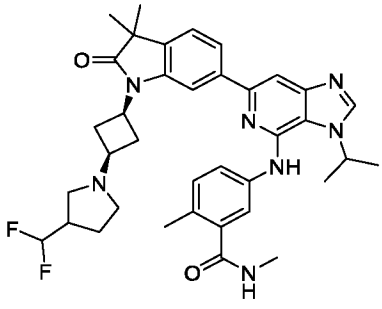



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

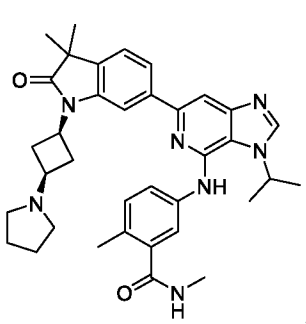
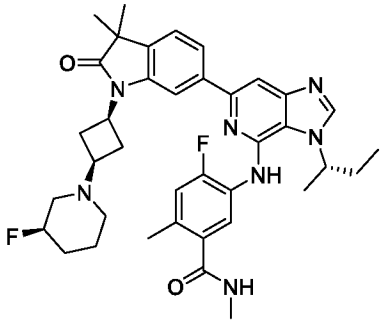
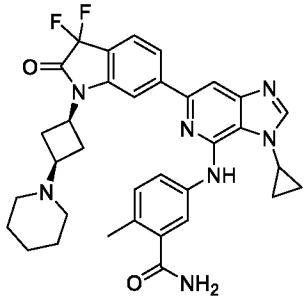
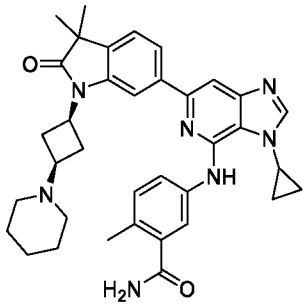
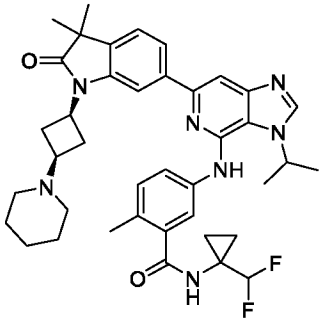
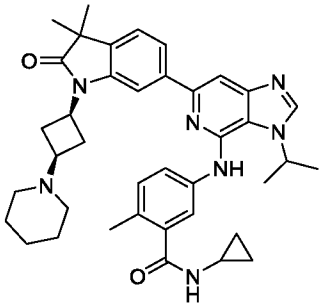
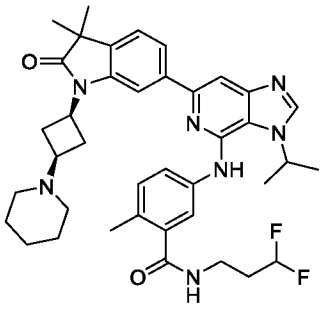
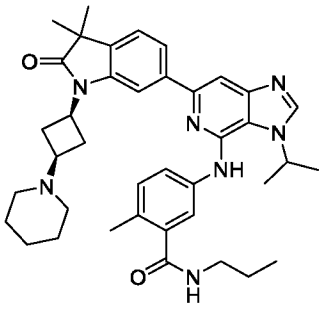
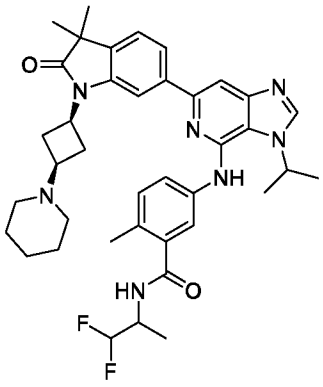
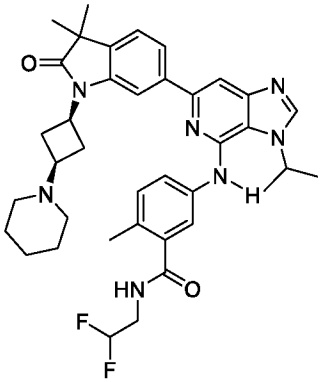
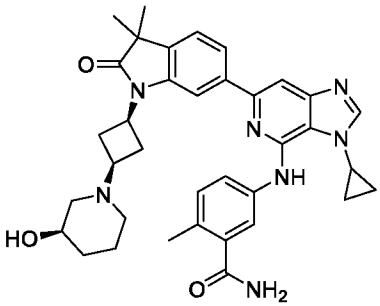
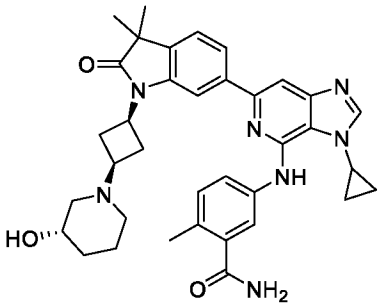
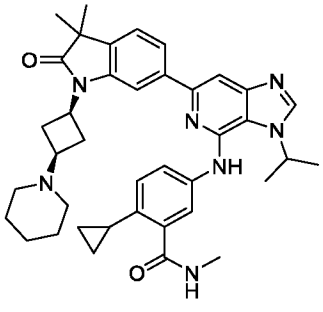
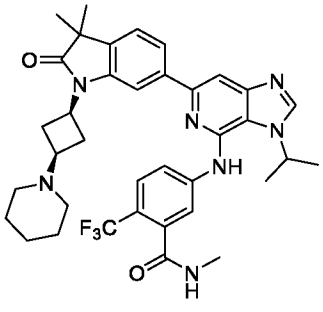
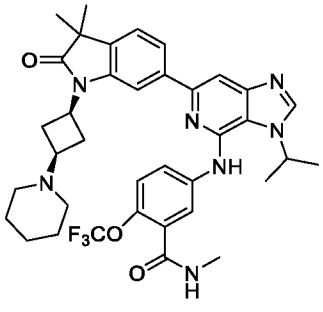
,

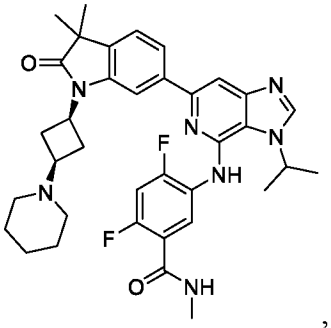
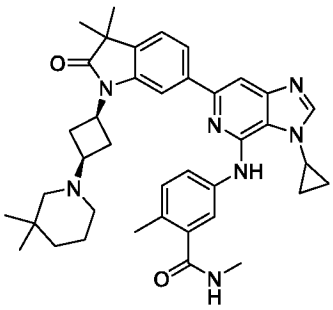
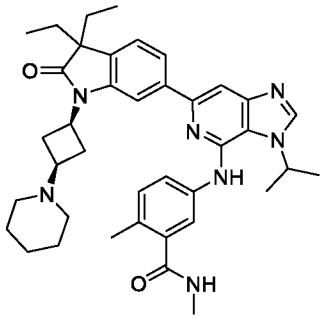
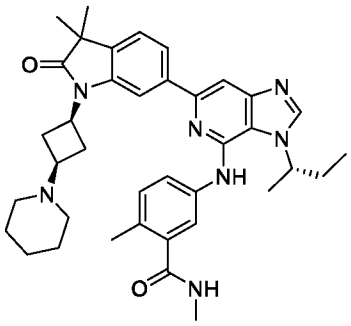
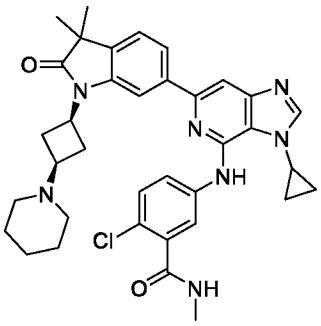
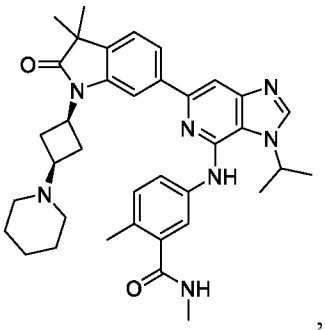
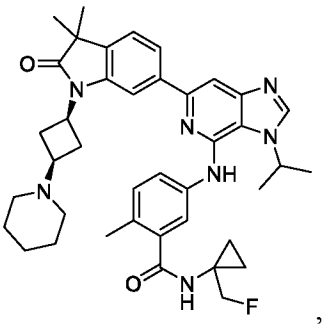
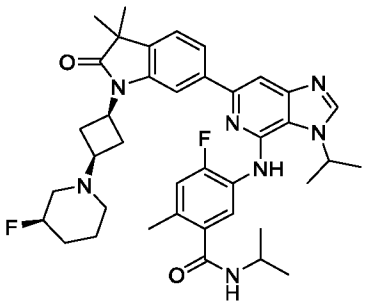
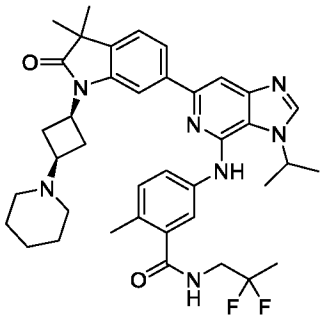
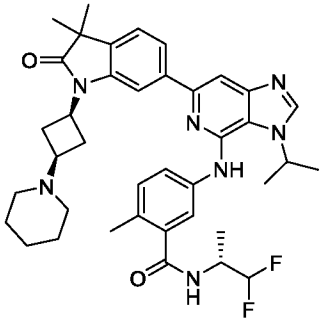
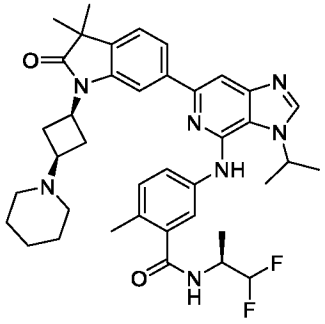
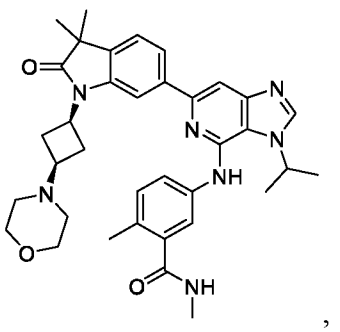
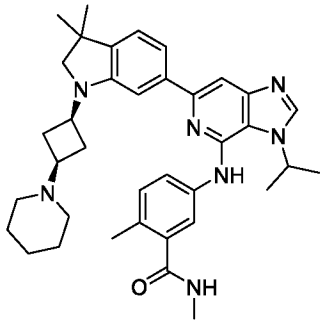
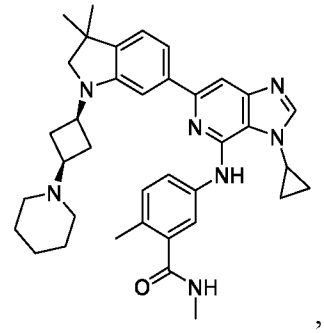
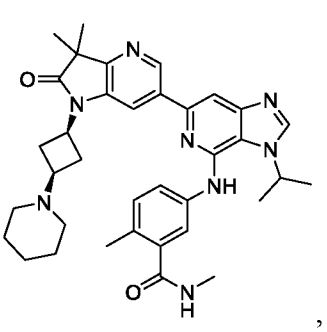

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

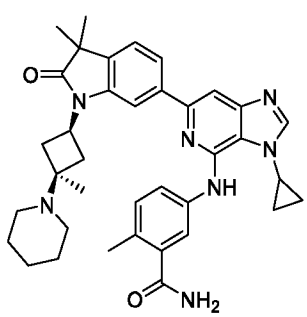
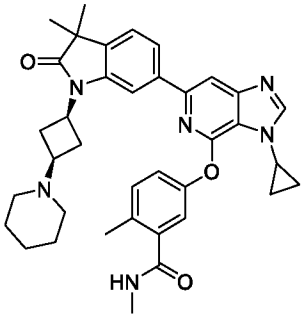
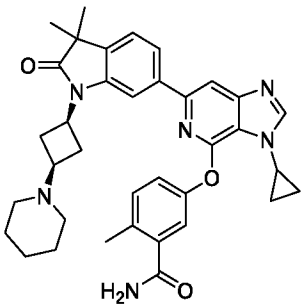
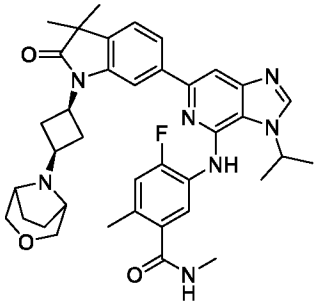
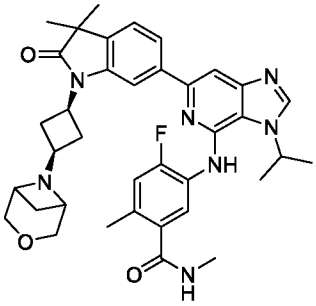
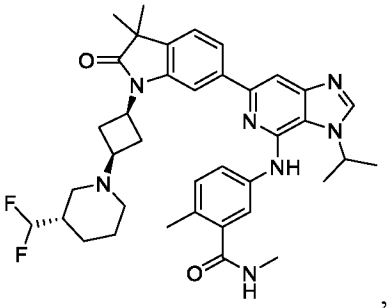
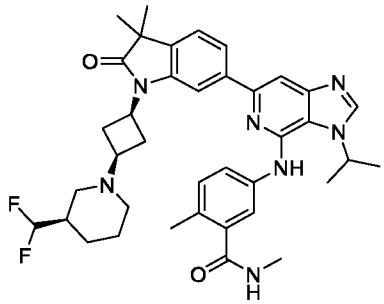
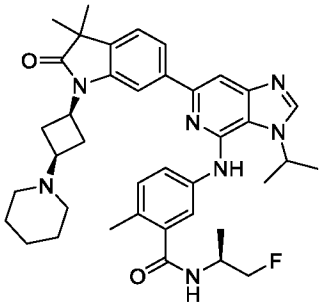
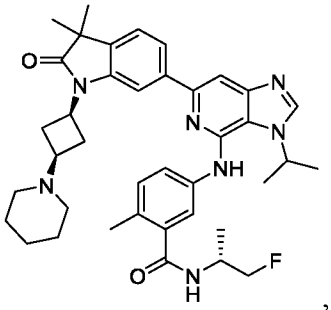
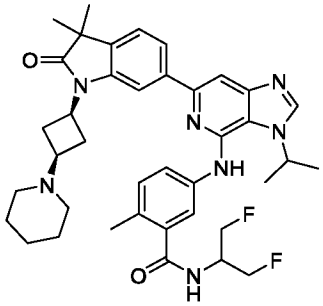
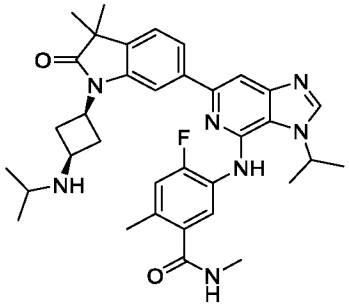
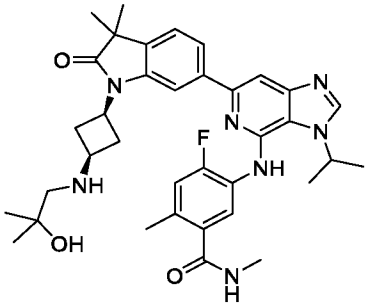
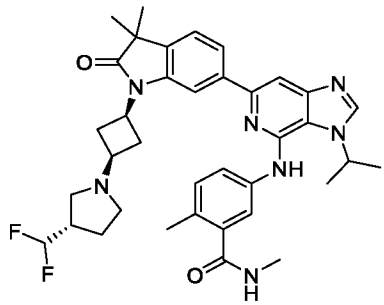
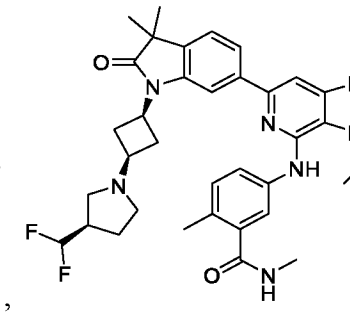
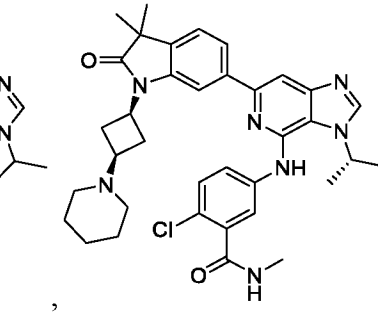

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

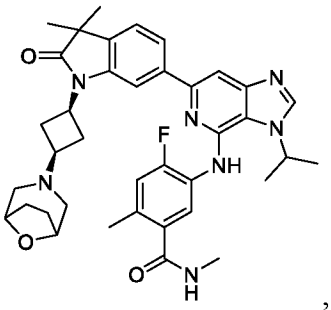
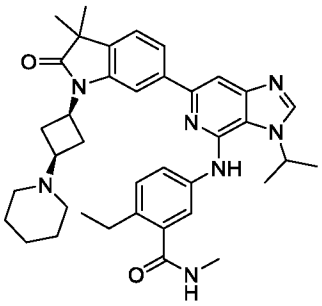
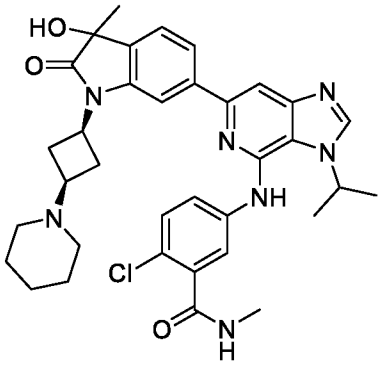
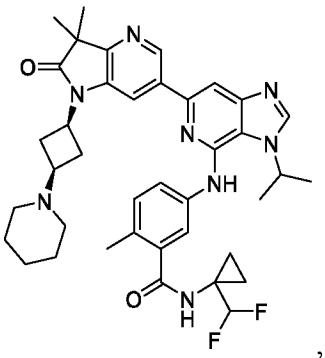
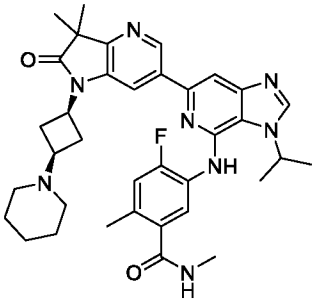
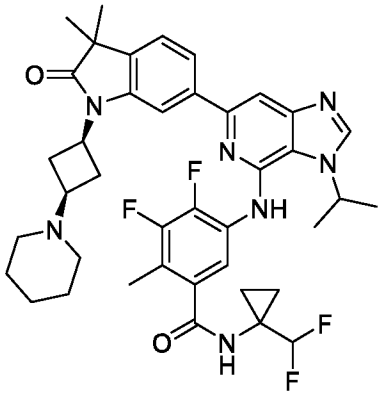
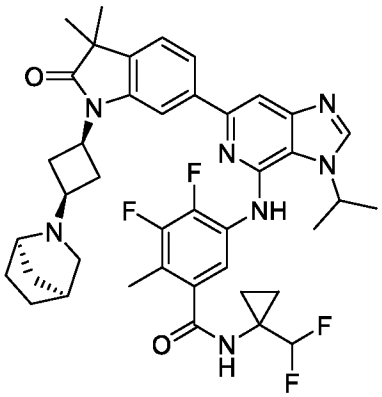
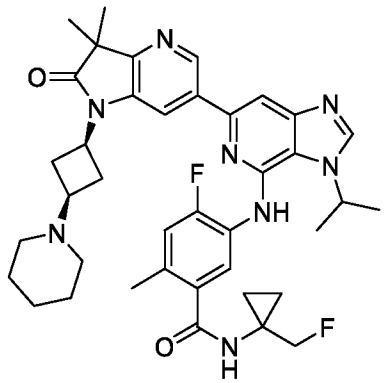
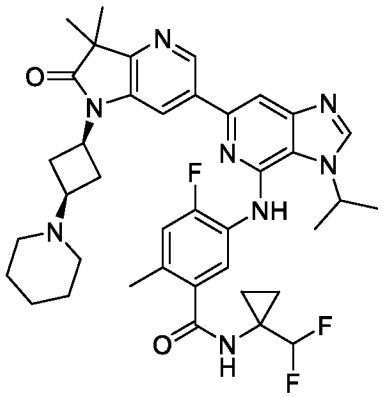
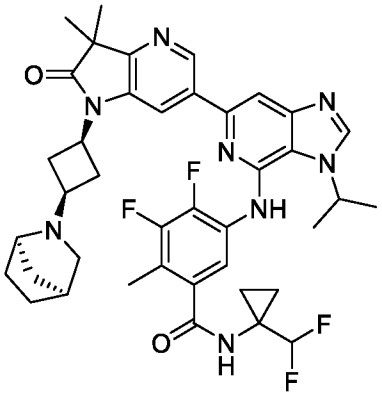
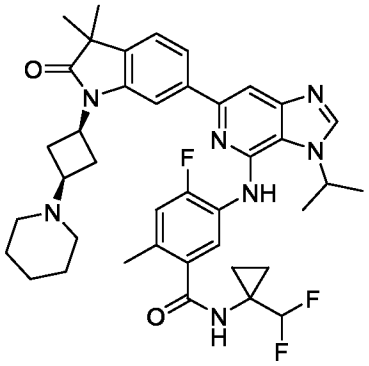
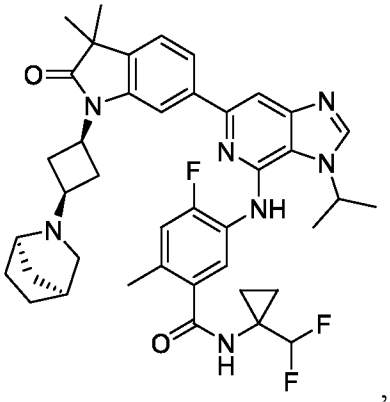
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

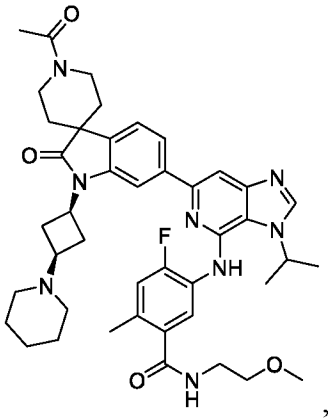
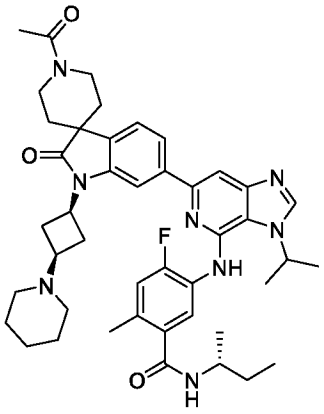
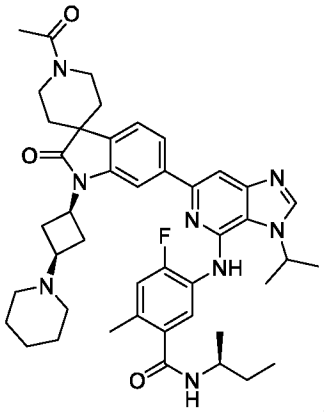
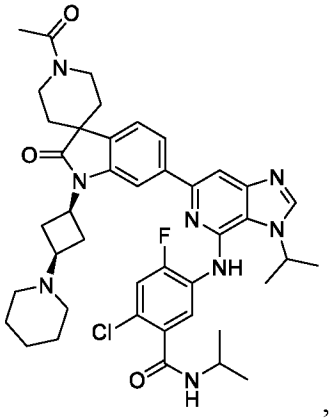
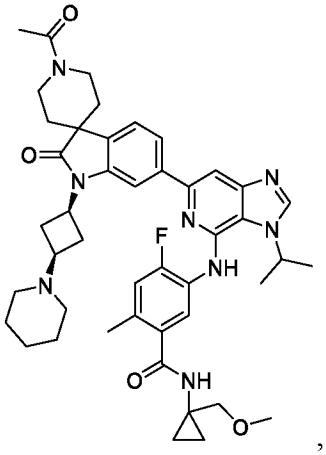
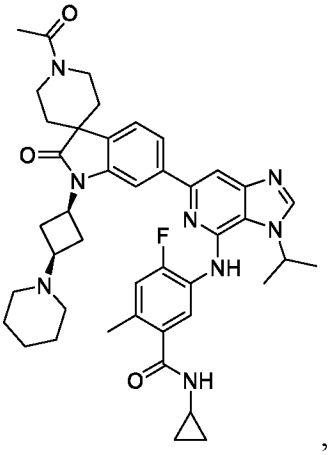
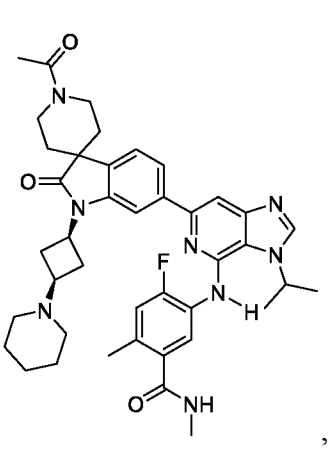
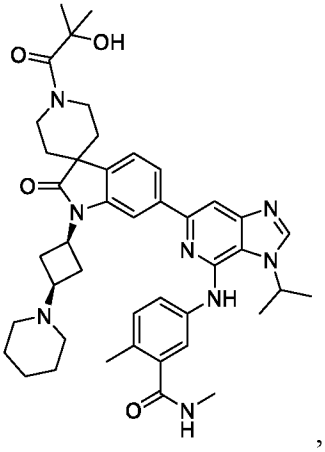
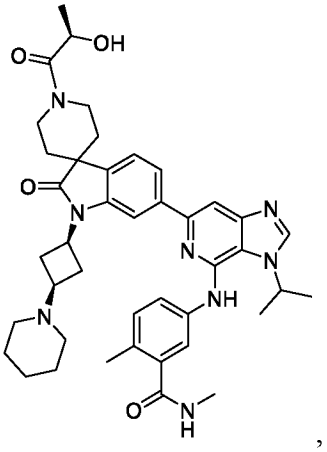
,

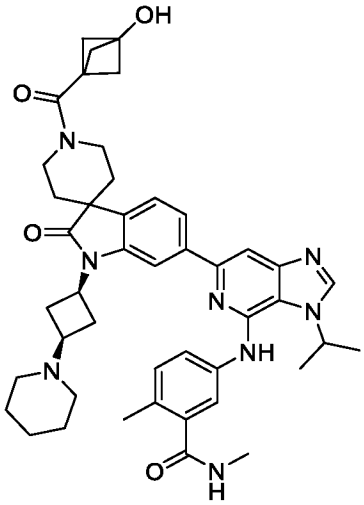
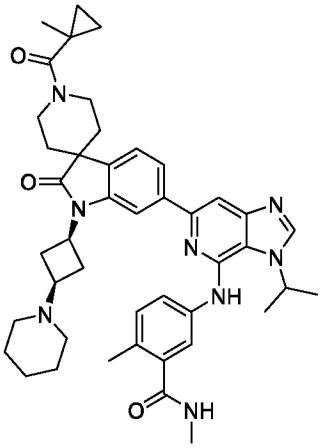
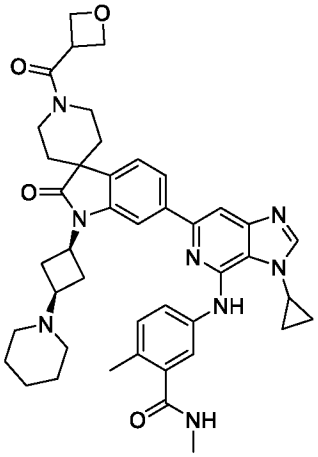
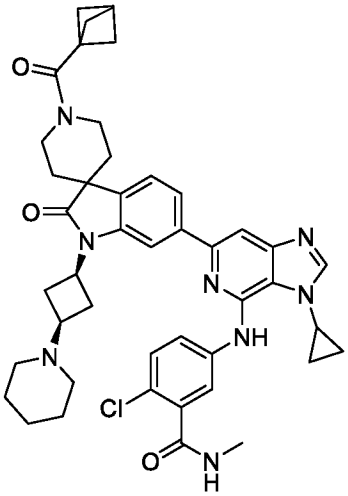
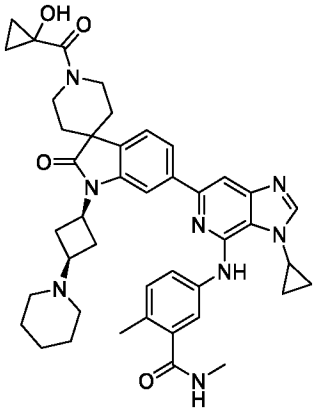
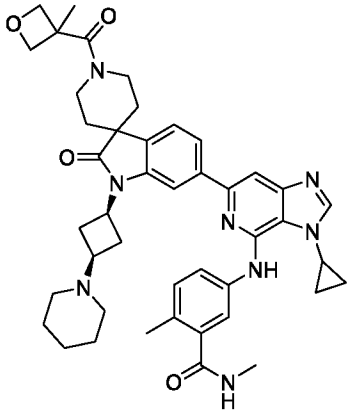
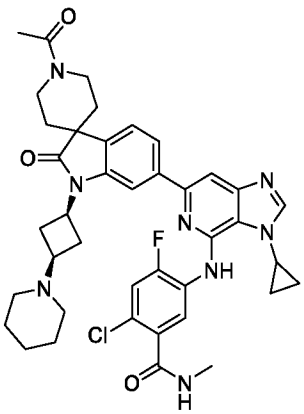
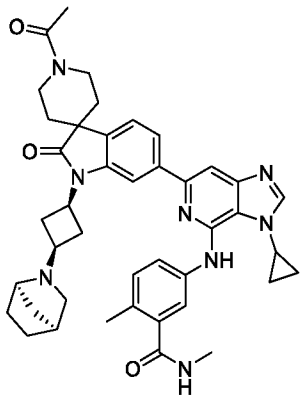
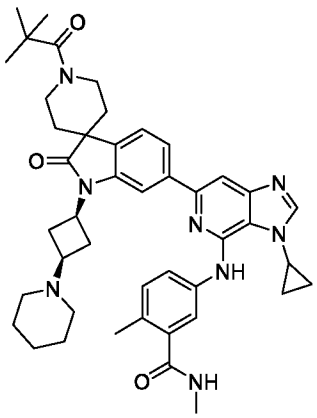
,

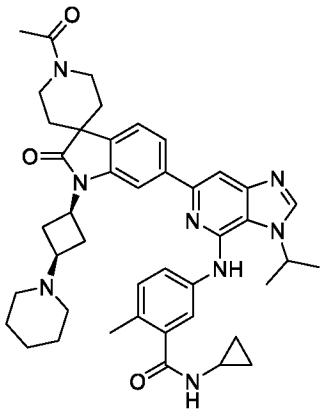
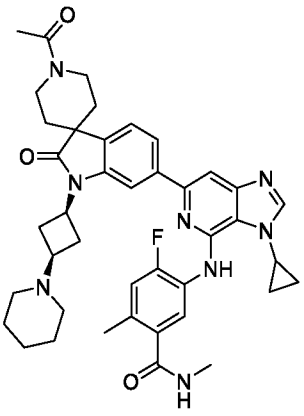
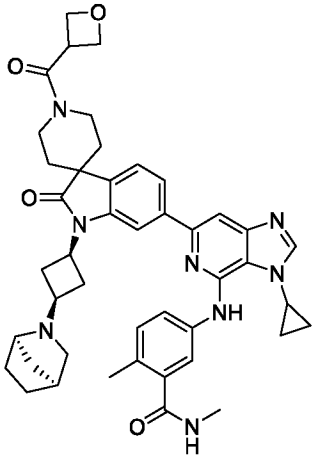
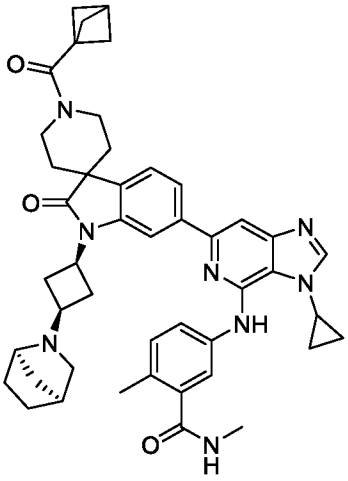
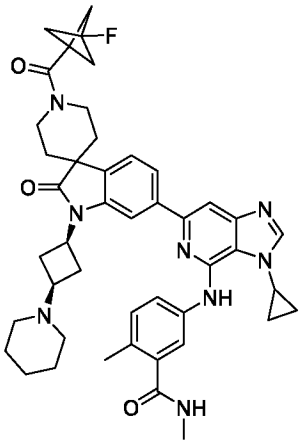
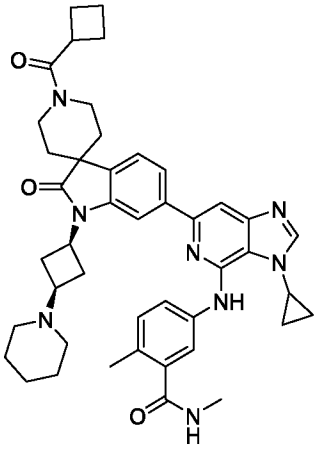
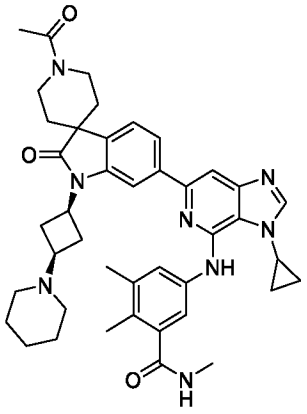
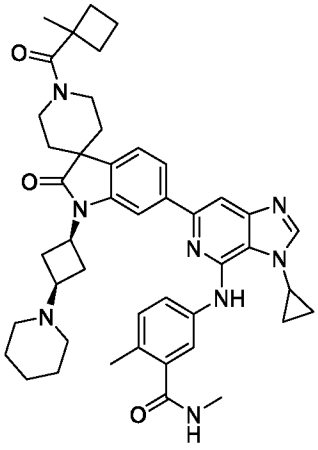
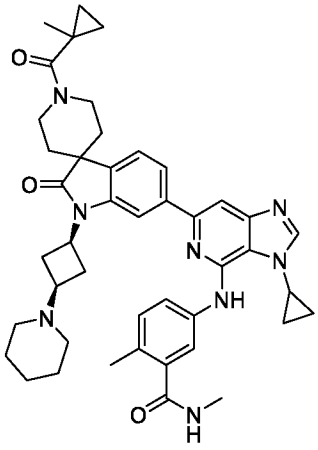

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

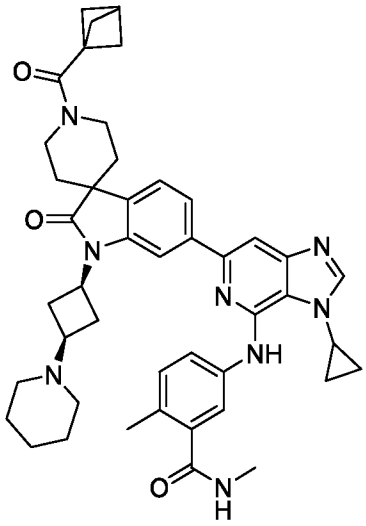
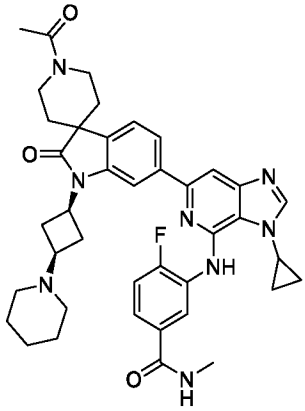
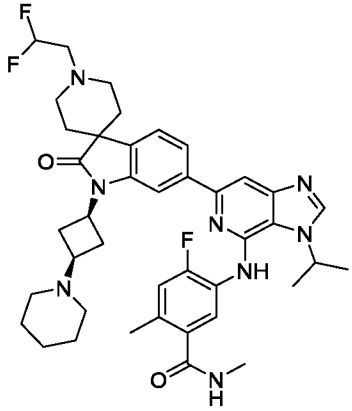
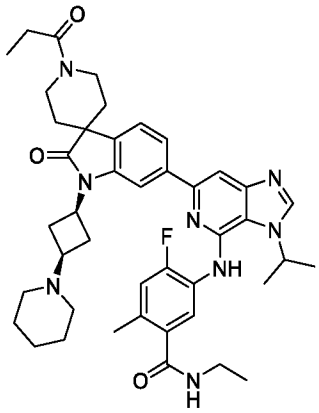
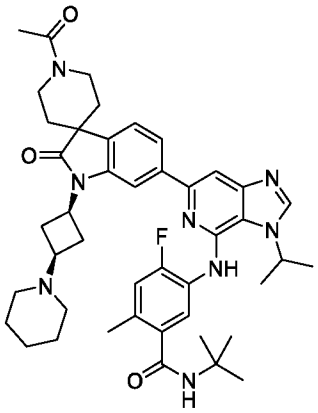
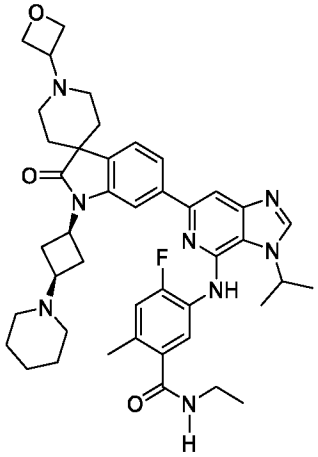
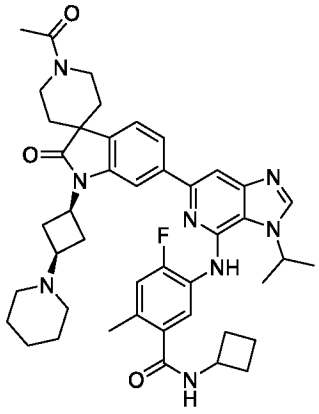
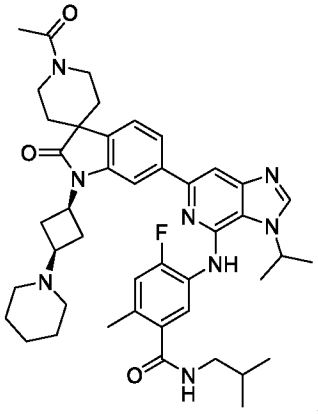
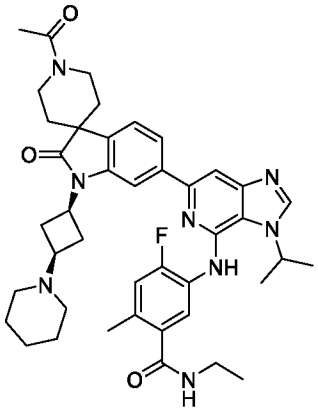
или их фармацевтически приемлемых солей.

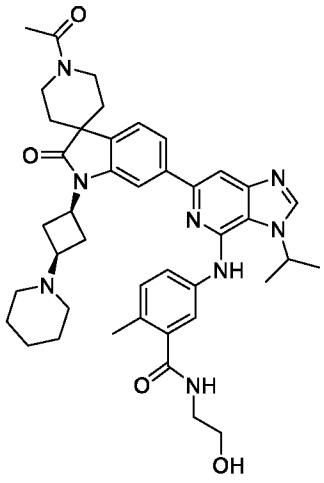
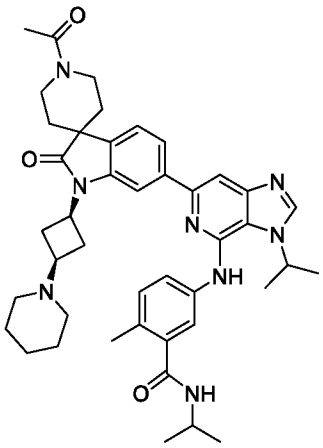
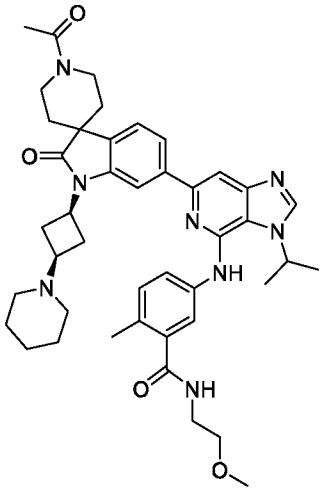
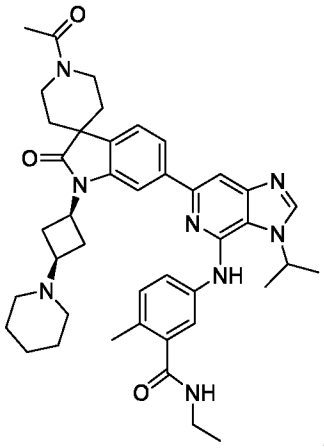
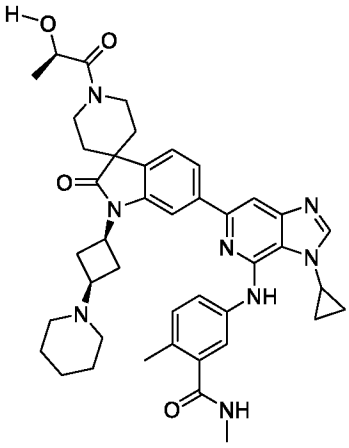
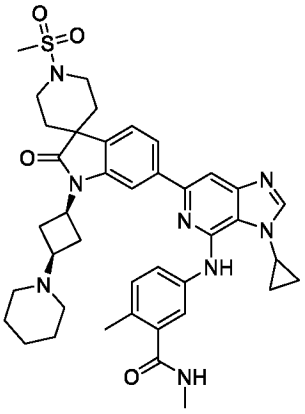
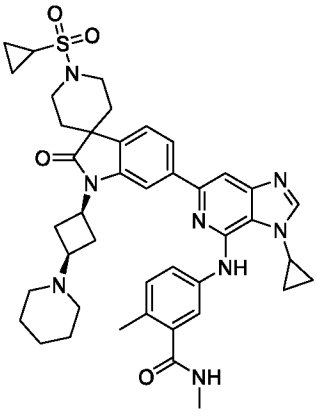
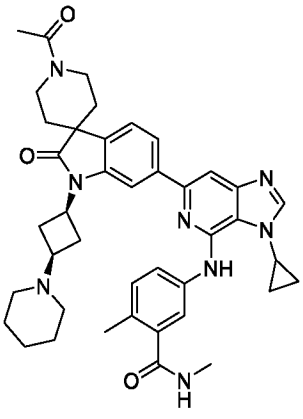
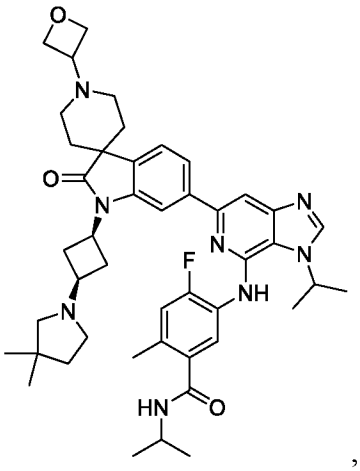
[0230] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

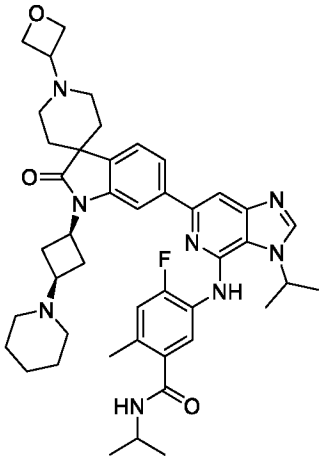
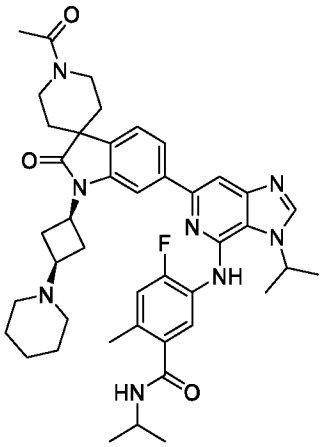
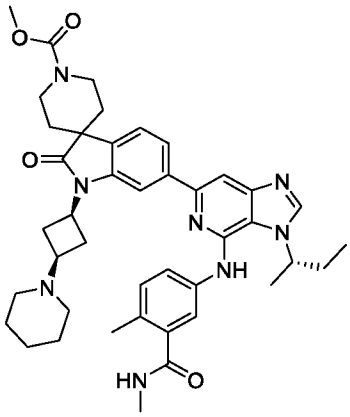
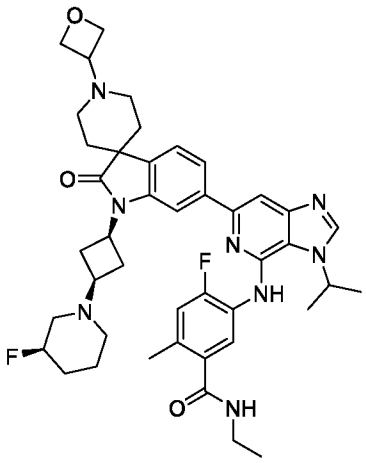
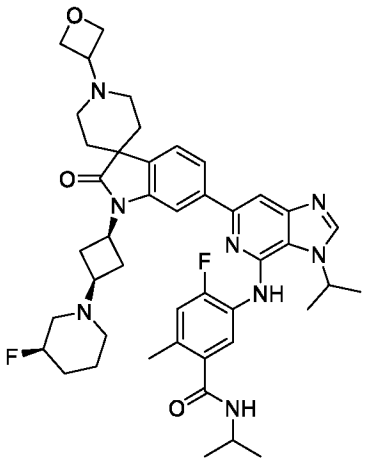
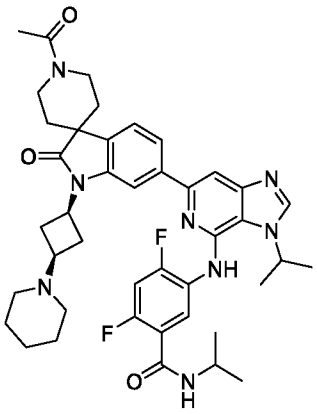
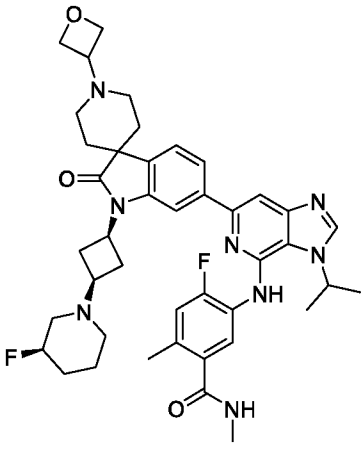
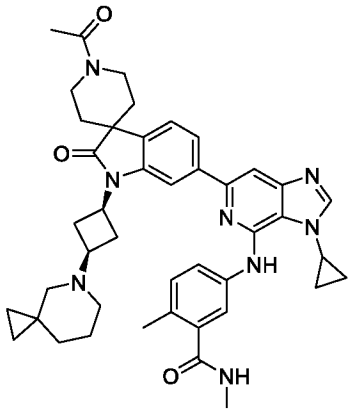
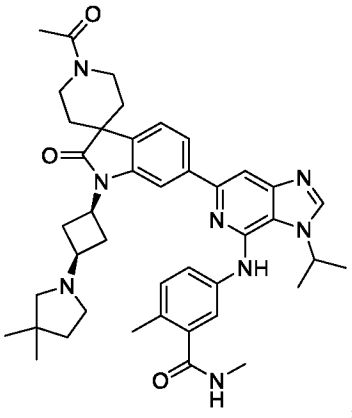

,

,

,

,

,

,

,

,

,

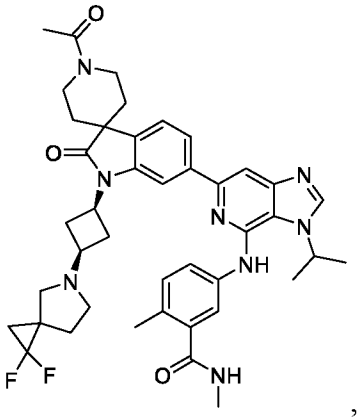
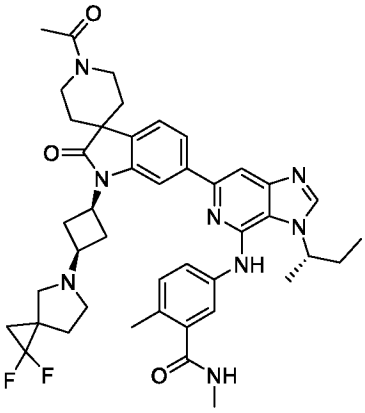
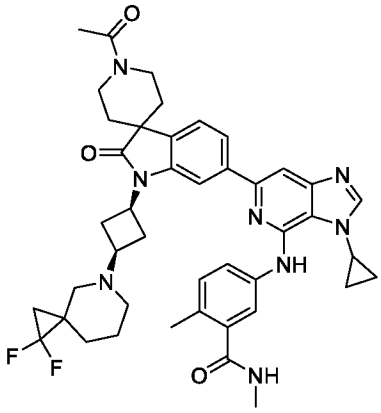
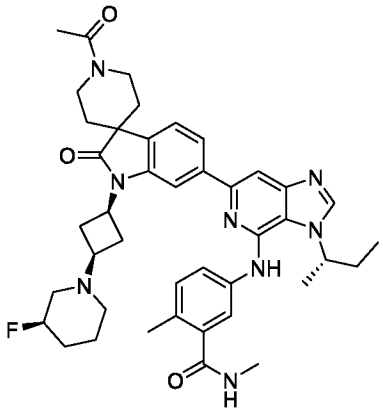
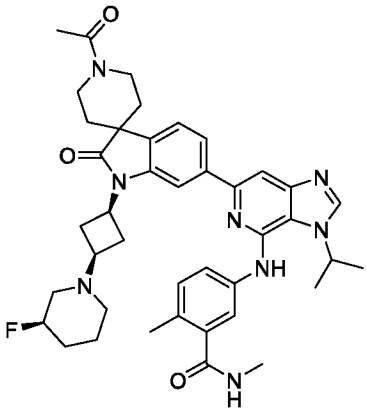
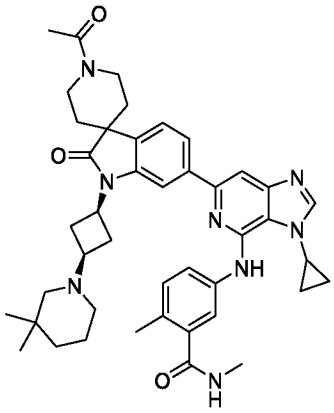
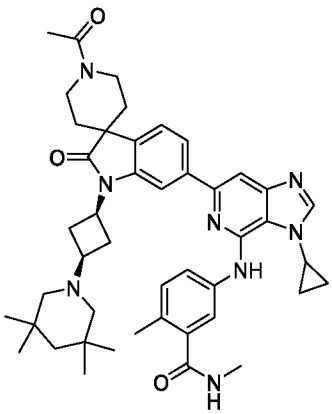
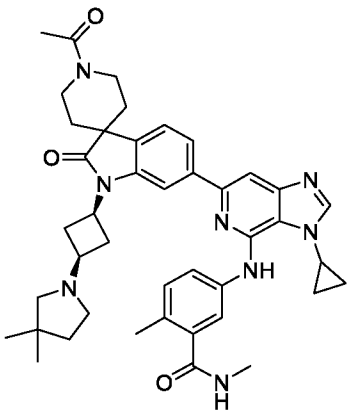
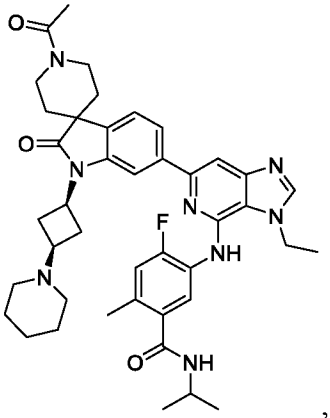
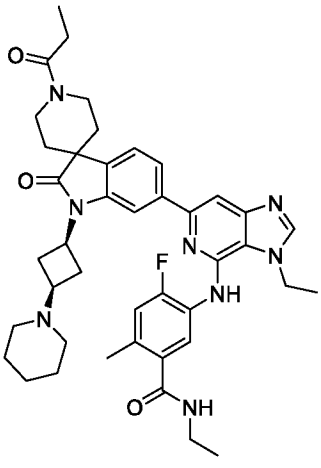
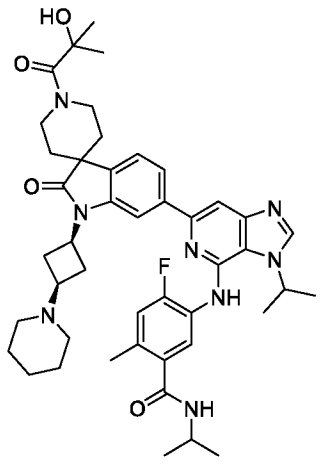
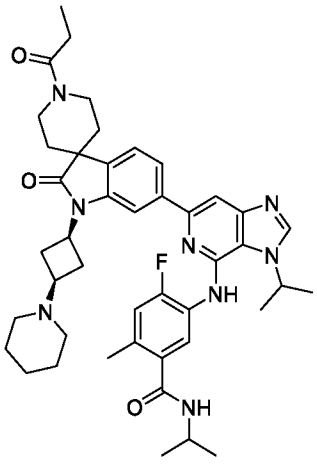

,

,

,

,

,

,

,

,

,

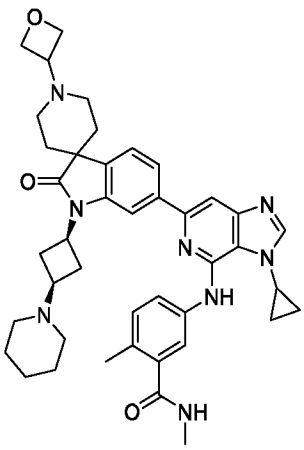
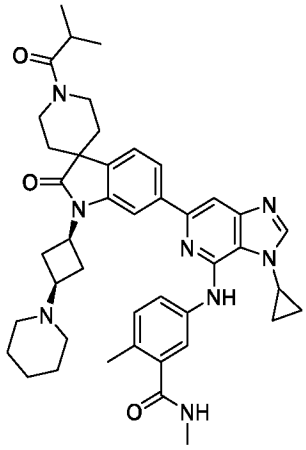
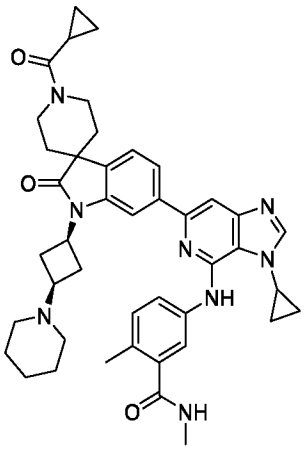
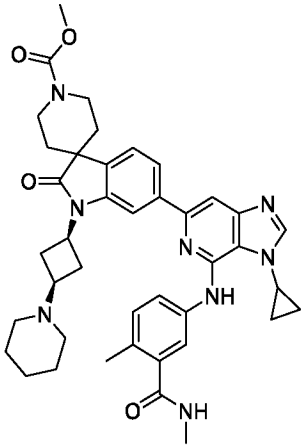
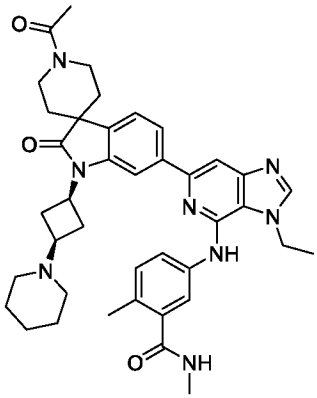
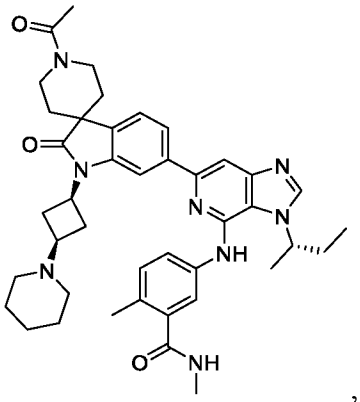
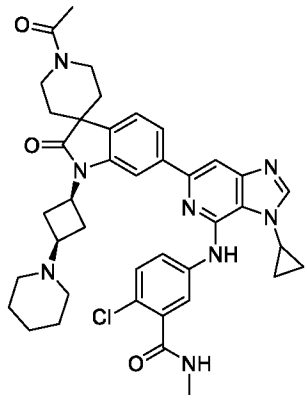
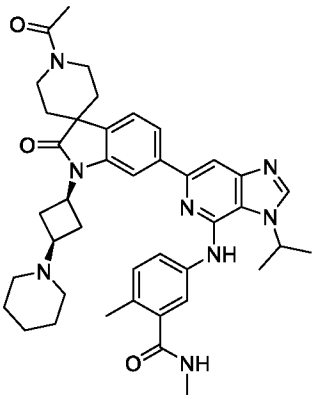
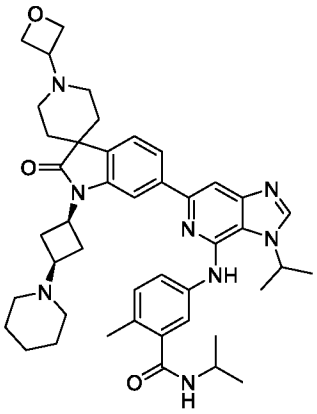
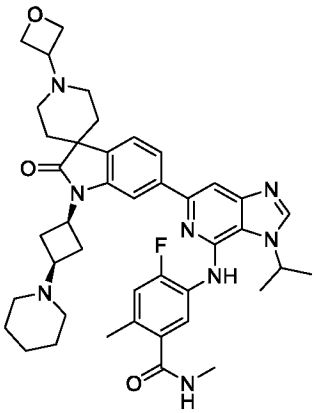
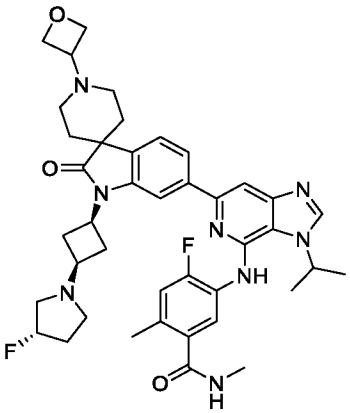
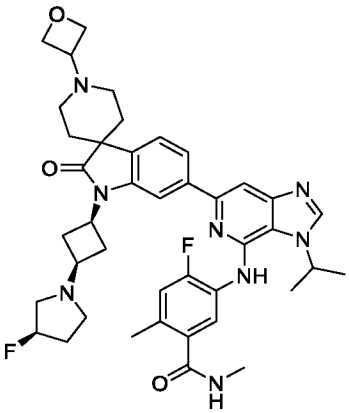

,

,

,

,

,

,

,

,

,

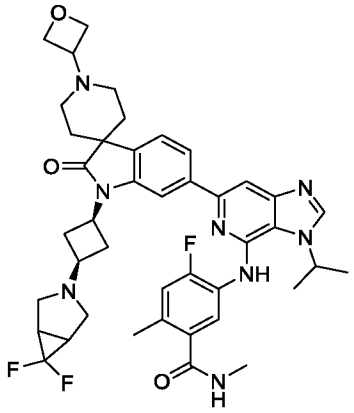
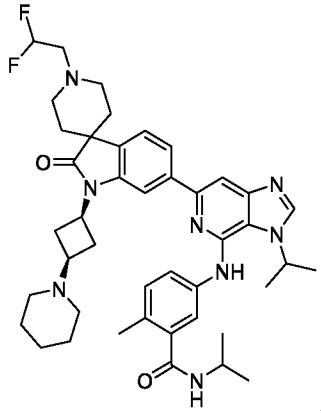

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

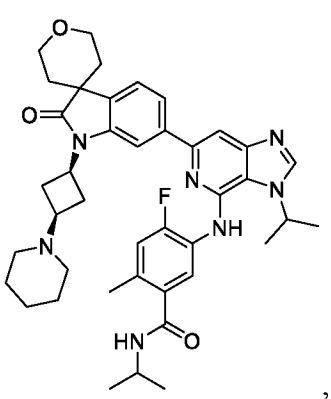
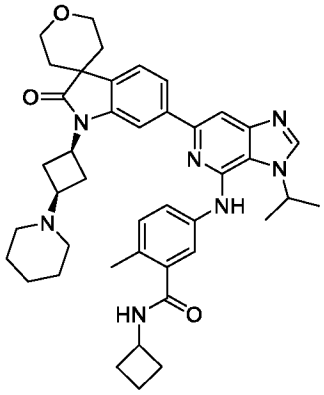
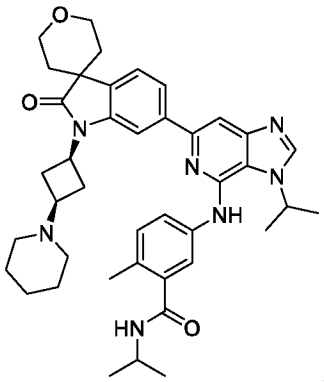
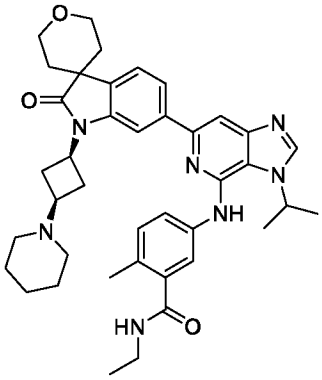
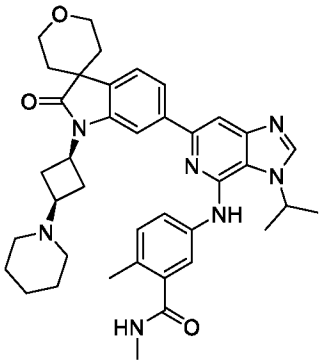
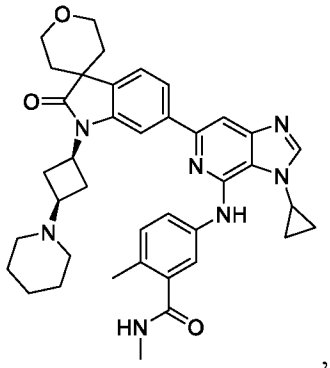

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

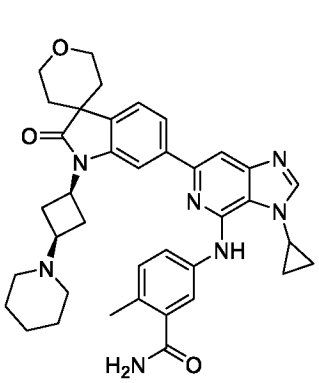
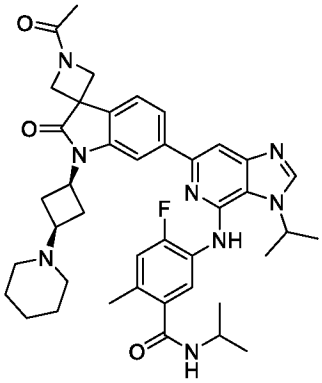
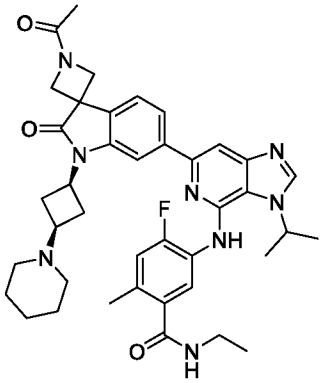
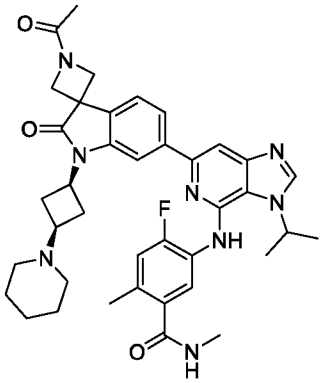
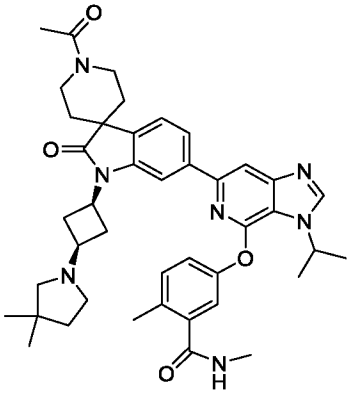
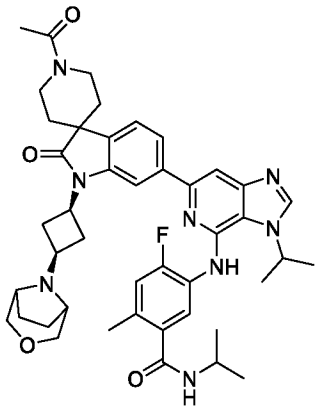
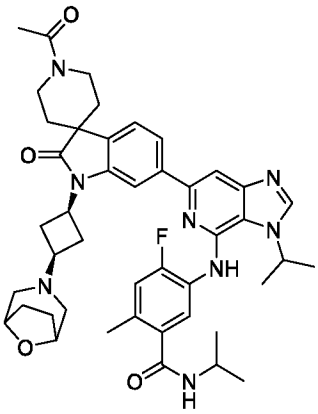
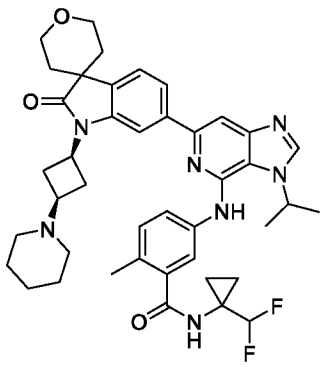
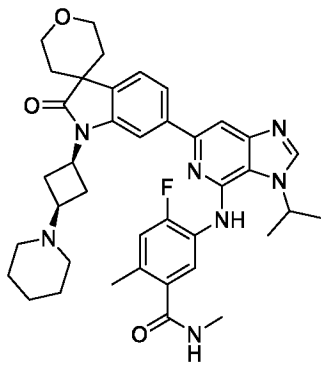

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или их фармацевтически приемлемых солей.

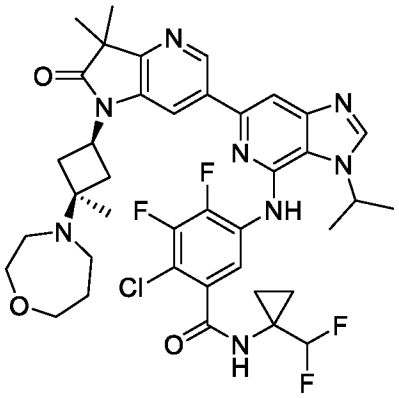
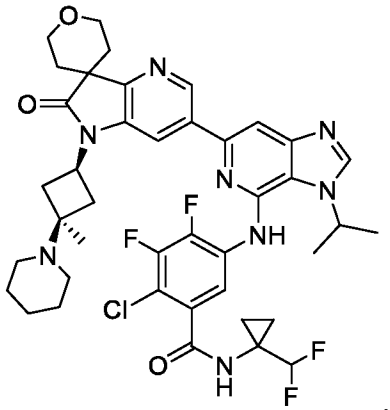
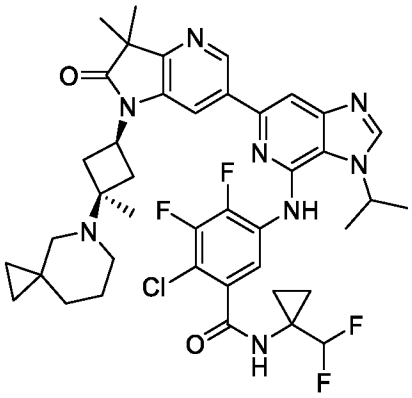
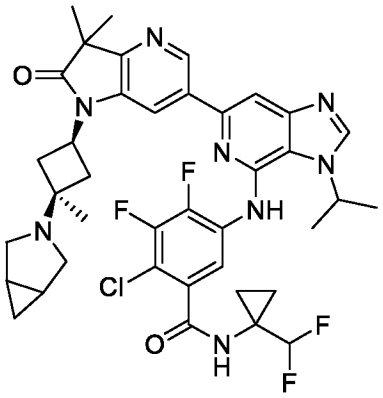
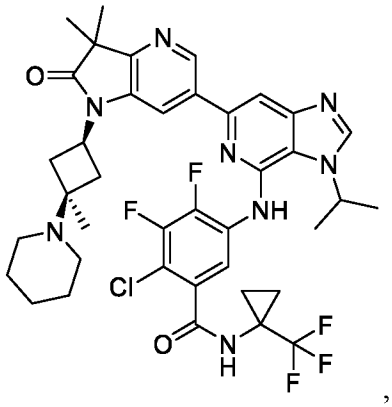
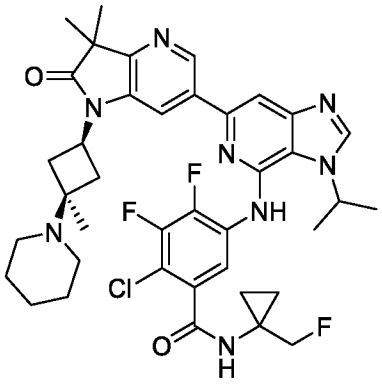
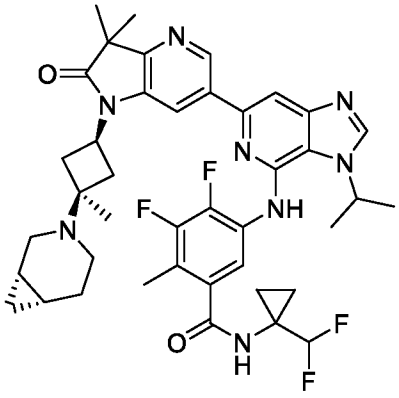
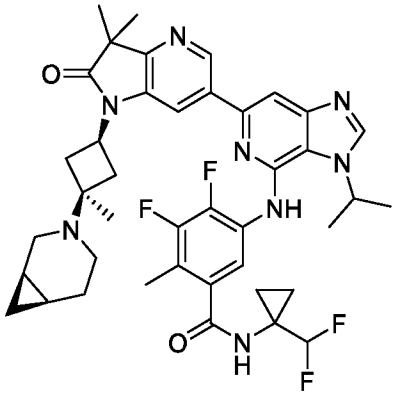
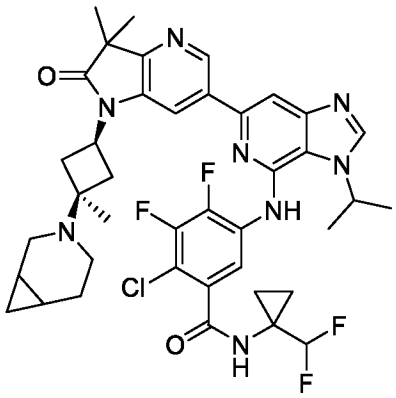
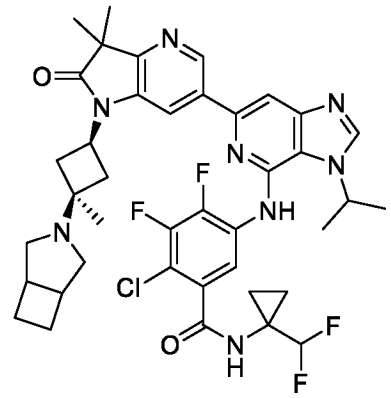
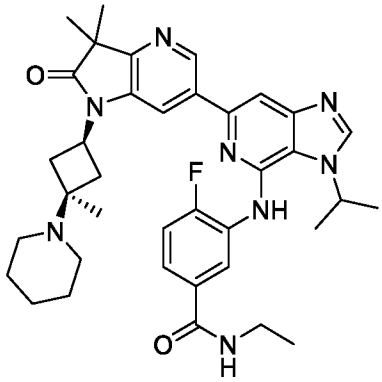
[0231] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

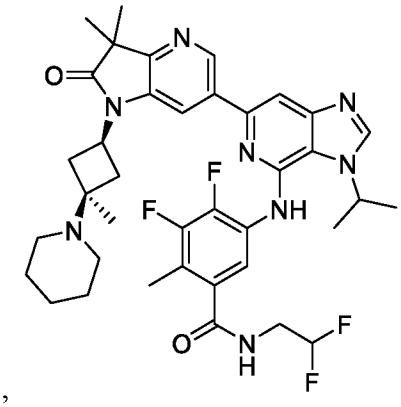
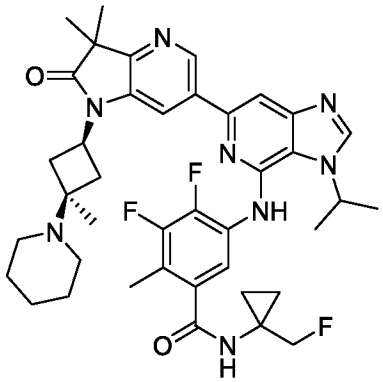
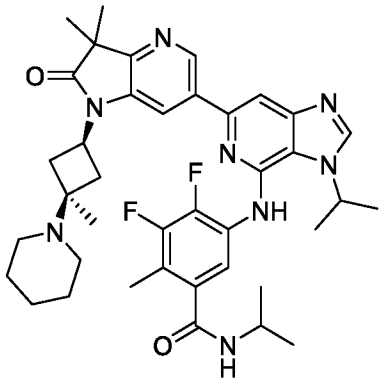
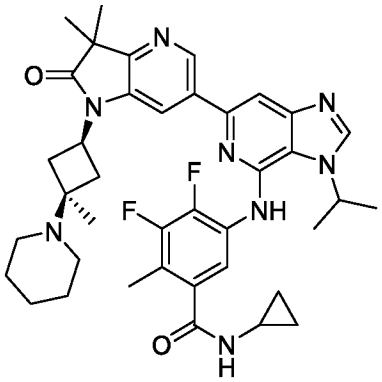
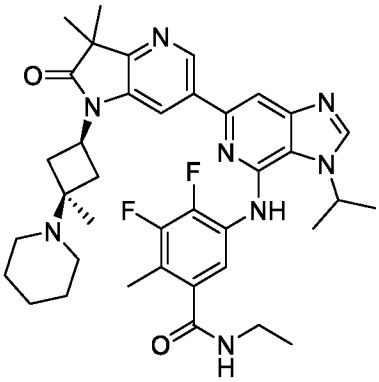
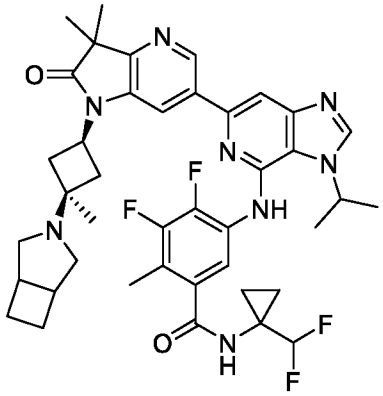
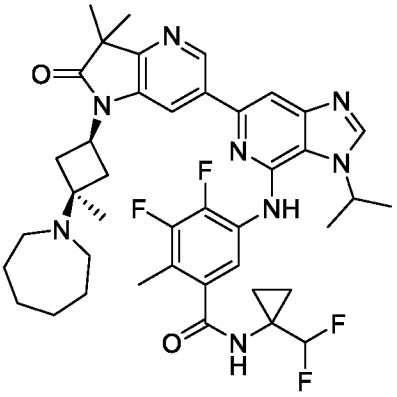
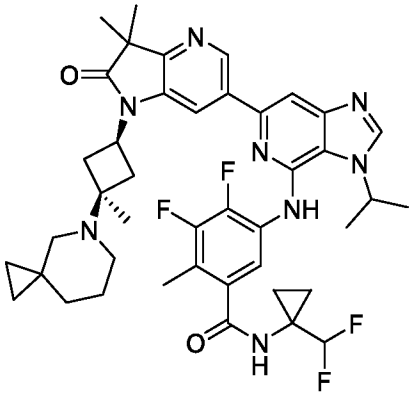
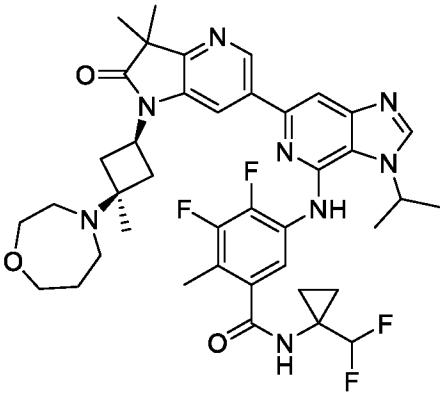
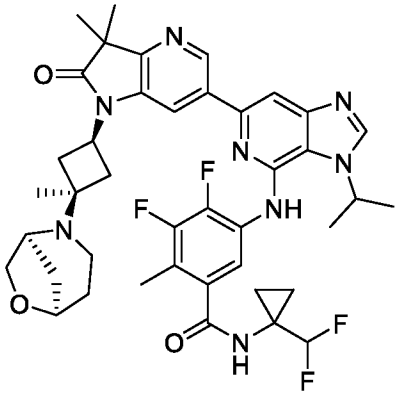







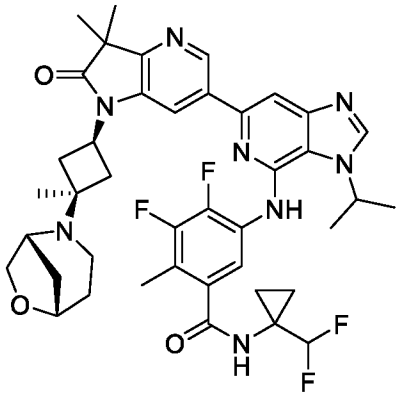
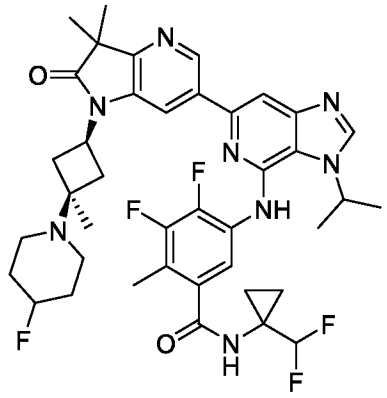
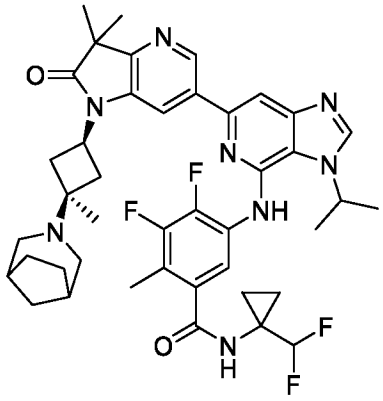
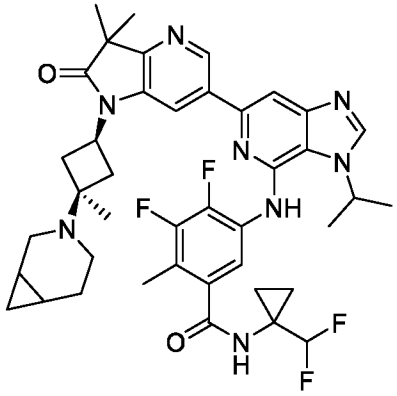
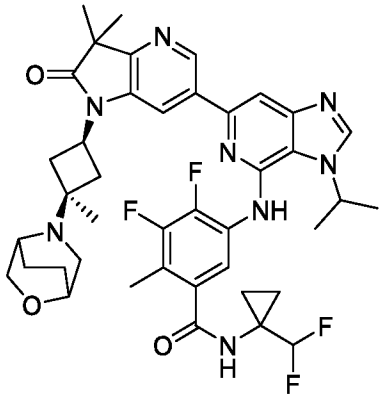
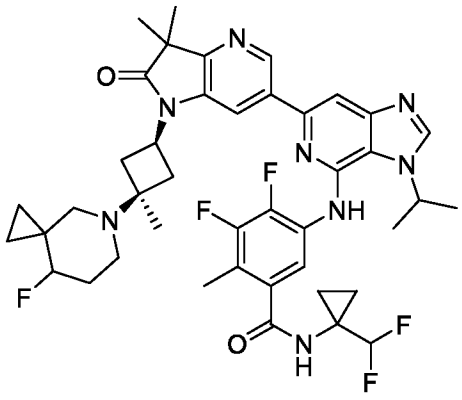
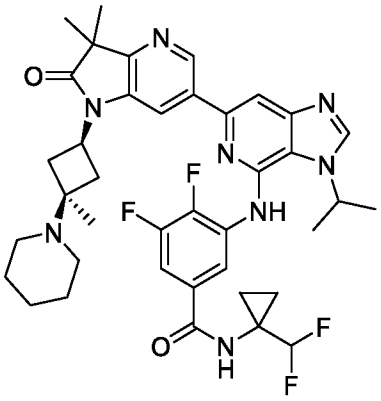
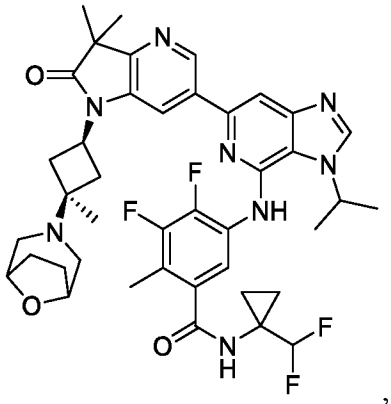
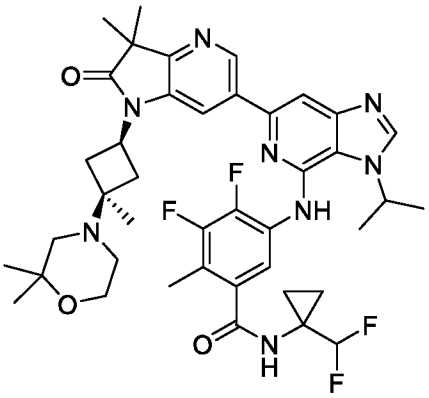

,

,

,

,

,

,

,

и

,

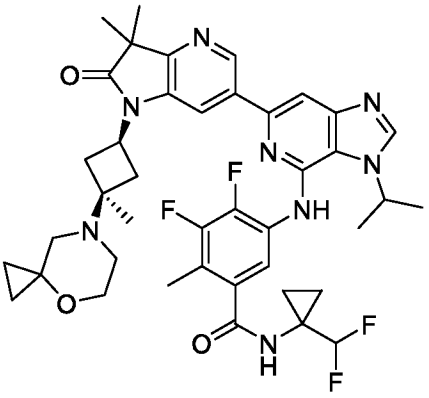
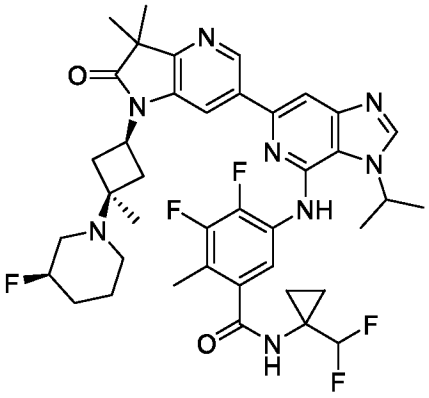
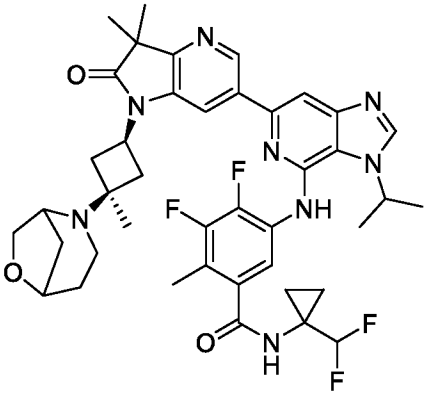
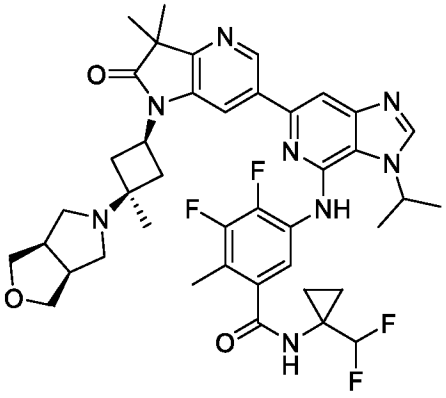
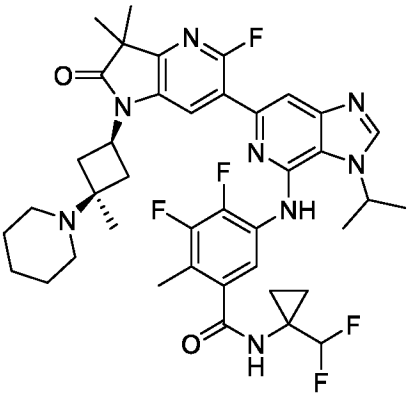
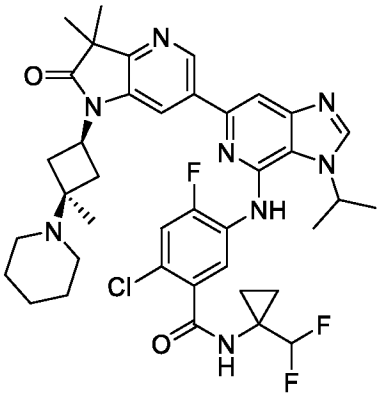
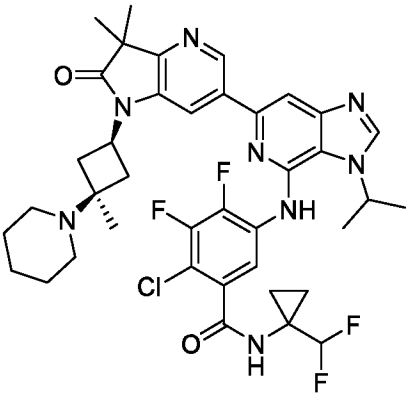
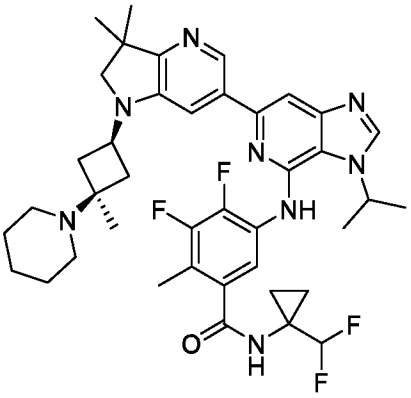
или их фармацевтически приемлемых солей.

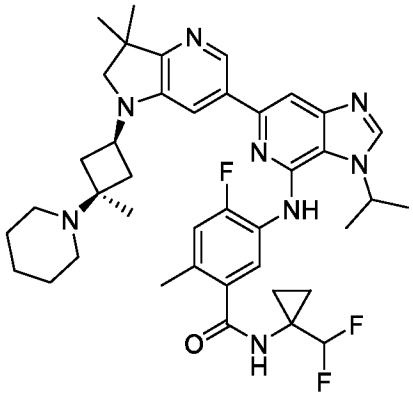
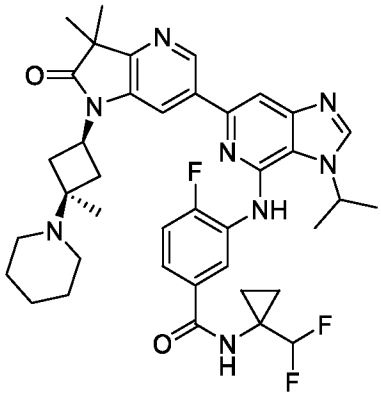
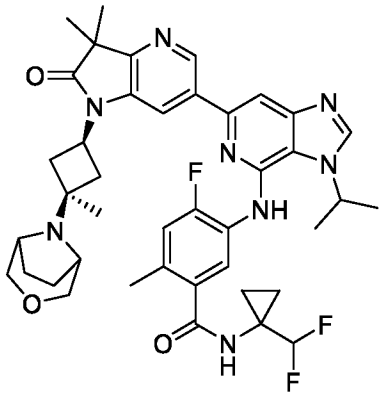
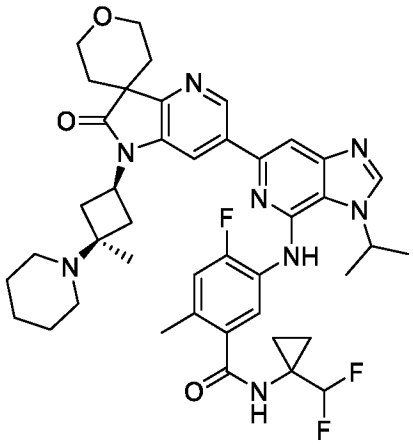
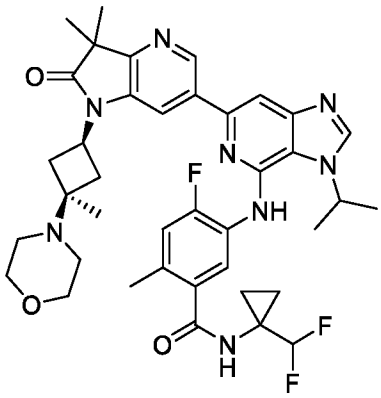
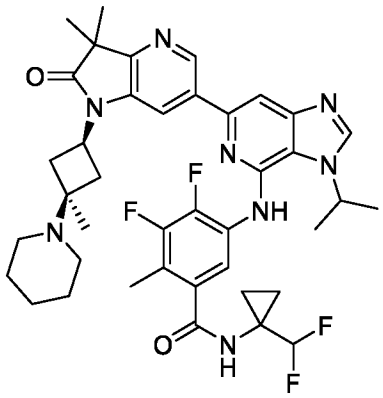
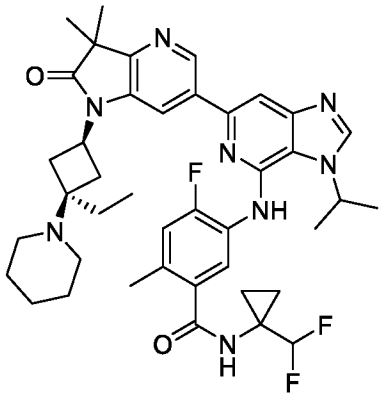
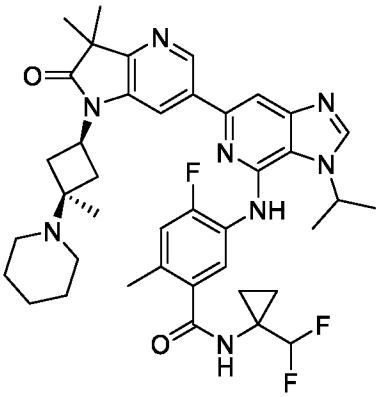
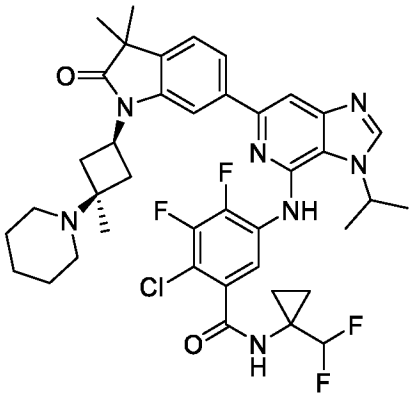
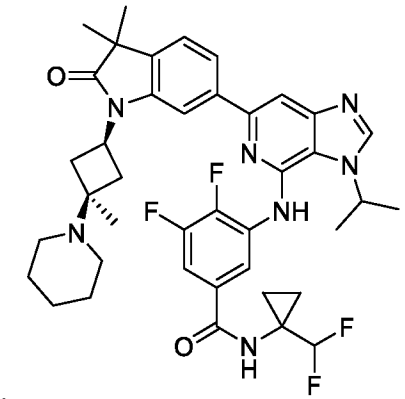
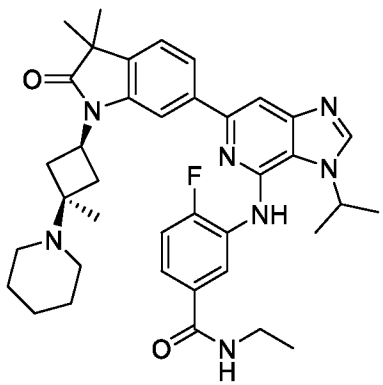
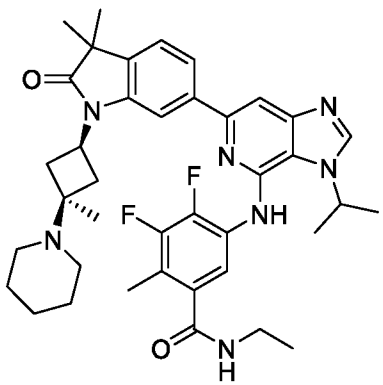
[0232] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:

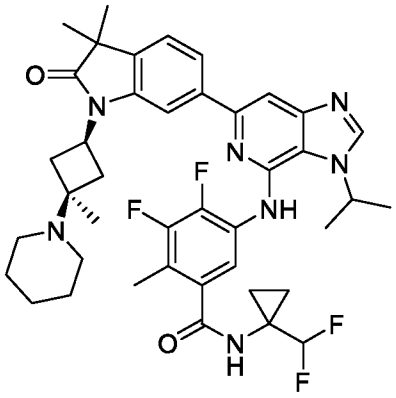
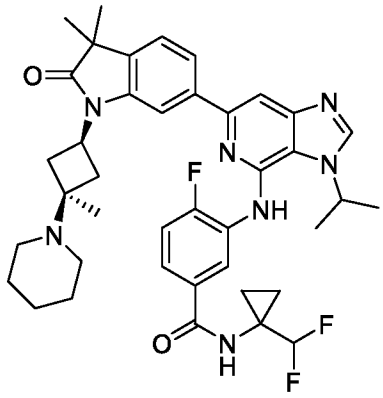
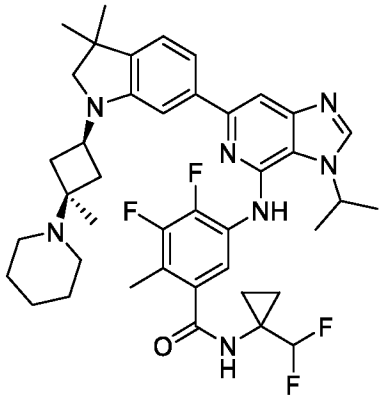
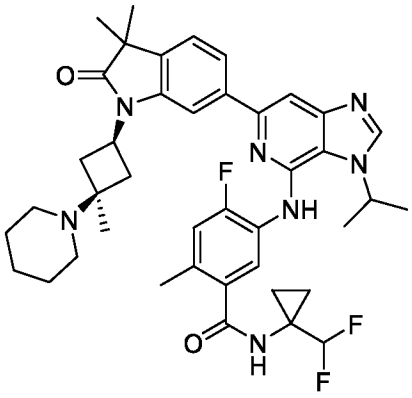
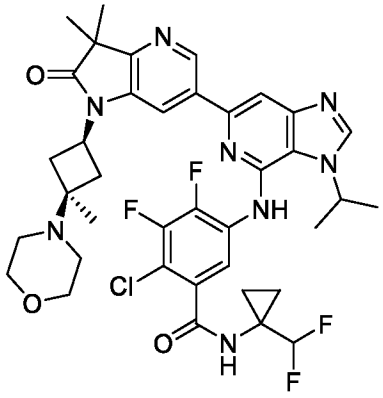
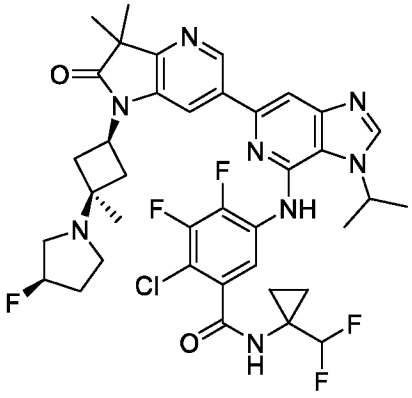
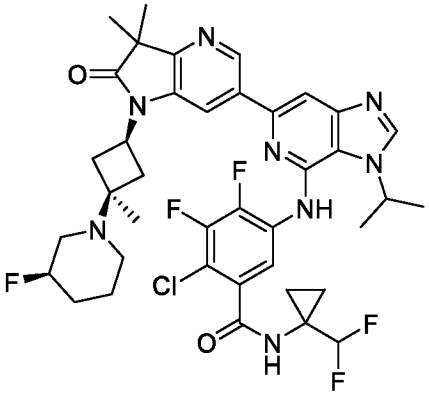
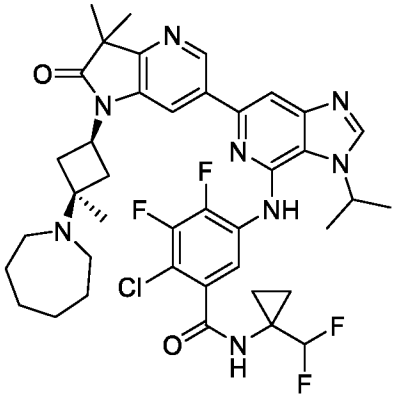
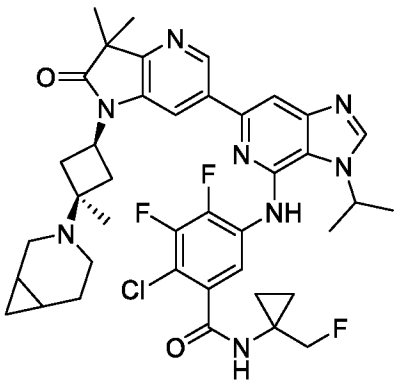

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

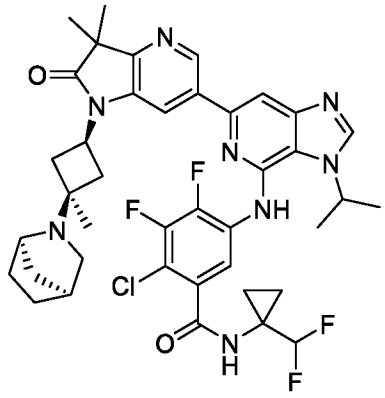
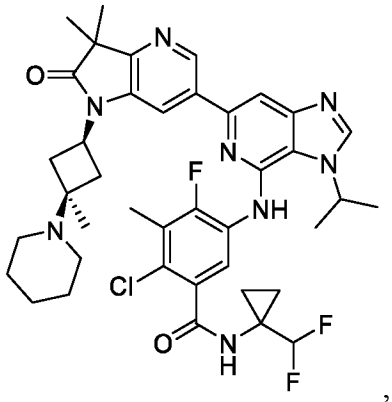
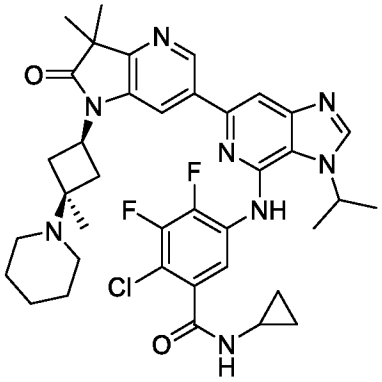
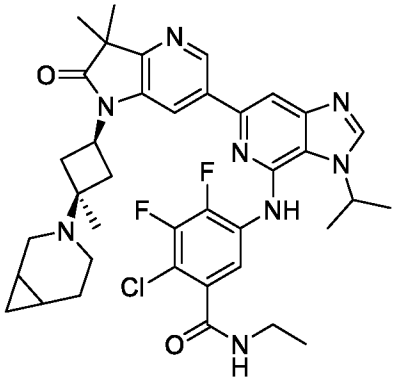
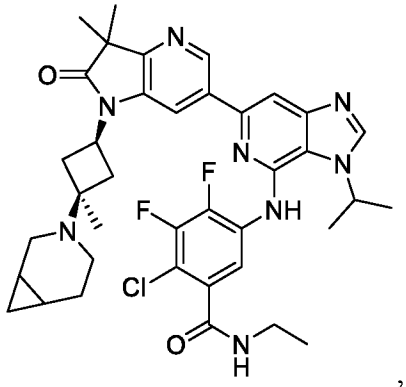
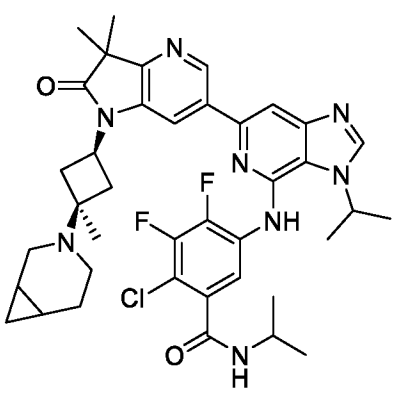
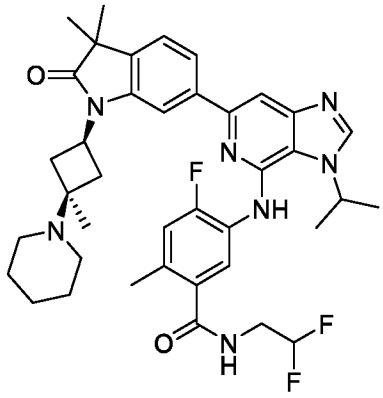
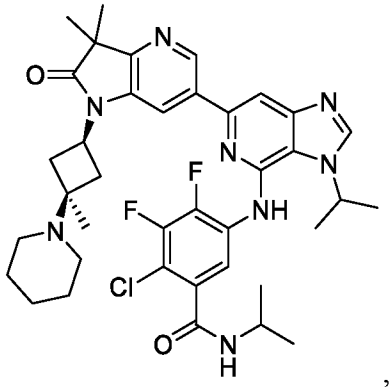
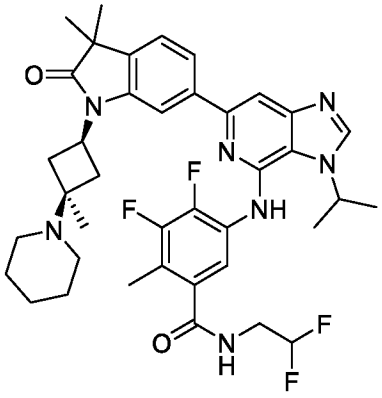
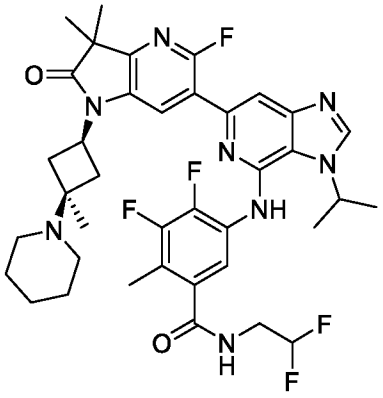
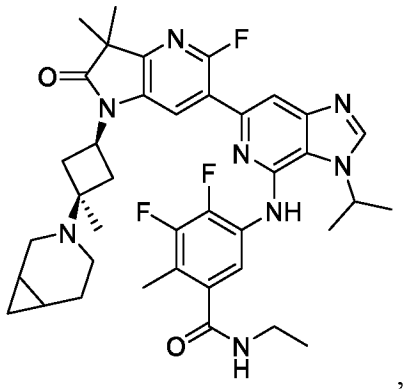

,

,

,

,

,

,

,

,

,

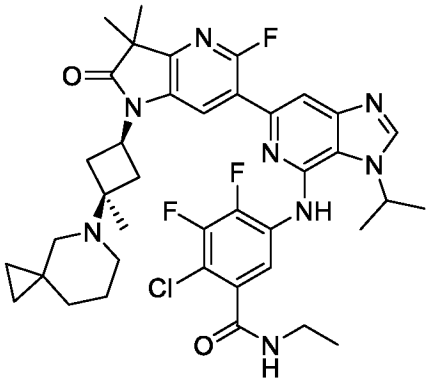
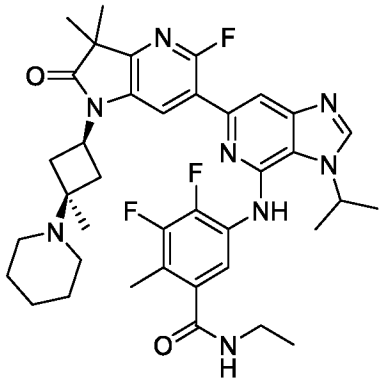
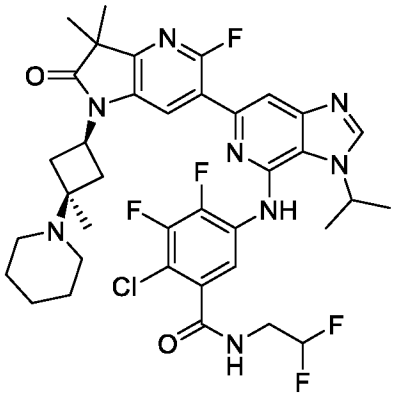
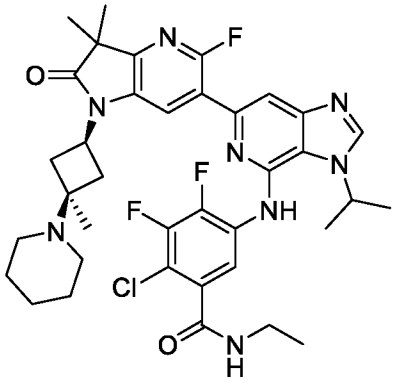
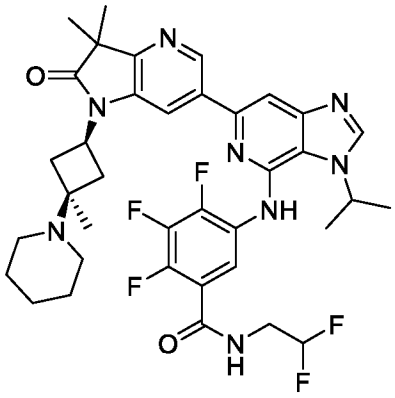
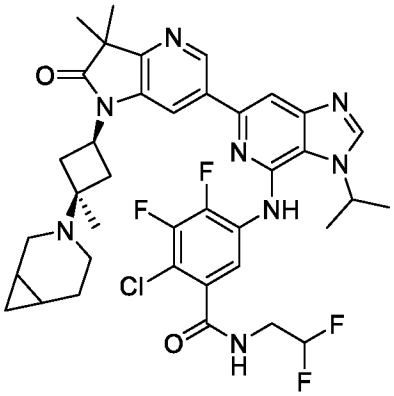
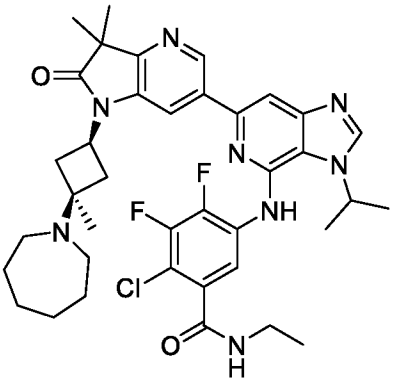
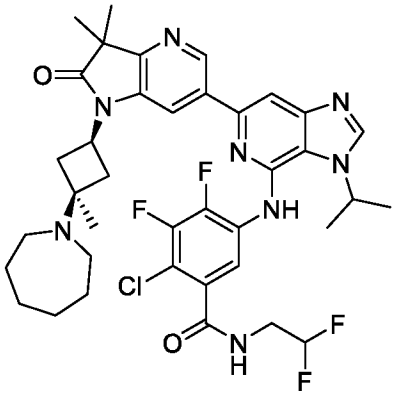
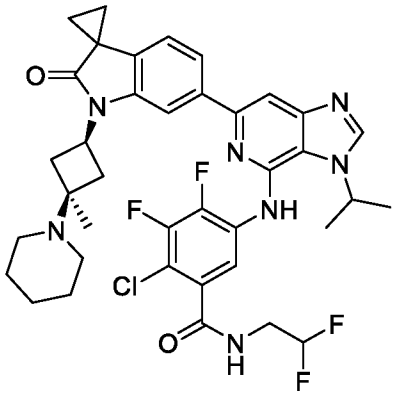
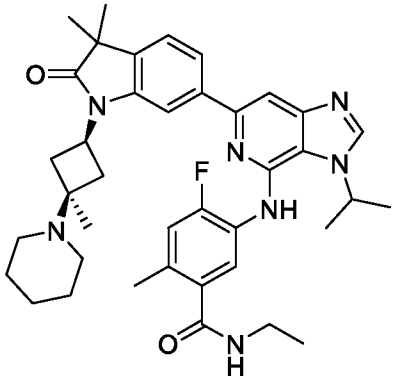

,

,

,

,

,

,

,

,

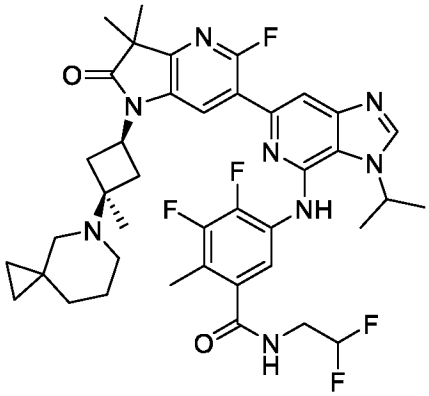
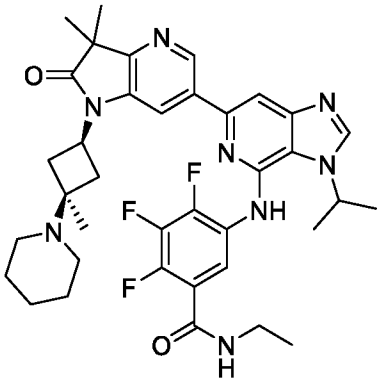
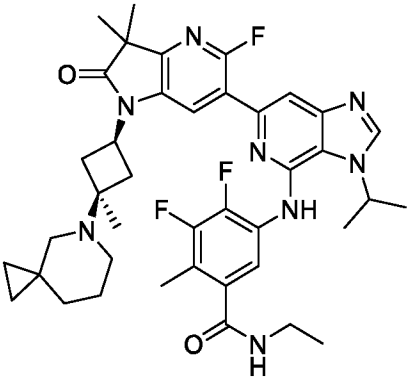
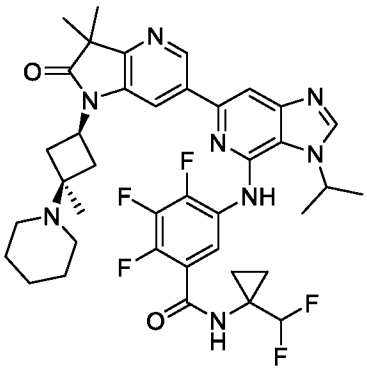
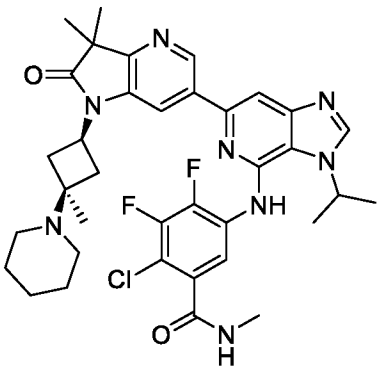
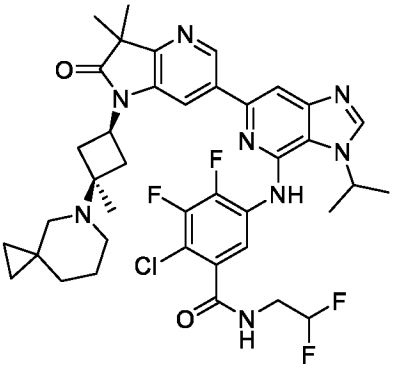
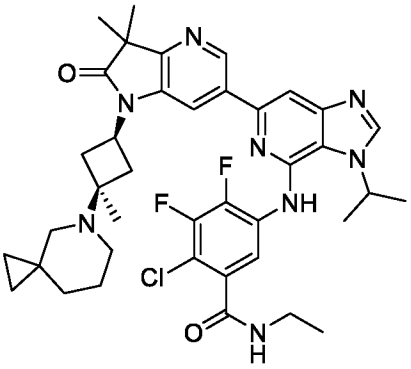
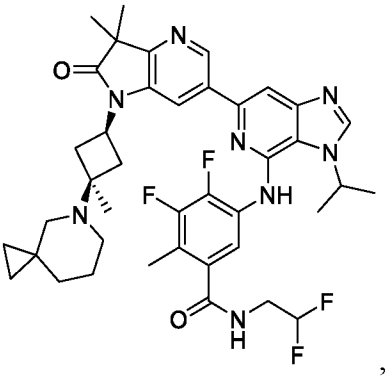
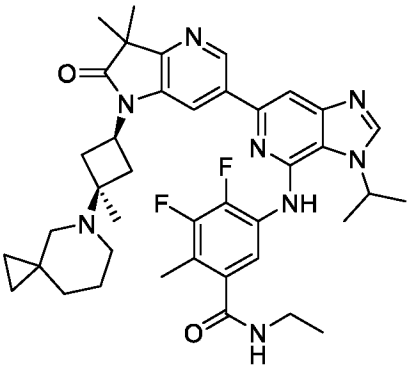

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

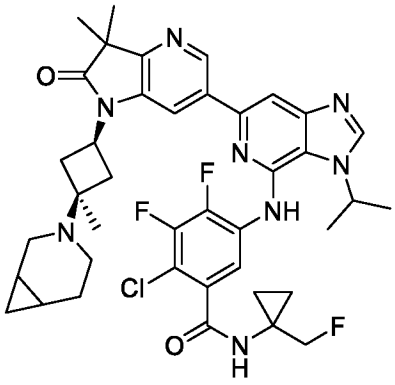
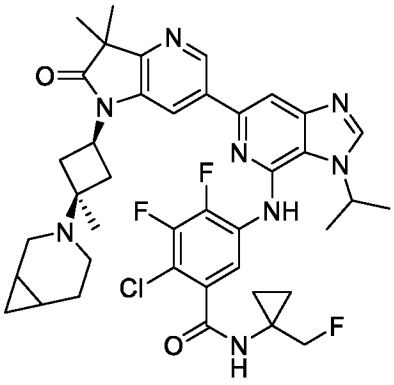
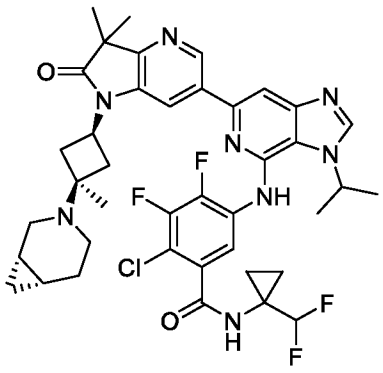
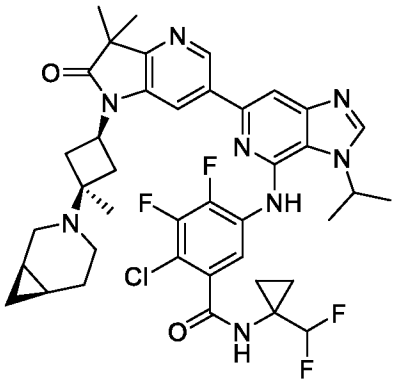
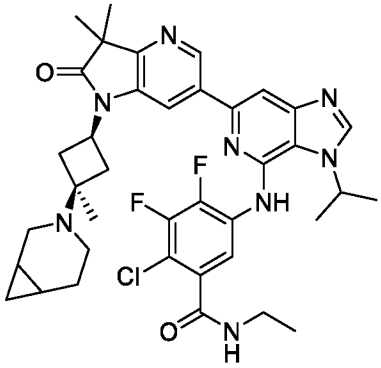
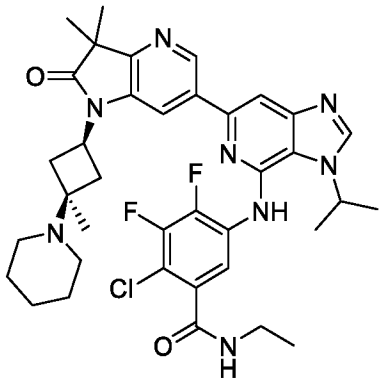
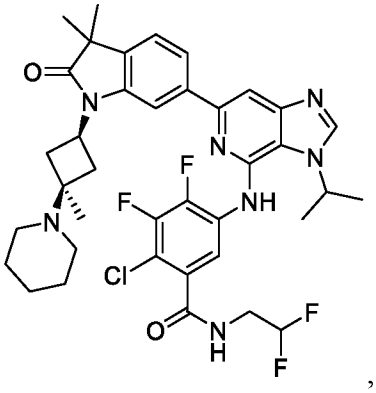
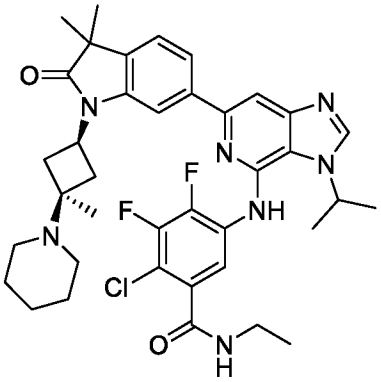
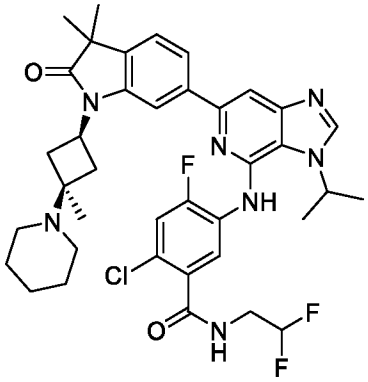
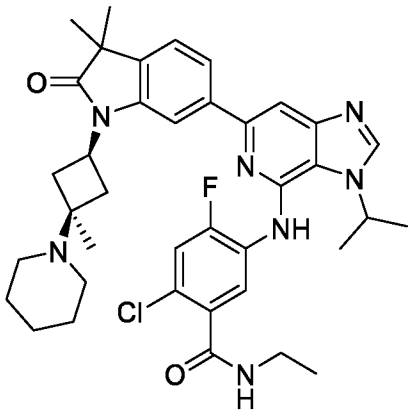
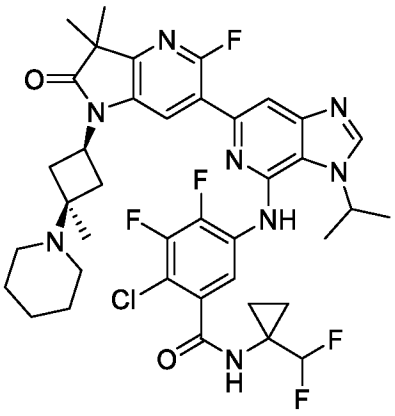

,

,

,

,

,

,

,

или

, или их фармацевтически приемлемую соль.

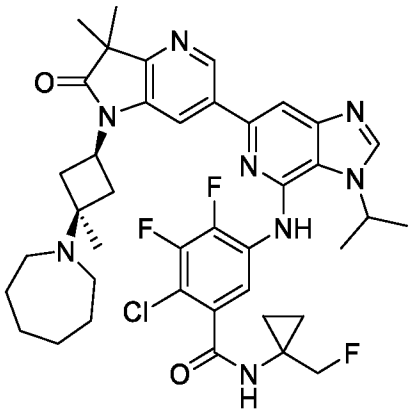
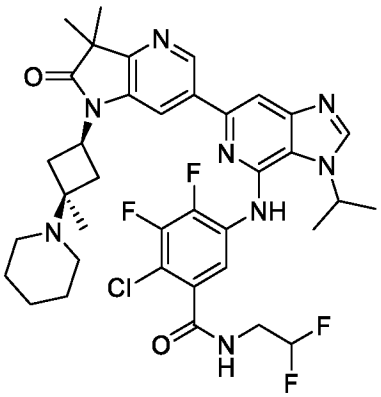
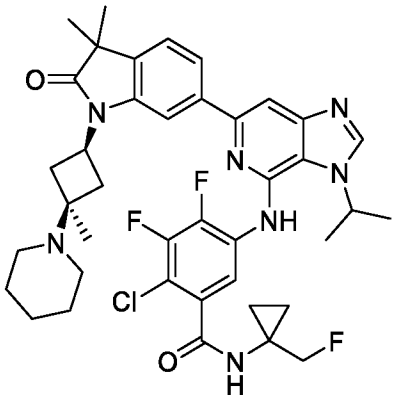
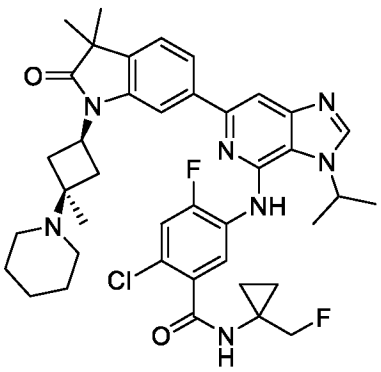
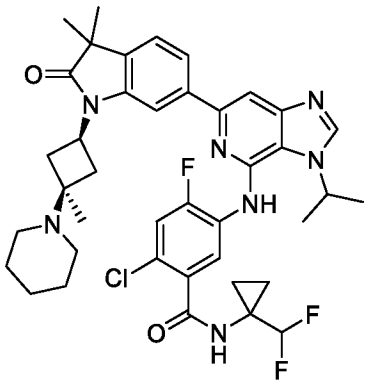
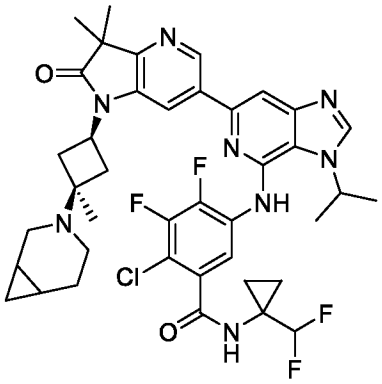
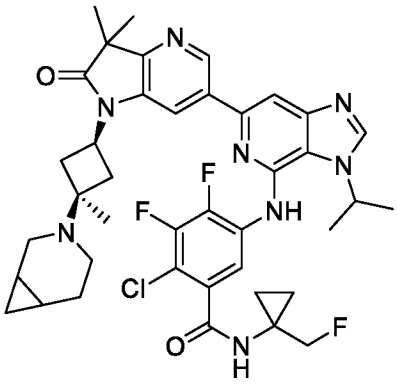
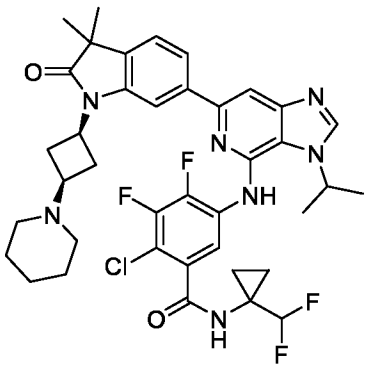
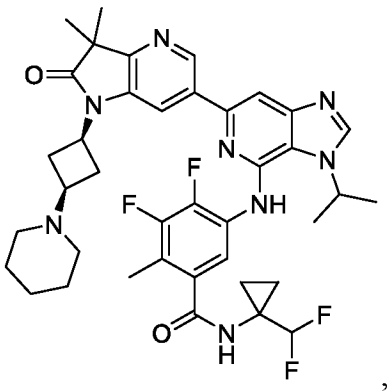
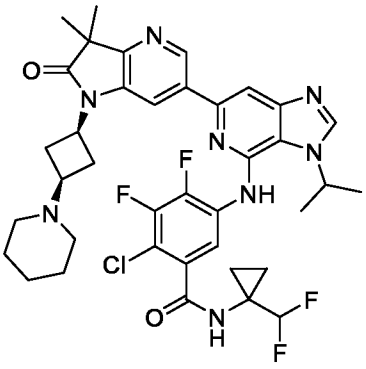
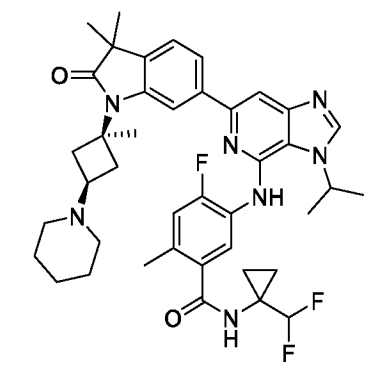
[0233] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:

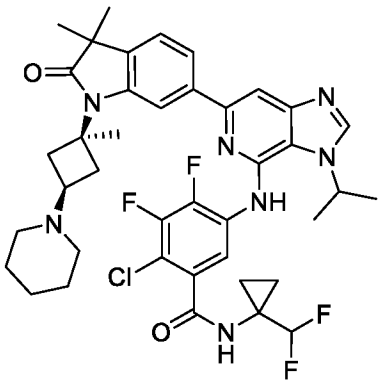
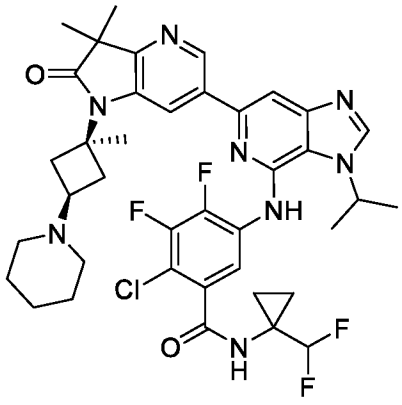

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

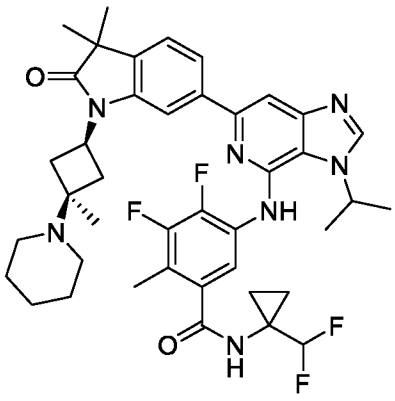

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

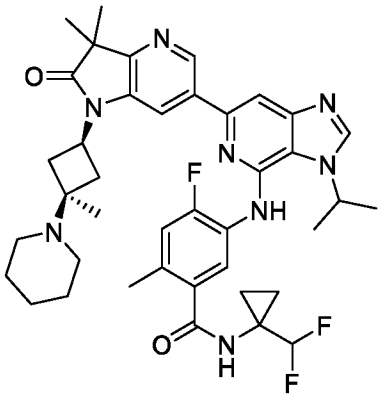
или их фармацевтически приемлемую соль.

[0234] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:



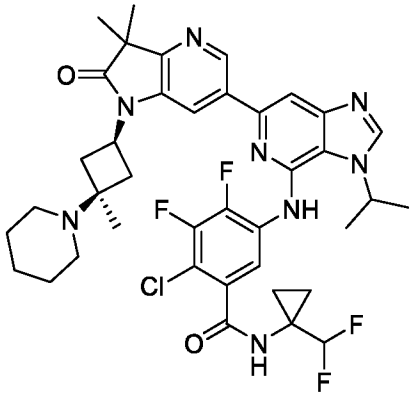
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0235] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:



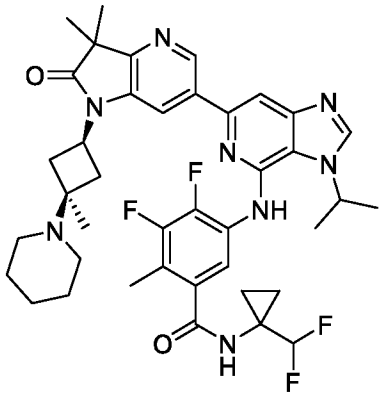
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0236] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:



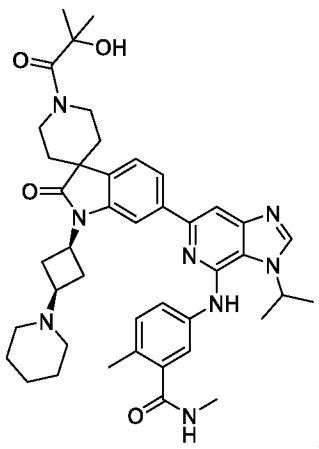
или его фармацевтически приемлемую соль.

[0237] В некоторых вариантах реализации соединений формулы I, II, IIa, IIb, III или IIIa указанное соединение представляет собой:



или его фармацевтически приемлемую соль.

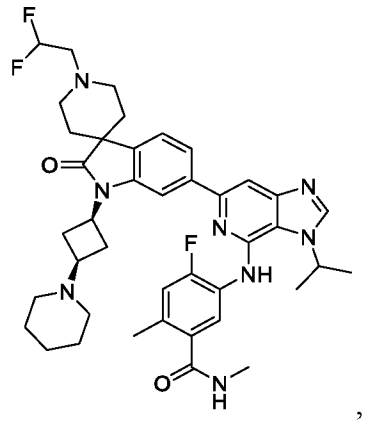
[0238] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или VI указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

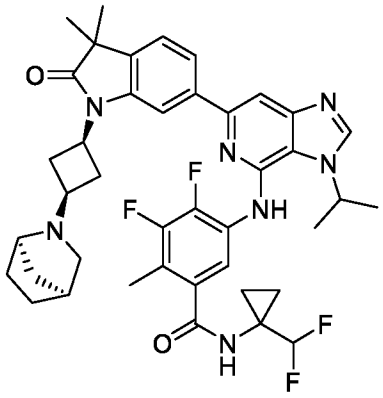
[0239] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или VI указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

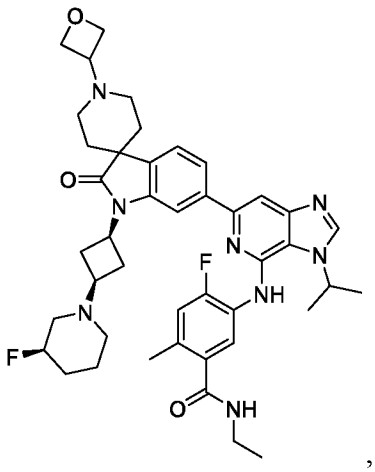
[0240] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

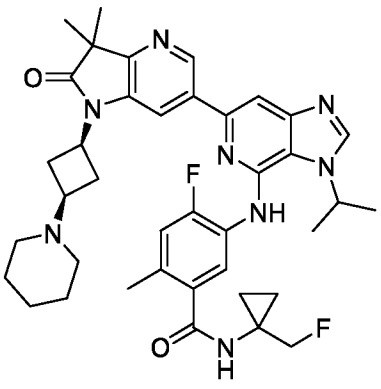
[0241] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или VI указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

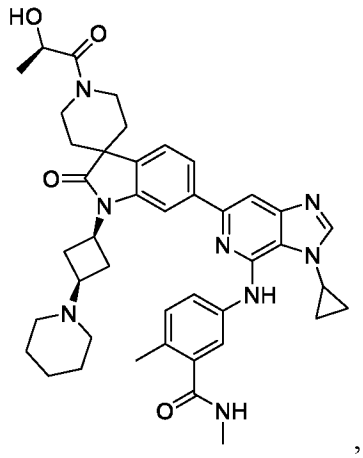
[0242] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

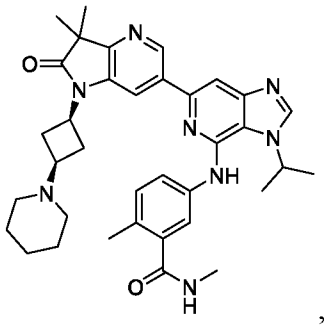
[0243] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или VI указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

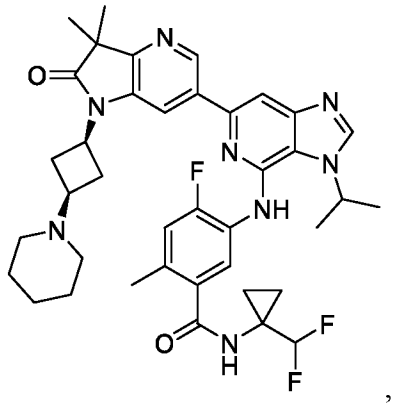
[0244] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

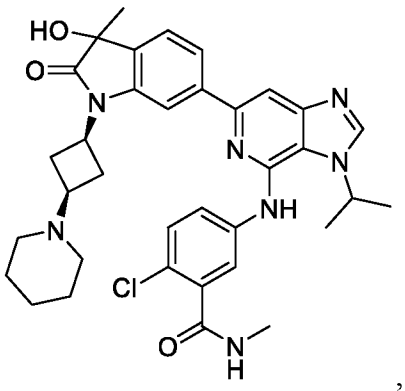
[0245] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

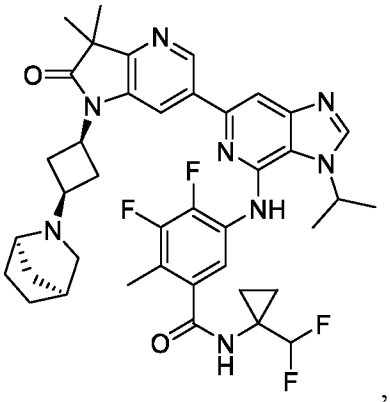
[0246] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

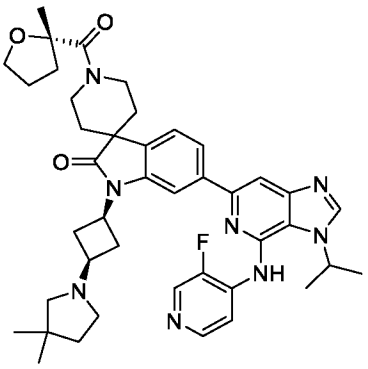
[0247] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

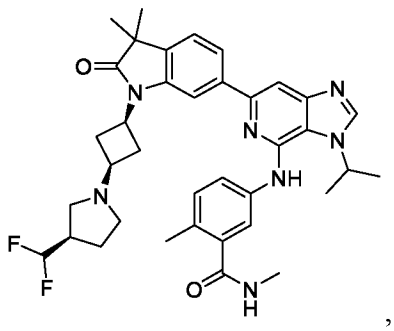
[0248] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или VI указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

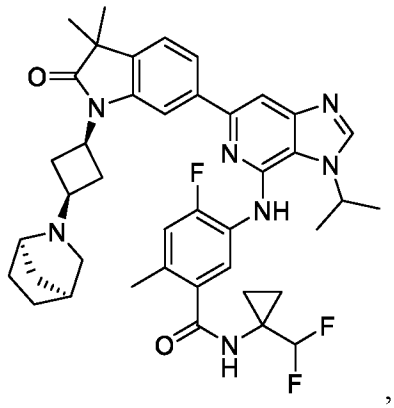
[0249] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

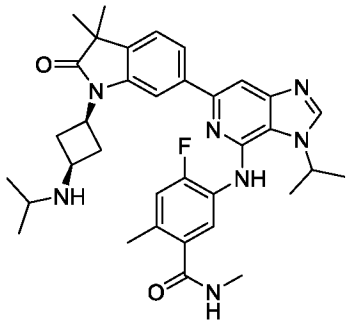
[0250] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

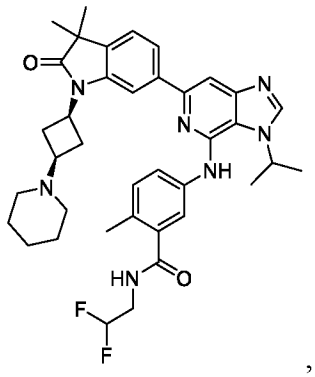
[0251] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

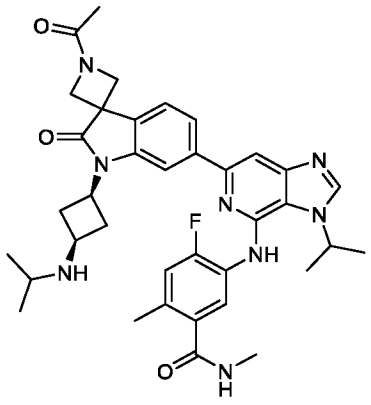
[0252] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III или IV указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

[0253] В некоторых вариантах реализации соединения формулы I, II, IIa, III, IV или V указанное соединение представляет собой:



,

или его фармацевтически приемлемую соль.

III. Композиции и наборы

[0254] Описанные в настоящем документе соединения обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь и один или более фармацевтически приемлемых переносящих сред, выбранных из носителей, адъювантов и вспомогательных веществ. Предлагаемые в настоящем документе соединения могут быть единственным активным ингредиентом фармацевтических композиций или одним из активных ингредиентов. Подходящие фармацевтически приемлемые переносящие среды могут включать, например, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проникновения, солюбилизаторы и

адъюванты. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармации. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0255] В одном аспекте в настоящем документе представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение, представленное в настоящем документе (например, соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый наполнитель или носитель. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

[0256] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, дополнительно содержат один или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0257] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают агенты, которые обладают терапевтическим действием при инфекции вируса гепатита B (ВГВ), инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), рака или гиперпролиферативного заболевания. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы PD1 и/или ингибиторы PDL1. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты, которые обладают терапевтическим действием при инфекции ВГВ, включают ингибиторы PDL1 и/или ингибиторы PDL1. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты, которые

обладают терапевтическим действием при раке или гиперпролиферативном заболевании, включают ингибиторы PD1 и/или ингибиторы PDL1.

[0258] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают агенты, которые обладают терапевтическим действием при инфекции ВГВ. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона альфа-2b, Реаферона-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0259] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают агенты, которые обладают терапевтическим действием при инфекции ВИЧ. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата,

эмтрицитабина и ламивудина или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0260] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают ингибиторы PD1 и/или ингибиторы PDL1. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из ниволумаба, ламбролизумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба или авелумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0261] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты включают агенты, которые обладают терапевтическим действием при раке или гиперпролиферативном заболевании. В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнина, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0262] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0263] Фармацевтические композиции можно вводить в виде однократной или многократной дозы. Фармацевтическую композицию можно вводить различными способами, включая, например, ректальные, буккальные, интраназальные и трансдермальные способы. Согласно некоторым вариантам реализации фармацевтические композиции можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или в виде средства для ингалятора.

[0264] Одним из способов введения является парентеральный, например, путем инъекции. Формы, в которых описанные в настоящем документе фармацевтические композиции могут быть включены для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии или эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

[0265] Пероральное введение может быть представлять собой еще один способ введения описанных в настоящем документе соединений. Введение можно осуществлять, например, с помощью капсул или таблеток с энтеросолюбильным покрытием. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, активный ингредиент (такой, как соединение, описанное в настоящем документе) обычно разбавляют вспомогательным веществом и/или заключают в такой носитель, который может быть в форме капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество служит в качестве разбавителя, оно может быть в виде твердого, полутвердого или жидкого вещества, которое действует как переносящая среда, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, фармацевтические композиции могут быть в виде таблеток, пилюль, порошков, таблеток для рассасывания, саше, крахмальной облатки, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

[0266] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат

кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу или любые их комбинации. Указанные фармацевтические композиции могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие средства; эмульгирующие и суспендирующие средства; консерванты, такие как метил и пропилгидрокси-бензоаты; подсластители и ароматизаторы или любые их комбинации.

[0267] Фармацевтические композиции, которые включают по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, продолжительное или замедленное высвобождение активного ингредиента (такого, как соединение, описанное в настоящем документе) после введения субъекту с использованием процедур, известных в уровне техники. Системы доставки лекарственного средства с контролируемым высвобождением для перорального введения включают системы осмотического насоса и растворяющиеся системы, содержащие покрытые полимером емкости или матричные составы лекарственное средство-полимер. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США №№ 3845770; 4326525; 4902514; и 5616345. В другом составе, используемом в способах согласно настоящему изобретению, применяют трансдермальные устройства доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно использовать для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, описанных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Конструкция и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны в данной области. См., например, патенты США №№ 5023252, 4992445 и 5001139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки по требованию фармацевтических агентов.

[0268] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент можно смешивать с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемых солей, изомеров или их смеси. Когда называют указанные предварительные композиции гомогенными, активный ингредиент может быть

равномерно диспергирован по всей композиции, так что композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные стандартные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0269] Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты или иным образом составлены с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество длительного действия или для защиты от кислотных условий желудка. Например, таблетка или пилюля могут включать внутренний компонент дозы и внешний компонент дозы, причем последний находится в форме оболочки над первым. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для противодействия разложения в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить неизменным в двенадцатиперстную кишку или задерживаться при высвобождении. Для таких энтеросолюбильных слоев или покрытий могут быть использованы различные материалы, такие как ряд полимерных кислот и смеси полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

[0270] Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные средства, как описано выше. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные композиции вводят через ротовой или носовой дыхательный путь для местного или системного эффекта. Согласно другим вариантам реализации композиции в фармацевтически приемлемых растворителях могут быть распылены с использованием инертных газов. Распыленные растворы можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства или распыляющее устройство может быть прикреплено к маске ингаляции или дыхательному аппарату с положительным перемежающимся давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

[0271] В одном аспекте в настоящем документе представлены наборы, содержащие соединение, представленное в настоящем документе, (например, соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa,

VIIb или VIIc) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и подходящую упаковку. В некоторых вариантах реализации указанный набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах реализации указанный набор включает соединение, представленное в настоящем документе (например, соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, а также этикетку и/или инструкции по применению соединений для лечения показаний, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0272] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения указанные наборы дополнительно содержат один или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

[0273] В одном аспекте в настоящем документе представлены изделия, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь в подходящем контейнере. В некоторых вариантах реализации указанный контейнер может представлять собой флакон, банку, ампулу, предварительно наполненный шприц или мешок для внутривенного введения.

IV. Способы

[0274] Способы, описанные в настоящем документе, могут быть применены к популяциям клеток *in vivo* или *ex vivo*. «*In vivo*» означает внутри живого индивидуума, как внутри животного, так и человека. В этом контексте описанные в настоящем документе способы можно терапевтически применять у индивидуума. «*Ex vivo*» означает вне живого индивидуума. Примеры популяций клеток *ex vivo* включают in vitro клеточные культуры и биологические образцы, включая образцы жидкости или ткани, полученные от индивидуумов. Такие образцы могут быть получены способами, хорошо известными в данной области техники. Примеры образцов биологических жидкостей включают кровь, спинномозговую жидкость, мочу и слюну. Примеры образцов тканей включают опухоли и их биопсию. В этом контексте изобретение может быть использовано для различных целей, включая терапевтические и экспериментальные цели. Например, изобретение может быть использовано *ex vivo* для определения оптимального режима и/или дозировки

при введении ингибитора HPK1 для заданного показателя, типа клетки, индивидуума и других параметров. Информацию, полученную от такого использования, можно использовать для экспериментальных целей или в клинике для установления протоколов для лечения *in vivo*. Другие применения *ex vivo*, для которых может подходить настоящее изобретение, описаны ниже или будут понятны для специалистов в данной области техники. Выбранные соединения могут быть дополнительно охарактеризованы для изучения безопасности или допустимой дозы у людей или субъектов, не относящихся к человеку. Такие свойства могут быть исследованы с использованием общеизвестных для специалистов в данной области техники способов.

[0275] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы ингибирования активности HPK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0276] В одном аспекте настоящего изобретения описаны способы лечения заболевания или нарушения, связанного с повышенной активностью HPK1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0277] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы увеличения активации Т-клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0278] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту

терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0279] В некоторых вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, переходно-клеточной карциномы и уротелиального рака. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль.

[0280] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0281] В некоторых вариантах реализации способы, указанные выше, дополнительно включают введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0282] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из агонистов индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOS), антител, блокирующих антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), ингибиторов PD1 и/или PD-L1, ингибиторов кластера дифференцировки 47 (CD47), агонистов OX40, агонистов GITR, агонистов CD27, агонистов CD28, агонистов CD40, агонистов CD137, агонистов Toll-подобного рецептора 8 (TLR8), ингибиторов Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3), ингибиторов гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), ингибиторов CEACAM1,

ингибиторов иммунорецептора Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT), ингибиторов иммуноглобулин (Ig)-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибиторов анти-киллерных IgG-подобных рецепторов (KIR), агонистов STING, ингибиторов хемокинового C-X-C рецептора типа 4 (CXCR-4), ингибиторов B7-H3, ингибиторов CD73, ингибиторной РНК, слитых белков IL2/15/17, ингибиторов MKNK1/2, ингибиторов JAK и ингибиторов PI3K, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0283] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнина, LY294002, PI3K II, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0284] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из: иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0285] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения

формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0286] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения или предотвращения инфекции ВГВ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0287] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лиганд рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модуляторов коротких интерферирующих РНК (siRNA) и эндонуклеаз ddRNAi, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е ВГВ, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидных Х-рецепторов, антител к ВГВ, антагонистов хемокинов CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, агонистов рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0288] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®),

Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона альфа-2b, Реаферона-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0289] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из энтекавира, адефовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина или ламивудина, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0290] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0291] В одном аспекте настоящего изобретения представлены способы лечения или предотвращения инфекции иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающие введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc), или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[0292] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения или предотвращения инфекции ВИЧ дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0293] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуннологических терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеин-дисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, ингибиторов вирусного инфекционного фактора HIV-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef HIV-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы H, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов протеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0294] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации в капсиде, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0295] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0296] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0297] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила гемифумарата и тенофовира дизопроксила фумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0298] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина или фармацевтически приемлемой соли каждого из них.

[0299] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительные терапевтические агенты представляют собой эмтрицитабин или его фармацевтически приемлемую соль.

[0300] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или любой фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или их комбинаций, и дополнительно включает введение другого терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них.

[0301] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата или любой фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или их комбинаций, и дополнительно включает введение другого терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них.

[0302] В некоторых вариантах реализации указанный способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата и тенофовира дизопроксила гемифумарата или любой фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или их комбинаций, и дополнительно включает введение другого терапевтического агента,

выбранного из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них.

[0303] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают введение терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, представленной в настоящем документе.

[0304] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

[0305] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе ингибирования активности гематопоэтической прогениторной киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0306] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0307] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе увеличения активации Т-клеток у субъекта, нуждающегося в этом.

[0308] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[0309] В некоторых вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака

желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, переходно-клеточной карциномы и уротелиального рака. В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой солидную опухоль.

[0310] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом.

[0311] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

[0312] В некоторых вариантах реализации изобретения применение в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из: агонистов индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOS), антител, блокирующих антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), ингибиторов PD1 и/или PD-L1, ингибиторов кластера дифференцировки 47 (CD47), агонистов OX40, агонистов GITR, агонистов CD27, агонистов CD28, агонистов CD40, агонистов CD137, агонистов Toll-подобного рецептора 8 (TLR8), ингибиторов Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3), ингибиторов гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), ингибиторов CEACAM1, ингибиторов иммунорецептора Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT), ингибиторов иммуноглобулин (Ig)-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибиторов анти-киллерных IgG-подобных рецепторов (KIR), агонистов STING, ингибиторов хемокинового C-X-C рецептора типа 4 (CXCR-4), ингибиторов B7-H3, ингибиторов CD73, ингибиторной РНК, слитых белков IL2/15/17, ингибиторов MKNK1/2, ингибиторов JAK и ингибиторов PI3K, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0313] В некоторых вариантах реализации изобретения применение в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из: ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнина, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-он, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0314] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или любых их комбинаций.

[0315] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0316] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение терапевтически эффективного

количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемых солей.

[0317] В некоторых вариантах реализации применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лиганд рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита B (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модуляторов коротких интерферирующих РНК (siRNA) и эндонуклеаз ddRNAi, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е ВГВ, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидных Х-рецепторов, антител к ВГВ, антагонистов хемокинов CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, агонистов рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0318] В некоторых вариантах реализации применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®,

интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона альфа-2b, Реаферона-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

[0319] В некоторых вариантах реализации применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из энтекавира, адефовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина или ламивудина, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0320] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или любых их комбинаций.

[0321] В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в способе лечения или предотвращения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом.

[0322] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемых солей.

[0323] В некоторых вариантах реализации применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из: комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуннолических терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов протеин-дисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, ингибиторов вирусного инфекционного фактора HIV-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef HIV-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы H, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов протеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин ВИЧ, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0324] В некоторых вариантах реализации указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации в капсиде, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0325] В некоторых вариантах реализации применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений, или любых их комбинаций.

[0326] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, и фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или любых их комбинаций.

[0327] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита В (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, дополнительно включает введение одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира

дизопроксила фумарата, или фармацевтически приемлемой соли любого из указанных соединений или любых их комбинаций.

[0328] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения применение, описанное в настоящем документе, включает введение терапевтически эффективного количества соединения, представленного в настоящем документе (например, соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) или его фармацевтически приемлемой соли.

V. Введение

[0329] Соединения согласно настоящему изобретению (также называемые активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, которое лечат. Подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и сублингвальный), трансдермальный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т.п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния пациента. Преимущество некоторых описанных в настоящем документе соединений состоит в том, что они биодоступны при пероральном введении и могут вводиться перорально.

[0330] Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить индивиду в соответствии с эффективным режимом дозирования в течение желаемого периода времени или продолжительности, например, по меньшей мере примерно один месяц, по меньшей мере примерно 2 месяца, по меньшей мере примерно 3 месяца, по меньшей мере примерно 6 месяцев или, по меньшей мере примерно 12 месяцев или дольше. В некоторых вариантах реализации соединение вводят ежедневно или с перерывами на протяжении всей жизни человека.

[0331] Конкретный уровень дозы соединения согласно настоящей заявке для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, способ введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, дозировка может быть выражена в виде количества миллиграммов

соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм массы тела субъекта (мг/кг). Дозы между примерно 0,1 и 150 мг/кг могут быть приемлемыми. Согласно некоторым вариантам реализации могут быть приемлемыми примерно от 0,1 до 100 мг/кг. Согласно другим вариантам реализации могут быть приемлемыми дозы от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализация в соответствии с массой тела субъекта особенно полезна при регулировании дозировок между субъектами с несопоставимыми размерами, например, при использовании лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы для субъекта, не представляющего собой человека, такого как собака, в дозировку, подходящую для человека.

[0332] Суточная доза может быть также описана как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого на дозу или в сутки. Суточная доза соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого таутомера может составлять примерно от 1 мг до 4000 мг, примерно от 2000 до 4000 мг/сутки, примерно от 1 до 2000 мг/сутки, примерно от 1 до 1000 мг/сутки, примерно от 10 до 500 мг/сутки, примерно от 20 до 500 мг/сутки, примерно от 50 до 300 мг/сутки, примерно от 75 до 200 мг/сутки или примерно от 15 до 150 мг/сутки.

[0333] Дозировку или частоту дозирования соединения согласно настоящему изобретению можно корректировать в ходе лечения на основании заключения лечащего врача.

[0334] Соединения согласно настоящему изобретению можно вводить индивиду (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах реализации соединение вводят один раз в сутки.

[0335] Предлагаемые в настоящем документе соединения можно вводить любым подходящим путем и способами, такими как пероральное или парентеральное (например, внутривенное) введение. Терапевтически эффективные количества соединения могут включать от примерно 0,00001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, например, от примерно 0,0001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 10 мг/кг массы тела в сутки, или, например, от примерно 0,001 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки, или, например, от примерно 0,01 мг/кг массы тела в сутки до примерно 1 мг/кг массы тела в сутки, или, например, от примерно 0,05 мг/кг

массы тела в сутки до примерно 0,5 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах реализации терапевтически эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, включает от примерно 0,3 мг до примерно 30 мг в сутки, или от примерно 30 мг до примерно 300 мг в сутки, или от примерно 0,3 мкг до примерно 30 мг в сутки или примерно от 30 мкг примерно до 300 мкг в сутки.

[0336] Соединение согласно настоящему изобретению можно объединять с одним или более дополнительными терапевтическими агентами при любом количестве соединения согласно настоящему изобретению на дозу (например, от 1 мг до 1000 мг соединения). Терапевтически эффективные количества могут включать от примерно 0,1 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, например, от примерно 50 мг на дозу до примерно 500 мг на дозу, или, например, от примерно 100 мг на дозу до примерно 400 мг на дозу, или, например, от примерно 150 мг на дозу до примерно 350 мг на дозу, или, например, от примерно 200 мг на дозу до примерно 300 мг на дозу, или, например, от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу, или, например, от примерно 0,01 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или, например, от примерно 0,1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или, например, от примерно 1 мг на дозу до примерно 100 мг на дозу, или, например, от примерно 1 мг на дозу до примерно 10 мг на дозу, или, например, от примерно 1 мг на дозу до примерно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc составляют примерно 1 мг на дозу или примерно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или примерно 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения согласно настоящему изобретению составляют примерно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или примерно 1000 мг на дозу.

[0337] В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документы, включают введение субъекту начальной суточной дозы примерно от 1 до 500 мг описанного в настоящем документе соединения и увеличение дозы с шагом до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать приращения примерно по 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировку можно увеличивать ежедневно, через день, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в месяц.

[0338] При пероральном введении общая суточная доза для человека может составлять примерно от 1 мг до 1000 мг, примерно от 10 до 500 мг/сутки, примерно от 50 до 300 мг/сутки, примерно от 75 до 200 мг/сутки или примерно от 100 до150 мг/сутки. В некоторых вариантах реализации общая суточная доза для человека может составлять примерно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг/сутки в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации общая суточная доза для человека может составлять примерно 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/сутки в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 300, 400, 500 или 600 мг/день в виде однократной дозы.

[0339] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 100 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 150 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 200 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 250 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 300 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 350 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 400 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 450 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 500 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 550 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 600 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 650 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах

реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 700 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 750 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 800 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 850 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 900 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 950 мг/день в виде однократной дозы. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения общая суточная доза для человека может составлять примерно 1000 мг/день в виде однократной дозы.

[0340] Однократную дозу можно вводить каждый час, ежедневно, еженедельно или ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждый 1 час, каждые 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16 или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1 сутки, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 суток. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1 неделю, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанное в данном документе соединение вводят один раз в сутки способом, описанным в данном документе. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения описанное в данном документе соединение вводят дважды в сутки способом, описанным в данном документе.

[0341] Частота дозирования соединения согласно настоящему изобретению будет определяться потребностями отдельного пациента и может составлять, например, один раз в сутки или два или более раз в сутки. Введение соединения продолжают до тех пор, пока это необходимо для лечения инфекции ВГВ, ВИЧ-инфекции, рака, гиперпролиферативного заболевания или любого другого показания, описанного в данном документе. Например, соединение можно вводить человеку, инфицированному ВГВ, в течение периода от 20 дней до 180 дней или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней, или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0342] Введение можно осуществлять с перерывами, когда в течение периода в несколько или более дней пациент получает суточную дозу соединения согласно настоящему изобретению, а затем следует период в несколько или более дней, в течение которого пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Опять же, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, с последующим периодом от 7 до 21 дня, в течение которого пациент не получает дозу соединения, после чего следует период (например, от 1 до 14 дней), в течение которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения с последующим отказом от введения соединения можно повторять, если это клинически необходимо для лечения пациента.

[0343] Соединения согласно настоящей заявке или их фармацевтическую композиции можно вводить один раз, два, три или четыре раза в сутки с использованием любого подходящего способа, описанного выше. Кроме того, введение или лечение соединениями можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжалось бы по меньшей мере в течение 7 дней, 14 дней или 28 дней для одного цикла лечения. Циклы лечения хорошо известны при химиотерапии рака и часто чередуются с периодами отдыха примерно от 1 до 28 дней, обычно примерно 7 дней или примерно 14 дней, между циклами. Циклы лечения в других вариантах реализации также могут быть непрерывными.

VI. Комбинационная терапия

[0344] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Один, два, три, четыре или более

дополнительных терапевтических агента могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного и того же класса терапевтических агентов, и/или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов.

[0345] Согласно некоторым вариантам реализации, когда описанное в настоящем документе соединение в комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, описанными в настоящем документе, компоненты композиции вводят в одновременном или последовательном режиме. При введении последовательно, комбинацию можно вводить за два или более введения.

[0346] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение комбинируют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0347] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

[0348] Совместное введение включает введение единичных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения единичных доз одного или более дополнительных терапевтических агентов. Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить в течение нескольких секунд, минут или часов от введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу описанного в настоящем документе соединения, затем в течение нескольких секунд или минут вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы в других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации сначала вводят единичную дозу описанного в настоящем документе соединения, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 часов) единичной дозы одного или более дополнительных терапевтических агентов. Согласно другим вариантам реализации

сначала вводят единичную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, с последующим введением после периода времени (например, 1-12 часов) единичной дозы описанного в настоящем документе соединения.

[0349] В некоторых вариантах реализации соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc получено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения заболевания, которое лечат. В некоторых вариантах реализации указанная таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения инфекции ВГВ, ВИЧ-инфекции, рака или гиперпролиферативного заболевания. Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки походят для дозирования один раз в сутки.

[0350] В настоящем документе также представлены способы лечения, в которых соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, или его таутомер или фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами или терапией. В некоторых вариантах реализации общая суточная доза соединения формулы I, II, IIa, III, IV или V, или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли может составлять примерно 300 мг/сутки, вводимых в виде однократной дозы для человека.

Комбинированная терапия для лечения ВГВ

[0351] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения инфекции ВГВ у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов. Согласно одному варианту реализации предложен способ лечения инфекции ВГВ у человека, имеющего или с риском возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или

более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, или от одного до трех, или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов.

[0352] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВГВ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух или от одного до четырех) дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции ВГВ.

[0353] Описанные в настоящем документе соединения можно применять с или комбинировать с одним или более из химиотерапевтического агента, иммуномодулятора, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, терапевтической вакцины, биспецифического антитела и «антителоподобного» терапевтического белка (такого как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), модификаторов генов или редакторов генов (таких как CRISPR Cas9, цинк-пальцевых нуклеаз, хоуминг-эндонуклеаз, синтетических нуклеаз, TALENы), клеточной терапии, такой как CAR-T (Т-клетки с химерными антигенными рецепторами) и агент TCR-T (сконструированный Т-клеточный рецептор) или любой их комбинацией.

[0354] Согласно некоторым вариантам реализации соединение формулы (J) получено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения ВГВ. В некоторых вариантах реализации указанная таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВГВ, такой как ингибиторы 3-диоксигеназы (IDO), модулятор аполипопротеина A1, ингибиторы аргиназы, ингибиторы B- и Т-лимфоцитарных аттенюаторов, ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK), антагонист хемокина CCR2, ингибиторы CD137, ингибиторы CD160, ингибиторы CD305, агонист и модулятор CD4, соединения, нацеленные на HBcAg, соединения, нацеленные на внутренний антиген вируса гепатита B (HBcAg), аллостерические модуляторы белка ядра, ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), ингибиторы циклофилина, ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибитор ДНК-полимеразы, модулятор эндонуклеазы, эпигенетические модификаторы, агонист фарнезоидных Х-рецепторов, ингибиторы

HBsAg, ингибиторы секреции или сборки HBsAg, ингибиторы ДНК-полимеразы ВГВ, ингибиторы репликации ВГВ, ингибиторы РНКазы ВГВ, ингибиторы проникновения вируса ВГВ, ингибиторы HBx, модулятор большого белка оболочки вируса гепатита B, стимулятор большого белка оболочки вируса гепатита B, модулятор структурного белка гепатита B, ингибиторы поверхностного антигена гепатита B (HBsAg), ингибиторы секреции или сборки поверхностного антигена гепатита B (HBsAg), ингибиторы антигена E вируса гепатита B, ингибиторы репликации вируса гепатита B, ингибитор структурного белка вируса гепатита, ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ-1, ингибитор гиалуронидазы, ингибиторы IAP, агонист IL-2, агонист IL-7, иммуномодуляторы, ингибиторы индоламина-2, ингибиторы рибонуклеотидредуктазы, лиганд интерлейкина-2, ингибиторы ipi4, ингибиторы лизиндеметилазы, ингибиторы гистоновой деметилазы, ингибиторы KDM1, ингибиторы KDM5, ингибиторы лектиноподобного рецептора естественных киллеров (члена 1 подсемейства G), ингибиторы гена 3 активации лимфоцитов, активаторы рецепторов лимфотоксина бета, модуляторы Axl, модуляторы B7-H3, модуляторы B7-H4, модуляторы CD160, модуляторы CD161, модуляторы CD27, модуляторы CD47, модуляторы CD70, модуляторы GITR, модуляторы HEVEM, модуляторы ICOS, модуляторы Mer, модуляторы NKG2A, модуляторы NKG2D, модуляторы OX40, модуляторы SIRP-альфа, модуляторы TIGIT, модуляторы Tim-4, модуляторы Tyro, ингибиторы Na+-таурохолат совместно транспортирующего полипептида (NTCP), ингибиторы рецептора 2B4 естественных клеток-киллеров, стимулятор гена NOD2, ингибитор нуклеопротеинов, модуляторы нуклеопротеинов, ингибиторы PD-1, ингибиторы PD-L1, ингибитор пептидилпролилизомеразы, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), стимулятор индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, ингибитор обратной транскриптазы, ингибитор рибонуклеазы, ингибитор РНК-ДНК-полимеразы, ингибитор гена SLC10A1, миметики SMAC, ингибитор тирозинкиназы Src, агонисты стимулятора гена интерферона (STING), стимуляторы NOD1, ингибитор гликопротеина CD28 поверхности Т-клетки, модулятор гликопротеина CD8 поверхности Т-клетки, агонист тимозина, лиганд тимозина альфа 1, ингибиторы Tim-3, агонист TLR-3, агонист TLR-7, агонист TLR-9, стимулятор гена TLR9, модуляторы толл-подобных рецепторов (TLR), ингибитор вирусной рибонуклеотидредуктазы и их комбинации.

Комбинированные препараты против ВГВ

[0355] Примеры комбинированных препаратов для лечения ВГВ включают TRUVADA® (тенофовира дизопроксил фумарат +эмтрицитабин); ABX-203, ламивудин и ПЭГ-ИФН-альфа; ABX-203 адефовир и ПЕГ-ИФНальфа; и INO-1800 (INO-9112 и RG7944).

Другие препараты против ВГВ

[0356] Примеры других лекарственных средств для лечения ВГВ включают альфа-гидрокситрополоны, амдоксовир, нуклеозиды бета-гидроксицитозина, AL-034, CCC-0975, элвуцитабин, эзетимиб, циклоспорин А, гентиопикрин (гентиопикрозид), JNJ-56136379, нитазоксанид, биринапант, NJK14047, NOV-205 (моликсан, BAM-205), олиготид, мивотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ka Shu Ning, аллоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, ПЭГ-IIFNm, KW-3, BP-Inter-014, олеаноловую кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfen, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пикрозид, DasKloster-0039, хепулантай (hepulantai), IMB-2613, TCM-800B, восстановленный глутатион, RO-6864018, RG-7834, UB-551 и ZH-2N, а также соединения, описанные в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) и US2015031687A (Roche).

ВГВ вакцины

[0357] Вакцины против ВГВ включают как профилактические, так и терапевтические вакцины. Примеры профилактических вакцин ВГВ выбраны из группы, состоящей из Hexaxim, Heplisav, Mosquirix, вакцины DTwP-HBV, Bio-Hep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцины DTwP-Hepb-Hib-IPV, Heberpenta L, DTwP-HepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Tetrabhay, профилактической вакцины против гепатита В (Advax Super D), Hepatrol-07, GSK-223192A, Engerix B®, рекомбинантной вакцины против гепатита В (внутримышечная, Kangtai Biological Products), рекомбинантной вакцины против гепатита В (дрожжи Hansenual polymorpha, внутримышечная, Hualan Biological Engineering), Bimmugen, Euforavac, Eutravac, anrix-DTaP-IPV-Hep B, Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib, Pentabio Vaksin DTP-HB-Hib, Comvac 4,

Twinrix, Euvax-B, Tritanrix HB, Infanrix Hep B, Comvax, вакцины DTP-Hib-HBV, вакцины DTP-HBV, Yi Tai, Heberbiovac HB, Trivac HB, GerVax, DTwP-Hep вакцины B-Hib, Bilive, Hepavax-Gene, SUPERVAX, Comvac5, Shanvac-B, Hebsulin, Recombivax HB, Revac B mcf, Revac B+, Fendrix, DTwP-HepB-Hib, DNA-001, Shan6, вакцины rhHBsAG и вакцины DTaP-rHB-Hib.

[0358] Примеры терапевтических вакцин ВГВ выбраны из группы, состоящей из комплекса HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Hep-B, NASVAC, abi-HB (внутривенная), ABX-203, Tetrabhay, GX-110E, GS-4774, пептидной вакцины (epsilonPA-44), Hepatrol-07, NASVAC (NASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, вакцины im/TriGrid/антиген, Mega-CD40L-адъювантной вакцины, HepB-v, RG7944 (INO-1800), рекомбинантной основанной на VLP терапевтической вакцины (инфекция HBV, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B и Lm HBV.

Ингибиторы ДНК-полимеразы ВГВ

[0359] Примеры ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ включают адефовир (HEPSERA®), эмтрицитабин (EMTRIVA®), тенофовира дизопроксилфумарат (VIREAD®), тенофовира алафенамид, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира алафенамид фумарат, тенофовира алафенамид гемифумарат, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, тенофовира дипивоксил, тенофовира дипивоксил фумарат, тенофовира октадецилоксиэтиловый эфир, CMX-157, безифовир, энтекавир (Baraclude®), энтекавира малеат, телбивудин (Tyzeka®), филоциловир, прадефовир, клевудин, рибавирин, ламивудин (Epivir-HBV®), фосфазид, фамцикловир, фузолин, метакавир, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовира дизопроксил аспартат, тенофовира дизопроксил оротат и HS-10234.

Иммуномодуляторы

[0360] Примеры иммуномодуляторов включают ринтатолимод, имидола гидрохлорид, ингарон, дермавир, плаквенил (гидроксихлорохин), пролейкин, гидроксимочевину, микофенолятмофетил (MPA) и сложноэфирное производное микофенолята мофетила (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, рибавирин, IL-12, INO-9112, полимерный полиэтиленимин (PEI), Gepon, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-

1050, ABI-H2158, BMS-936559,GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649 и IR-103.

Модуляторы Toll-подобных рецепторов (TLR)

[0361] Модуляторы TLR включают модуляторы TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13. Примеры модуляторов TLR3 включают ринтатолимод, поли-ICLC, RIBOXXON®, Apoxxim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 и ND-1.1.

[0362] Примеры модуляторов TLR7 включают GS-9620 (весатолимод), GSK-2245035, имиквимод, резиквимод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, D, телратолимод, SP-0509, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7795, LHC-165, RG-7854 и соединения, описанные в US 20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences) и US20090047249 (Gilead Sciences).

[0363] Примеры модуляторов TLR8 включают мотолимод, резиквимод, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463, GS-9688 и соединения, описанные в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), патенте US 9670205, US20160289229, заявках на патент США 15/692161 и 15/692093.

[0364] Примеры модуляторов TLR9 включают BB-001, BB-006, CYT-003, IMO-2055, IMO-2125, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолимод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, леволимод (MGN-1703), литенимод и CYT-003-QbG10.

[0365] Примеры модуляторов TLR7, TLR8 и TLR9 включают соединения, описанные в WO2017047769 (Teika Seiyaku), WO2015014815 (Janssen), WO2018045150(Gilead Sciences Inc), WO2018045144 (Gilead Sciences Inc), WO2015162075 (Roche), WO2017034986 (University of Kansas), WO2018095426 (Jiangsu Hengrui Medicine Co Ltd), WO2016091698 (Roche), WO2016075661 (GlaxoSmithKline Biologicals),

WO2016180743 (Roche), WO2018089695 (Dynavax Technologies), WO2016055553 (Roche), WO2015168279 (Novartis), WO2016107536 (Medshine Discovery), WO2018086593 (Livo (Shanghai) Pharmaceutical), WO2017106607 (Merck), WO2017061532 (Sumitomo Dainippon Pharma), WO2016023511 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017076346 (Chia Tai Tianqing Pharmaceutical), WO2017046112 (Roche), WO2018078149 (Roche), WO2017040233 (3M Co), WO2016141092 (Gilead Sciences), WO2018049089 (BristolMyers Squibb), WO2015057655 (Eisai Co Ltd), WO2017001307 (Roche), WO2018005586 (BristolMyers Squibb), WO201704023(3M Co), WO2017163264 (Council of Scientific and Industrial Research (India)), WO2018046460 (GlaxoSmithKline Biologicals), WO2018047081 (Novartis), WO2016142250 (Roche), WO2015168269 (Novartis), WO201804163 (Roche), WO2018038877 (3M Co), WO2015057659 (Eisai Co Ltd), WO2017202704 (Roche), WO2018026620 (BristolMyers Squibb), WO2016029077 (Janus Biotherapeutics), WO201803143 (Merck), WO2016096778 (Roche), WO2017190669 (Shanghai De Novo Pharmatech), US09884866 (University of Minnesota), WO2017219931 (Sichuan KelunBiotech Biopharmaceutical), WO2018002319 (Janssen Sciences), WO2017216054 (Roche), WO2017202703 (Roche), WO2017184735 (IFM Therapeutics), WO2017184746 (IFM Therapeutics), WO2015088045 (Takeda Pharmaceutical), WO2017038909 (Takeda Pharmaceutical), WO2015095780 (University of Kansas), WO2015023958 (University of Kansas).

Лиганды рецепторов интерферона альфа

[0366] Примеры лигандов рецептора интерферона-альфа выбраны из группы, состоящей из интерферона альфа-2b (INTRON A®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), пегилированного интерферона альфа-1b, интерферона альфа-1b (Hapgen®), Veldona, Infradure, Роферон-А, YPEG-интерферона альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерона, Alfarona, Ингарона (интерферон гамма), rSIFN-co (рекомбинантный суперкомпонентный интерферон), YPEG-интерферона альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Bioferon, Novaferon, Inmutag (Inferon), Мультиферон®, интерферона альфа-n1(Humoferon®), интерферона бета-1a (Авонекс®), Shaferon, интерферона альфа-2b (AXXO), Альфаферона, интерферона альфа-2b (BioGeneric Pharma), интерферона-альфа 2 (CJ), Laferonum, VIPEG, BLAUFERON-B, BLAUFERON-A, Интермакс Alpha, Реальдирон, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, интерферона альфа-2b (IFN, Laboratorios Bioprofarma), alfainterferona 2b, Кальферон,

Pegnano, Feronsure, PegiHep, интерферона альфа 2b (Zydus-Cadila), интерферона альфа 2a, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, интерферона альфа-2b (Amega), интерферона альфа-2b (Virchow), ропэгинтерферона альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (слитый белок рекомбинантного сывороточного альбумина человека и интерферона альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегинтерферон альфа-2b (Amega), пегинтерферон альфа-2a, Реаферон-ЕС, Проквиферон, Униферон, Урифрон, интерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Антерферон, Шанферон, Лайфферон, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, SINOGEN, Fukangtai, Pegstat, rHSA-IFN alpha-2b, SFR-9216 и Interapo (Interapa).

Ингибиторы гиалуронидазы

[0367] Примеры ингибиторов гиалуронидазы включают астодример.

Ингибиторы поверхностного антигена гепатита B (HBsAg)

[0368] Примеры ингибиторов HBsAg включают HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031, REP-006 и REP-9AC′.

[0369] Примеры ингибиторов секреции HBsAg включают BM601.

Ингибиторы цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4)

[0370] Примеры ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4) включают AGEN-2041, AGEN-1884, ипилумимаб, белатасепт, PSI-001, PRS-010, Probody mAb, тремелимумаб и JHL-1155.

Ингибиторы циклофилина

[0371] Примеры ингибиторов циклофилина включают CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 и соединения, описанные в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US 20130344030 (Gilead Sciences) и US 20130344029 (Gilead Sciences).

Ингибиторы проникновения вируса ВГВ

[0372] Примеры ингибиторов проникновения вируса ВГВ включают Myrcludex B.

Антисмысловой олигонуклеотид, нацеленный на вирусную мРНК

[0373] Примеры антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, включают ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404, RG-6004.

Малые интерферирующие РНК (миРНК) и ddRNAi

[0374] Примеры миРНК включают TKM-HBV (TKM-HepB), ALN-HBV, SR-008, HepB-nRNA, and ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

[0375] Примеры ДНК-направленной РНК-интерференции (ddRNAi) включают BB-HB-331.

Модуляторы эндонуклеаз

[0376] Примеры модуляторов эндонуклеаз включают PGN-514.

Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы

[0377] Примеры ингибиторов рибонуклеотидредуктазы включают тримидокс.

Ингибиторы антигена Е ВГВ

[0378] Примеры ингибиторов антигена Е ВГВ включают вогонин.

Ингибиторы ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA)

[0379] Примеры ингибиторов cccDNA включают BSBI-25 и CHR-101.

Агонист фарнезоидных Х-рецепторов

[0380] Примеры агонистов фарнезоидного х-рецептора включают такие, как EYP-001, GS-9674, EDP-305, MET-409, Tropifexor, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 и GS-8670.

Антитела к ВГВ

[0381] Примеры антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита B, включают GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV Hepabulin SN и терапию полностью человеческими моноклональными антителами (вирусная инфекция гепатита B, Humabs BioMed).

[0382] Примеры антител к ВГВ, включая моноклональные антитела и поликлональные антитела, выбраны из группы, состоящей из Zutectra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune), Omri-Hep-B, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam B, igantibe, Niuliva, CT-P24, иммуноглобулина гепатита B (внутривенная, pH4, инфекция HBV, Shanghai RAAS Blood Products) и Fovepta (BT-088).

[0383] Полностью человеческие моноклональные антитела включают HBC-34.

Антагонисты хемокинов CCR2

[0384] Примеры антагонистов хемокинов CCR2 включают пропагерманий.

Агонисты тимозина

[0385] Примеры агонистов тимозина включают тималфазин, рекомбинантный тимозин альфа 1 (GeneScience).

Цитокины

[0386] Примеры цитокинов включают рекомбинантный IL-7, CYT-107, интерлейкин-2 (IL-2, Immunex), рекомбинантный человеческий интерлейкин-2 (Shenzhen Neptunus), IL-15, IL-21, IL-24 и целмолейкин.

Модуляторы нуклеопротеинов

[0387] Модуляторы нуклеопротеинов могут представлять собой ингибиторы корового или капсидного белка ВГВ. Примеры модуляторов нуклеопротеинов включают GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотиадина мезилат, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 и DVR-23.

[0388] Примеры ингибиторов капсида включают соединения, описанные в US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics),

US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162(Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (Indiana University), WO2016195982 (The Penn State Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira), US20170121329 (Novira).

[0389] Примеры ингибиторов транскрипта включают соединения, описанные в WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyoma chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta). WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Стимуляторы индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1

[0390] Примеры стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1 включают SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198 и ORI-7170, RGT-100.

Стимуляторы NOD2

[0391] Примеры стимуляторов NOD2 включают SB-9200.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0392] Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлисиб, CDZ-173, CLR-457, пиктилисиб, нератиниб, ригосертиб, ригосертиб натрия, EN-3342, TGR-1202, алпелисиб, дувелисиб, IPI-549, UCB-5857, таселисиб, XL-765, гедатолисиб, ME-401, VS-5584, копанлисиб, оротат CAI, перифозин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулисиб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, пиралалисиб, BAY-1082439, пиквитиниба мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолисиб, LY-3023414, SAR-260301,TAK-117, HMPL-689, теналисиб, вокталисиб и CLR-1401.

Ингибиторы пути индолеамин-2,3-диоксигеназы (IDO)

[0393] Примеры ингибиторов IDO включают эпакадостат (INCB24360), резминостат (4SC-201), индоксимод, F-001287, SN-35837, NLG-919, GDC-0919, GBV-1028, GBV-1012, NKTR-218 и соединения, описанные в US 20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) и WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.).

Ингибиторы PD-1

[0394] Примеры ингибиторов PD-1 включают цемиплимаб, ниволумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, BGB-108, STI-A1014, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, IBI-308, GB-226, STI-1110, JNJ-63723283, CA-170, дурвалумаб, атезолизумаб и mDX-400, JS-001, камрелизумаб, синтилимаб, синтилимаб, тислелизумаб, BCD-100, BGB-A333, JNJ-63723283, GLS-010 (WBP-3055), CX-072, AGEN-2034, GNS-1480 (антагонист рецептора эпидермального фактора роста; ингибитор лиганда 1 программируемой гибели клеток), CS-1001, M-7824 (бифункциональный слитый белок PD-L1/TGF-β), генолимзумаб, BMS-936559.

Ингибиторы PD-L1

[0395] Примеры ингибиторов PD-L1 включают атезолизумаб, авелумаб, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, дурвалумаб, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, GS-4224, CX-072 и BMS-936559.

[0396] Примеры ингибиторов PD-1 включают соединения, описанные в WO2017112730 (Incyte Corp), WO2017087777 (Incyte Corp), WO2017017624,

WO2014151634 (BristolMyers Squibb Co), WO201317322 (BristolMyers Squibb Co), WO2018119286 (Incyte Corp), WO2018119266 (Incyte Corp), WO2018119263 (Incyte Corp), WO2018119236 (Incyte Corp), WO2018119221 (Incyte Corp), WO2018118848 (BristolMyers Squibb Co), WO20161266460 (BristolMyers Squibb Co), WO2017087678 (BristolMyers Squibb Co), WO2016149351 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033299 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015179615 (Eisai Co Ltd; Eisai Research Institute), WO2017066227 (BristolMyers Squibb Co), WO2016142886 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142852 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016142835 (Aurigene Discovery Technologies Ltd; Individual), WO2016142833 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018085750 (BristolMyers Squibb Co), WO2015033303 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017205464 (Incyte Corp), WO2016019232 (3M Co; Individual; Texas A&M University System), WO2015160641 (BristolMyers Squibb Co), WO2017079669 (Incyte Corp), WO2015033301 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015034820 (BristolMyers Squibb Co), WO2018073754 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2016077518 (BristolMyers Squibb Co), WO2016057624 (BristolMyers Squibb Co), WO2018044783 (Incyte Corp), WO2016100608 (BristolMyers Squibb Co), WO2016100285 (BristolMyers Squibb Co), WO2016039749 (BristolMyers Squibb Co), WO2015019284 (Cambridge Enterprise Ltd), WO2016142894 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015134605 (BristolMyers Squibb Co), WO2018051255 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018051254 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2017222976 (Incyte Corp), WO2017070089 (Incyte Corp), WO2018044963 (BristolMyers Squibb Co), WO2013144704 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018013789 (Incyte Corp), WO2017176608 (BristolMyers Squibb Co), WO2018009505 (BristolMyers Squibb Co), WO2011161699 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015119944 (Incyte Corp; Merck Sharp & Dohme Corp), WO2017192961 (Incyte Corp), WO2017106634 (Incyte Corp), WO2013132317 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2012168944 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2015036927 (Aurigene Discovery Technologies Ltd),WO2015044900 (Aurigene Discovery Technologies Ltd), WO2018026971 (Arising International).

[0397] Другие примеры ингибиторов PD-1 и/или PDL-1 включают соединения, описанные в предварительных заявках на патент США с серийными номерами 62/630187, 62/640534, 62/736116 и 62/747029.

Рекомбинантный тимозин альфа-1

[0398] Примеры рекомбинантного тимозина альфа-1 включают NL-004 и ПЭГилированный тимозин альфа-1.

Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)

[0399] Примеры ингибиторов BTK включают ABBV-105, акалабрутиниб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиниб, ибрутиниб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиниб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025, и соединения, описанные в US 20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) и US 20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Ингибиторы KDM

[0400] Примеры ингибиторов KDM5 включают соединения, описанные в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) and US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

[0401] Примеры ингибиторов KDM1 включают соединения, описанные в US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552 и RG-6016.

Агонисты STING

[0402] Примеры агонистов STING включают SB-11285, AdVCA0848, STINGVAX и соединения, описанные в WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Германия), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkiline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (University of California), WO2018098203 (Janssn), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck), WO2018060323 (Boehringer).

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)

[0403] Примеры ННИОТ включают соединения, описанные в WO2018118826 (Merck), WO2018080903 (Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck), WO2008005555 (Gilead).

Ингибиторы репликации ВГВ

[0404] Примеры ингибиторов репликации вируса гепатита В включают изотиафлудин, IQP-HBV, RM-5038 и Xingantie.

Ингибиторы аргиназы

[0405] Примеры ингибиторов аргиназы включают CB-1158, C-201 и резмиостат.

Генная терапия и клеточная терапия

[0406] Генная терапия и клеточная терапия включает генетическую модификацию, заглушающую ген; генетические подходы, позволяющие напрямую уничтожить инфицированные клетки; инфузию иммунных клеток, предназначенных заменить большую часть собственной иммунной системы пациента, чтобы усилить иммунный ответ на инфицированные клетки или активировать собственную иммунную систему пациента для того, чтобы уничтожить инфицированные клетки или обнаружить и уничтожить инфицированные клетки; и генетические подходы модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа в отношении инфекции.

Редакторы генов

[0407] Примеры систем редактирования генома включают систему CRISPR/Cas9, систему цинк-пальцевых нуклеаз, систему TALEN, систему хоуминг-эндонуклеаз и систему мегануклеаз; например, элиминация cccDNA посредством целевого расщепления и изменение одного или более вирусных генов вируса гепатита В (ВГВ, HBV). Изменение (например, нокаут и/или нокдаун) генов *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P* или *SP* относится к (1) снижению или устранению экспрессии генов *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P* или *SP*, (2) вмешательству в работу белка Precore, Core, X, длинного поверхностного белка, среднего поверхностного белка, белка S (также известного как антиген HBs и HBsAg), белка

полимеразы и/или функции белка, сплайсированного при гепатите B (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol и/или HBSP) или (3) снижению или устранению внутриклеточных, сывороточных и/или внутрипаренхимальных уровней белков HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol и/или HBSP. Нокдаун одного или более генов *PreC,* C, *X, PreSI, PreS2,* S, *P* и/или *SP* осуществляется путем нацеливания на ген(ы) cccDNA ВГВ и/или интегрированной ДНК ВГВ.

Клеточная терапия CAR-T

[0408] Клеточная терапия CAR-T включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен ВГВ. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах реализации Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

Клеточная терапия TCR-T

[0409] Т-клеточная терапия TCR включает Т-клетки, экспрессирующие ВГВ-специфические Т-клеточные рецепторы. TCR-Т-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, произведенные ВГВ, представленные на поверхности инфицированных вирусом клеток. В некоторых вариантах реализации изобретения Т-клетки экспрессируют TCR, специфичный к поверхностному антигену HBV (HBsAg). Примеры терапии TCR-T, направленной на лечение ВГВ, включают LTCR-H2-1.

[0410] Согласно другому конкретному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют ингибитором ДНК-полимеразы ВГВ, одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, ингибиторов секреции или сборки HBsAg, терапевтических вакцин ВГВ, ВГВ-антител, включая антитела к ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита B, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs ®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов

RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2, и одним или двумя дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из: ингибиторов входа вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, ВГВ-антител, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, коротких интерферирующих РНК (миРНК), микроРНК агентов для генной терапии, коротких шпилечных РНК (sshRNAs), ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов корового или капсидного белка ВГВ).

[0411] В другом определенном варианте реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы ВГВ и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: иммуномодуляторов, модуляторов TLR, ингибиторов HBsAg, терапевтических вакцин ВГВ, ВГВ-антител, включая антитела к ВГВ, нацеленные на поверхностные антигены вируса гепатита В, и биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки (такие как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs ®, производные Fab или TCR-подобные антитела), ингибиторов циклофилина, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов RIG-I-подобных рецепторов, ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, ингибиторов аргиназы, ингибиторов PI3K, ингибиторов IDO и стимуляторов NOD2.

[0412] В другом определенном варианте реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с ингибитором ДНК-полимеразы ВГВ и по меньшей мере вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из: ингибиторов проникновения вируса ВГВ, ингибиторов NTCP, ингибиторов HBx, ингибиторов cccDNA, антител к ВГВ, нацеленных на поверхностные антигены вируса гепатита В, миРНК, микроРНК агентов для генной терапии, sshRNAs, ингибиторов KDM5 и модуляторов нуклеопротеинов (модуляторов корового или капсидного белка ВГВ).

[0413] В определенном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с соединениями, такими как описанные в публикациях США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), 2011/0098248 (Gilead Sciences), 2009/0047249 (Gilead Sciences), патенте США № 8722054

(Gilead Sciences), публикации США № 2014/0045849 (Janssen), публикации США № 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публикации США № 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публикации США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публикации США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публикации США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публикации США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публикации США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публикации США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публикации США № (Novira Therapeutics), патенте США № 8513184 (Gilead Sciences), публикации США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публикации США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публикации США № 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публикации США № 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публикации США № 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публикации США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) and US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), и другими лекарственными средствами для лечения ВНВ, и их комбинациями.

Комбинированная терапия для лечения ВИЧ

[0414] Согласно некоторым вариантам реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека или животного, имеющего или подверженного риску возникновения указанной инфекции, включающий введение человеку или животному терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предложен способ лечения ВИЧ-инфекции у человека или животного, имеющего или подверженного риску возникновения указанной инфекции, включающий введение человеку или животному терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

[0415] Согласно одному из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя, или от одного до трех) дополнительными терапевтическими агентами, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

[0416] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения инфекции ВИЧ.

[0417] Согласно некоторым вариантам реализации описанные в настоящем документе соединения получены в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, подходящих для лечения ВИЧ. Согласно некоторым вариантам реализации таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, ненуклеозидные или ненуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или

нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, HIV ингибиторы некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), фармакокинетические усилители, и любые их комбинации.

[0418] Согласно некоторым вариантам реализации такие таблетки походят для дозирования один раз в сутки.

[0419] Согласно некоторым вариантам реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ. В некоторых вариантах реализации указанный дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, иммуномодуляторов, иммунотерапевтических агентов, конъюгатов антитело-лекарственное средство, модификаторов генов, редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевых нуклеаз, хоуминг-нуклеаз, синтетических нуклеаз, TALEN), клеточной терапии (такой как Т-клетки с химерными антигенными рецепторами, CAR-T, и сконструированный Т-клеточный рецептор, TCR-T), агентов, обращающих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ (включая ингибиторы капсида), иммуннолических терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антагонистов альфа-4/бета-7, антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеин-дисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, антагонистов полимеризации Vif, ингибиторов вирусного инфекционного фактора HIV-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef HIV-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы H, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ,

ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов пропротеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин ВИЧ, или любых их комбинаций.

[0420] В некоторых вариантах реализации указанный дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентный период, ингибиторов капсида, иммуннолических терапий, ингибиторов PI3K, антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков или любых их комбинаций.

Комбинированные препараты против ВИЧ

[0421] Примеры комбинированных препаратов включают следующие: ATRIPLA® (эфавиренц+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), STRIBILD® (элвитегравир+кобицистат+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин), TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин, TDF+FTC), DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); BIKTARVY® (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат; эфавиренц + ламивудин + тенофовир дизопроксил фумарат; ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; тенофовир и ламивудин; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивирин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; сульфат абакавира и ламивудин; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и

ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавир и кобицистат; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир и кобицистат; долутегравир и рилпивирин; долутегравир и гидрохлорид рилпивирина; долутегравир, сульфат абакавира и ламивудин; ламивудин, невирапин и зидовудин; ралтегравир и ламивудин; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; долутегравир + ламивудин, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксилфумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовир дизопроксилфумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин; Vacc-4x и ромидепсин; и APH-0812 или любые их комбинации.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[0422] Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, бреканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир кальция, индинавир, индинавир сульфат, лопинавир, нелфинавир, мезилат нелфинавира, ритонавир, саквинавир, мезилат нелфинавира, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

[0423] Примеры ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, мезилат делавирдина, доравирин, эфавиренз, этравирин, лентинан, невирапин, рилпивирин, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 и VM-1500.

[0424] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, абрицитабин, цензавудин, диданозин, эльвуцитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, тенофовира дизопроксил

оротат, фозивудин тидоксил, ламивудин, фосфазид, ставудин, зальцитабин, зидовудин, GS-9131, GS-9148, MK-8504 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

[0425] Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, хикоровую кислоту, производные хикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхинновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофеиновой кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, каботегравир (производные длительного действия для инъекций), производные дикето-хинолин-4-1, ингибитор интегразы-LEDGF, леджины, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбенедисульфоновая кислота, T-169 и каботегравир.

[0426] Примеры ингибиторов некаталитического (аллостерического) участка интегразы ВИЧ (NCINI) включают CX-05045, CX-05168 и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

[0427] Примеры ингибиторов проникновения (слияния) ВИЧ включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

[0428] Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, PRO-140, адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела против GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

[0429] Примеры ингибиторов gp41 включают альбувиртид, энфувиртид, BMS-986197, энфувиртид биобеттер, энфувиртид биоподобный, ингибиторы слияния ВИЧ-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0430] Примеры ингибиторов прикрепления CD4 включают ибализумаб и аналоги CADA.

[0431] Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецепол) 3B3-PE38, BanLec, наномедицин на основе бентонита, фостемсавир трометамин, IQP-0831 и BMS-663068.

[0432] Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, ALT-1188, пептид N15 и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

[0433] Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176 и GSK-2838232.

Агенты, обращающие латентность

[0434] Примеры агентов, обращающих латентный период, включают ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC), ингибиторы протеасом, такие как велкада, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромодомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, антитела, модулирующие IL-15, JQ1, дисульфирам, амфотерицин B и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола и GSK-343.

[0435] Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, вориностат и панобиностат.

[0436] Примеры активаторов PKC включают индолактам, простратин, ингенол B и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида

[0437] Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или соединения, разрушающие капсид, ингибиторы нуклеокапсида p7 (NCp7) ВИЧ, такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка p24 ВИЧ, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и ряда AVI-CAN1-15.

Иммунная терапия

[0438] Примеры иммунной терапии включают модуляторы толл-подобных рецепторов, такие как TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, TLR11, TLR12 и TLR13; модуляторы белка 1 запрограммированной гибели клеток (Pd-1); модуляторы запрограммированной гибели лиганда 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плаквенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон альфа-2b; интерферон альфа-n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевина; микофенолятмофетил (MPA) и сложноэфирное производное микофенолята мофетил (MMF); рибавирин; ринтатолимод, полимерный полиэтиленимин (PEI); гепон; ринтатолимод; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107; слитый белок интерлейкин-15/Fc; нормферон; пегинтерферон альфа-2a; пегинтерферон альфа-2b; рекомбинантный интерлейкин-15; RPI-MN; GS-9620; модуляторы STING; модуляторы RIG-I; модуляторы NOD2; IR-103.

[0439] Примеры модуляторов TLR8 включают мотолимод, резиквимод, 3M-051, 3M-052, MCT-465, IMO-4200, VTX-763, VTX-1463 и те, что описаны в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (VentirxPharma), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), патенте США № 9670205 (Gilead Sciences Inc.), US20160289229 (Gilead Sciences Inc.), заявке на патент США № 15/692161 (Gilead Sciences Inc.) и заявке на патент США № 15/692093 (Gilead Sciences Inc.).

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0440] Примеры ингибиторов PI3K включают иделалисиб, алпелисиб, бупарлисиб, оротат CAI, копанлисиб, дувелисиб, гедатолисиб, нератиниб, панулисиб, перифозин, пиктилизиб, пиларалисиб, пукитиниба мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрий, сонолисиб, таселисиб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0441] Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилумаб, этролизумаб, метил каротеграст и ведолизумаб.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки

[0442] Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, bnAB (широко нейтрализующие антитела к ВИЧ-1), BMS-936559, TMB-360, и те, которые нацелены на gp120 или gp41 ВИЧ, молекулы рекрутинга антител, нацеленные на ВИЧ, моноклональные антитела к CD63, антитела к GB вируса C, анти-GP120/CD4, биспецифические антитела CCR5, однодоменные антитела к nef, антитела к Rev, верблюдовые антитела к CD18, верблюдовые антитела к ICAM-1, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела к ВИЧ на основе gp41, рекомбинантные mAb человека (PGT-121), ибализумаб, Immuglo и MB-66.

[0443] Дополнительные примеры включают бавитуксимаб, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC60, 10-1074, PGT145, PGT121, PGT-151, PGT-133, MDX010 (ипилимумаб), DH511, N6, VRC01 PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8v4, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, MGD-014 и VRC07.

[0444] Дополнительные примеры биспецифических антител к ВИЧ включают MGD014.

Фармакокинетические усилители

[0445] Примеры фармакокинетических усилителей включают кобицистат и ритонавир.

ВИЧ-вакцины

[0446] Примеры ВИЧ-вакцин включают пептидные вакцины, вакцины с рекомбинантными субъединичными белками, живые векторные вакцины, ДНК-вакцины, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV

(vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину с мономерными gp120 ВИЧ-1 подтипа C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, мультикладную ДНК рекомбинантного аденовируса-5 (rAd5), (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, вакцину HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адьювантные вакцины, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[дельта]V2.TV1+MF-59, вакцину rVSVIN HIV-1 gag, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, ДНК-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, и вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовирионная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК-вакцину ВИЧ gag/pol/nef/env, анти-TAT ВИЧ вакцину, конъюгированную вакцину на основе полипептида, дендритно-клеточные вакцины, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину gp41 ВИЧ-1, вакцину против ВИЧ (адъювант PIKA), гибридные пептидные вакцины с эпитопом I i-key/MHC класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, мультикладную вакцину Env, вакцину MVA, Pennvax-GP, векторную gag-вакцину HCMV с дефицитом по pp71, рекомбинантную пептидную вакцину (ВИЧ-инфекция), NCI, вакцину rgp160 ВИЧ, РНК-активную вакцину ВИЧ, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против ВИЧ, UBI ВИЧ gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вариантную полипептидную gp120 вакцину, вакцину rAd5 gag-pol env A/B/C, ДНК.HTI и MVA.HTI.

Дополнительные терапевтические агенты против ВИЧ

[0447] Примеры дополнительных терапевтических агентов против ВИЧ включают соединения, описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034

(Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

[0448] Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоривир, BanLec, деферипрон, гамимун, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикаффеоилхиновую кислоту, rHIV7-shl-TAR-CCR5RZ, генную терапию AAV-eCD4-Ig, генную терапию MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo и VIR-576.

Генная терапия и клеточная терапия

[0449] Генная терапия и клеточная терапия включает генетическую модификацию, заглушающую ген; генетические подходы, позволяющие напрямую уничтожить инфицированные клетки; инфузию иммунных клеток, предназначенных заменить большую часть собственной иммунной системы пациента, чтобы усилить иммунный ответ на инфицированные клетки или активировать собственную иммунную систему пациента для того, чтобы уничтожить инфицированные клетки или обнаружить и уничтожить инфицированные клетки; и генетические подходы модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа в отношении инфекции.

[0450] Примеры терапии дендритными клетками включают AGS-004.

Редакторы генов

[0451] Примеры систем редактирования генов включают систему CRISPR/Cas9, систему цинк-пальцевых нуклеаз, систему TALEN, систему хоуминг-эндонуклеаз и систему мегануклеаз.

[0452] Примеры систем CRISPR/Cas9, нацеленных на ВИЧ, включают EBT101.

Клеточная терапия CAR-T

[0453] Клеточная терапия CAR-T включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен ВИЧ Антигены ВИЧ включают белок оболочки ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, сайт связывания, индуцированный CD4 на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120 и проксимальную область мембраны на gp41. В некоторых вариантах реализации иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах реализации Т-клетка представляет собой CD4+ Т-клетку, CD8+ Т-клетку или их комбинацию.

[0454] Примеры терапии CAR-T-клетками ВИЧ включают VC-CAR-T.

Клеточная терапия TCR-T

[0455] Терапия TCR-T-клетками включает Т-клетки, сконструированные для нацеливания на пептиды, производные от ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

[0456] Специалисту в данной области будет понятно, что дополнительные терапевтические агенты, перечисленные выше, могут входить более чем в один из перечисленных выше классов. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности тех соединений, которые перечислены в этих классах.

[0457] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. Согласно другому конкретному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. Согласно дополнительному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах реализации описанное в настоящем документе соединение или его

фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. Согласно другому варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

[0458] Согласно конкретному варианту реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из следующих: ATRIPLA® (эфавиренц+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®, рилпивирин+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир+кобицистат+тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовир дизопроксил фумарат +эмтрицитабин, TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); BIKTARVY® (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); адефовир; адефовира дипивоксил; кобицистат; эмтрицитабин; тенофовир; тенофовира дизопроксил; тенофовира дизопроксил фумарат; тенофовира алафенамид; тенофовира алафенамида гемифумарат; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравир, абакавира сульфат и ламивудин; ралтегравир; ралтегравир и ламивудин; маравирок; энфувиртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; сульфат абакавира и ламивудин; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирина гидрохлорид; атазанавира сульфат и кобицистат; атазанавир и кобицистат; дарунавир и кобицистат; атазанавир; атазанавира сульфат; долутегравир; элвитегравир; ритонавир; атазанавира сульфат и ритонавир; дарунавир; ламивудин; проластин; фосампренавир; фосампренавир кальция эфавиренз; этравирин; нелфинавир; мезилат нелфинавира; интерферон; диданозин; ставудин; индинавир; индинавира сульфат; тенофовир и ламивудин; зидовудин; невирапин; саквинавир; саквинавира мезилат; альдеслейкин; зальцитабин; типранавир; ампренавир; делавирдин; делавирдина мезилат; Радха-108 (рецептол); ламивудин и тенофовира дизопроксил фумарат;

эфавиренц, ламивудин и тенофовира дизопроксил фумарат; фосфазид; ламивудин, невирапин и зидовудин; абакавир; сульфат абакавира.

[0459] Согласно конкретному варианту реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют со следующими: абакавир сульфат, тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамид гемифумарат или биктегравир.

[0460] Согласно конкретному варианту реализации соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, комбинируют со следующими: тенофовир, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксил фумарат, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамид гемифумарат или биктегравир.

[0461] В определенном варианте реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата и биктегравира, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

[0462] В определенном варианте реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим агентом, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата и биктегравира, и вторым дополнительным терапевтическим агентом, где второй дополнительный терапевтический агент представляет собой эмтрицитабин.

[0463] Соединение, описанное в настоящем документе, можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими агентами при любом количестве соединения на дозу (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[0464] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-30

мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и с 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30 или 10-30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида и с 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и с 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и с 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) можно комбинировать с агентами, представленными в настоящем документе, при любом количестве соединения на дозу (например, от 1 мг до 500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

[0465] Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и с 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400 или 250-400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила и с 200 мг эмтрицитабина. Согласно некоторым вариантам реализации описанное в настоящем документе соединение или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и с 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc) можно комбинировать с агентами, представленными в настоящем документе, при любом количестве соединения на дозу (например, от 1 мг до

500 мг соединения), как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

Комбинированная терапия рака и/или гиперпролиферативного заболевания

[0466] В одном варианте реализации соединение, описанное в настоящем документе, можно применять с другими терапевтическими методами лечения рака. Предпочтительно предусматривается комбинированная терапия с химиотерапевтическим, гормональным лечением, лечением антителами, хирургическим лечением и/или радиотерапией.

[0467] В некоторых вариантах реализации дополнительная противораковая терапия представляет собой хирургическое вмешательство и/или лучевую терапию. В некоторых вариантах реализации дополнительная противораковая терапия представляет собой по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство против рака.

[0468] В некоторых вариантах реализации предложена комбинация, содержащая соединение Формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство против рака.

[0469] В некоторых вариантах реализации предложена комбинация, содержащая соединение Формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство против рака, для применения в терапии.

[0470] В некоторых вариантах реализации предложено применение комбинации, содержащей соединение Формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно дополнительное лекарственное средство против рака, для производства препарата для лечения рака.

[0471] Примеры других лекарственных средств против рака включают интеркалирующие вещества, такие как антрациклин, доксорубицин, идарубицин, эпирубицин и даунорубицин; ингибиторы топоизомеразы, такие как иринотекан,

топотекан, камптотецин, ламелларин D, этопозид, тенипозид, митоксантрон, амсакрин, эллиптицины и ауринтрикарбоновая кислота; соединения нитрозомочевины, такие как кармустин (BCNU), ломустин (CCNU) и стрептозоцин; азотистые иприты, такие как циклофосфамид, мехлорэтамин, урамустин, бендамустин, мелфалан, хлорамбуцил, мафосфамид, трофосфамид и ифосфамид; алкилсульфонаты, такие как бусульфан и треосульфан; алкилирующие агенты, такие как прокарбазин, дакарбазин, темозоломид и тиотепа; аналоги платины, такие как цисплатин, карбоплатин, недаплатин, оксалиплатин, сатраплатин и тетранитрат триплатина; лекарственные средства, оказывающие воздействие на микротрубочки, такие как винбластин, колцемид и нокодазол; антифолаты, такие как метотрексат, аминоптерин, дихлорметотрексат, пеметрексед, ралтитрексед и пралатрексат; аналоги пурина, такие как азатиоприн, меркаптопурин, тиогуанин, флударабин, флударабина фосфат, пентостатин и кладрибин; аналоги пиримидина, такие как 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-азаурацил, гемцитабин; стероиды, такие как гестаген, андроген, глюкокортикоиды, дексаметазон, преднизолон и преднизон; противораковые антитела, такие как моноклональные антитела, например, алемтузумаб, аполизумаб, цетуксимаб, эпратузумаб, галиксимаб, гемтузумаб, ипилимумаб, лабетузумаб, панитумумаб, ритуксимаб, трастузумаб, нимотузумаб, мапатумумаб, матумзубам, rhMab ICR62 и пертузумаб; радиоактивно меченые антитела и конъюгаты антитело-лекарственное средство; противораковые пептиды, такие как радиоактивно меченые пептиды и конъюгаты пептид-лекарственное средство; и таксаны и аналоги таксанов, такие как паклитаксел и доцетаксел.

[0472] В некоторых вариантах реализации предложен способ лечения или предотвращения рака или гиперпролиферативного заболевания у человека или животного, страдающего раком или гиперпролиферативным заболеванием или подверженного риску их возникновения, включающий введение указанному человеку или животному терапевтически эффективного количества соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, как описано в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов. В одном варианте реализации предложен способ лечения рака или гиперпролиферативного заболевания у человека или животного, страдающего раком или гиперпролиферативным заболеванием или подверженного риску их возникновения,

включающий введение указанному человеку или животному терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, один, два, три, один или два, или от одного до трех) дополнительных терапевтических агентов.

[0473] Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем описании предложен способ лечения рака или гиперпролиферативного заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества описанного в настоящем документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов, подходящих для лечения рака или гиперпролиферативного заболевания.

[0474] Описанные в настоящем документе соединения можно применять с или комбинировать с одним или более из химиотерапевтического агента, противоракового агента, антиангиогенного агента, антифиброзного агента, иммунотерапевтического агента, терапевтического антитела, биспецифического антитела и «антителоподобного» терапевтического белка (такого как DARTs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab), конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC), радиотерапевтического агента, противоопухолевого агента, антипролиферативного агента, онколитического вируса, модификаторов генов или редакторов генов (таких как CRISPR/Cas9, цинк-пальцевых нуклеаз или синтетических нуклеаз, TALEN), Т-клеточного иммунотерапевтического агента CAR (химерный антигенный рецептор), сконструированного Т-клеточного рецептора (TCR-T)или любой их комбинацией. Эти терапевтические агенты могут быть в форме соединений, антител, полипептидов или полинуклеотидов. В одном варианте реализации в настоящем документе предложен продукт, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, и дополнительный терапевтический агент, в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии.

[0475] Один или более дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, ингибитор, агонист, антагонист, лиганд, модулятор, стимулятор, блокатор, активатор или супрессор гена, лиганда, рецептора, белка или фактора.

Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов включают следующие:

ген гомолога 1 вирусного онкогена мышиного лейкоза Абельсона (ABL, такой как ABL1), ацетил-CoA карбоксилаза (например, ACC1/2), активированная киназа CDC (ACK, такая как ACK1), аденозиндезаминаза, аденозиновый рецептор (такой как A2B, A2a, A3), аденилатциклаза, ADP-рибозилциклаза-1, рецептор адренокортикотропного гормона (ACTH), аэролизин, ген AKT1, протеинкиназа Alk-5, щелочная фосфатаза, альфа-1-адренорецептор, альфа-2-адренорецептор, альфа-кетоглутарат-дегидрогеназа (KDH) аминопептидаза N, AMP-активированная протеинкиназа, киназа анапластической лимфомы (ALK, например ALK1), андрогеновый рецептор, ангиопоэтин (такой как лиганд-1, лиганд-2), ген ангиотензиногена (AGT), протеинкиназа гомолога 1 вирусного онкогена тимомы мыши (AKT) (такая как AKT1, AKT2, AKT3), ген аполипопротеина A-I (APOA1), фактор, индуцирующий апоптоз, белок апоптоза (такой как 1, 2), киназа, регулирующая сигнал апоптоза (ASK, такая как ASK1), аргиназа (I), аргининдеиминаза, ароматаза, ген гомолога 1 астероида (ASTE1), серин/треониновая протеинкиназа, относящаяся к атаксии-телеангиэктазии и Rad 3 (ATR), протеинкиназа Aurora (например, 1, 2), Axl рецептор тирозинкиназы, ген, содержащий бакуловирусный IAP-повтор 5 (BIRC5), базиджин, ген B-клеточной лимфомы 2 (BCL2), компонент связывания 3 Bcl2, белок Bcl2, ген BCL2L11, белок и ген BCR (кластерный регион точечного разрыва), бета-адренорецептор, бета-катенин, антиген B-лимфоцитов CD19, антиген B-лимфоцитов CD20, молекула клеточной адгезии B-лимфоцитов, лиганд стимулятора B-лимфоцитов, лиганд костного морфогенетического белка-10, модулятор лиганда костного морфогенетического белка-9, белок брахиурии, рецептор брадикинина, протоонкоген B-Raf (BRAF), тирозинкиназа Brc-Abl, белок, содержащий бромодомен и внешний домен бромодомена (BET) (такой как BRD2, BRD3, BRD4), тирозинкиназа Брутона (BTK), кальмодулин, кальмодулин-зависимая протеинкиназа (CaMK, например CAMKII), раково-тестикулярный антиген 2, раково-тестикулярный антиген NY-ESO-1, ген раково-тестикулярного антигена 1B (CTAG1), каннабиноидный рецептор (такой как CB1, CB2), карбоангидраза, казеинкиназа (CK, например CKI, CKII), каспаза (например, каспаза-3, каспаза-

7, каспаза-9), регулятор CASP8-FADD-подобной цистеинпептидазы, связанной с апоптозом каспазой 8, белок-15, содержащий домен рекрутирования каспазы, катепсин G, ген CCR5, CDK-активирующая киназа (CAK), киназа контрольных точек (такая как CHK1, CHK2), хемокиновый (мотив C-C) рецептор (такой как CCR2, CCR4, CCR5), хемокиновый (мотив C-X-C) рецептор (такой как CXCR4, CXCR1 и CXCR2), хемокиновый лиганд CC21, рецептор холецистокинина CCK2, хорионический гонадотропин, c-Kit (тирозин-протеинкиназа Kit или CD117), клаудин (например, 6, 18), кластер дифференцировки (CD), такой как CD4, CD27, CD29, CD30, CD33, CD37, CD40, рецептор лиганда CD40, лиганд CD40, ген CD40LG, CD44, CD45, CD47, CD49b, CD51, CD52, CD55, CD58, CD66e, CD70 gene, CD74, CD79, CD79b, CD79B gene, CD80, CD95, CD99, CD117, CD122, CDw123, CD134, CDw137, CD158a, CD158b1, CD158b2, CD223, антиген CD276; ген кластерина (CLU), кластерин, c-Met (рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR)), комплемент C3, фактор роста соединительной ткани, субъединица 5 сигналосомы COP9, CSF-1 (рецептор колониестимулирующего фактора 1), ген CSF2, рецептор CTLA-4 (цитотоксический Т-лимфоцитарный белок 4), циклин D1, циклин G1, циклин-зависимые киназы (CDK, такие как CDK1, CDK1B, CDK2-9), циклооксигеназа (например, 1, 2), ген CYP2B1, цистеин пальмитоилтрансфераза дикобраза, цитохром P450 11B2, цитохром P450 17, цитохром P450 17A1, цитохром P450 2D6, цитохром P450 3A4, цитохром P450 редуктаза, передача сигналов цитокинов-1, передача сигналов цитокинов-3, цитоплазматическая изоцитрат-дегидрогеназа, цитозин-деаминаза, цитозин-ДНК-метилтрансфераза, цитоцитефиназа, белок цитотоксического Т-лимфоцита 4, ген DDR2, лиганд дельта-подобного белка (такой как 3, 4), дезоксирибонуклеаза, лиганд Dickkopf-1, дигидрофолатредуктаза (DHFR), дигидропиримидиндегидрогеназа, дипептидилпептидаза IV, рецептор домена дискоидина (DDR, такой как DDR1), ДНК-связывающий белок (например, HU-бета), ДНК-зависимая протеинкиназа, ДНК-гираза, ДНК-метилтрансфераза, ДНК-полимераза (например, альфа), ДНК-примаза, dUTP-пирофосфатаза, L-допахромтаутомераза, белок, подобный белку иглокожих, ассоциированному с микротрубочками, тип 4; рецептор тирозинкиназы EGFR, эластаза, фактор удлинения 1 альфа 2, фактор удлинения 2, эндоглин, эндонуклеаза, эндоплазмин, эндосиалин, эндостатин, эндотелин

(например, ET-A, ET-B), усилитель гомолога 2 zeste (EZH2), эфрин (EPH) тирозинкиназа (например, Epha3, Ephb4), лиганд эфрина B2, фактор эпидермального рост, рецепторы фактора эпидермального роста (EGFR), ген рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), эпиген, адгезивная молекула эпителиальных клеток (EpCAM), Erb-b2 (v-erb-b2 гомолог 2 вирусного онкогена эритробластической анемии пернатых) рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы Erb-b3, рецептор тирозинкиназы Erb-b4, E-селектин, эстрадиол-17-бета дегидрогеназа, рецептор эстрогена (например, альфа, бета), рецептор, связанный с эстрогеном, ген фактора инициации трансляции эукариот 5A (EIF5A), экспортин 1, киназа, связанная с внеклеточными сигналами (например, 1, 2), киназы, регулируемые внеклеточными сигналами (ERK), фактор (например, Xa, VIIa), фарнезоидный x рецептор (FXR), лиганд Fas, синтаза жирных кислот (FASN), ферритин, лиганд FGF-2, лиганд FGF-5, фактор роста фибробластов (FGF, такой как FGF1, FGF2, FGF4), фибронектин, Fms-родственная тирозинкиназа 3 (Flt3), киназа фокальной адгезии (FAK, например FAK2), фолатгидролаза простатоспецифический мембранный антиген 1 (FOLH1), рецептор фолиевой кислоты (например, альфа), фолат, транспортер фолата 1, тирозинкиназа FYN, фермент, расщепляющий белок в месте спаренных основных аминокислот (FURIN), бета-глюкуронидаза, галактозилтрансфераза, галектин-3, ганглиозид GD2, глюкокортикоид, рецептор глюкокортикоид-индуцированного TNFR-родственного белка GITR, глутаматкарбоксипептидаза II, глутаминаза, глутатион S-трансфераза P, киназа гликогенсинтазы (GSK, такая как 3-бета), глипикан 3 (GPC3), гонадотропин-высвобождающий гормон (GNRH), рецептор гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), лиганд гранулоцит-колониестимулирующего фактора (GCSF), белок 2, связанный с рецептором фактора роста (GRB2), кальций-связывающий белок Grp78 (78 кДа, регулируемый глюкозой), ген-«наставник» groEL2, белок теплового шока (например, 27, 70, 90 альфа, бета), ген белка теплового шока, термостабильный рецептор энтеротоксина, белок хеджехог, гепараназа, фактор роста гепатоцитов, связывающий белок 2 HERV-H LTR, гексозокиназа, рецептор гистамина H2, гистонметилтрансфераза (DOT1L), гистондеацетилаза (HDAC, например 1, 2, 3, 6, 10, 11), гистон H1, гистон H3, антиген HLA класса I (A-2 альфа), антиген HLA

класса II, белок Homeobox NANOG, ген HSPB1, лейкоцитарный антиген человека (HLA), белок вируса папилломы человека (например, E6, E7), гиалуроновая кислота, гиалуронидаза, индуцируемый гипоксией фактор-1 альфа (HIF1α), ген импринтированного материнского экспрессированного транскрипта (H19), митоген-активированная протеинкиназа 1 (MAP4K1), тирозин-протеинкиназа HCK, I-каппа-B-киназа (IKK, например IKKbe), IL-1 альфа, IL-1 бета, IL-12, ген IL-12, IL-15, IL-17, ген IL-2, альфа-субъединица рецептора IL-2, IL-2, рецептор IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, иммуноглобулин (например, G, G1, G2, K, M), рецептор иммуноглобулина Fc, рецептор иммуноглобулина гамма Fc (например, I, III, IIIA), индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO, такая как IDO1), ингибитор индоламинпиррол 2,3-диоксигеназы 1, рецептор инсулина, инсулиноподобный фактор роста (например, 1 , 2), интегрин альфа-4/бета-1, интегрин альфа-4/бета-7, интегрин альфа-5/бета-1, интегрин альфа-V/бета-3, интегрин альфа-V/бета-5, интегрин альфа-V/бета-6, молекула межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), интерферон (такой как альфа, альфа 2, бета, гамма), индуцируемый интерфероном белок, отсутствующий в меланоме 2 (AIM2), рецептор интерферона I типа, лиганд интерлейкина 1, рецептор интерлейкина 13 альфа 2, лиганд интерлейкина 2, киназа 4, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1 (IRAK4), интерлейкин-2, лиганд интерлейкина-29, изоцитратдегидрогеназа (такая как IDH1, IDH2), янус-киназа (JAK, такая как JAK1, JAK2), N-концевая киназа Jun, ген калликреин-родственной пептидазы 3 (KLK3), Ig-подобный рецептор киллерных клеток, рецептор домена вставки киназы (KDR), кинезиноподобный белок KIF11, ген гомолога вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена (KRAS), рецептор кисс-пептина (KiSS-1), ген KIT, тирозинкиназа v-kit Hardy-Zuckerman 4 гомолога вирусного онкогена кошачьей саркомы (KIT), лактоферрин, ланостерол-14 деметилаза, белок-1, связанный с рецептором ЛПНП, лейкотриен A4 гидролаза, листериолизин, L-селектин, рецептор лютеинизирующего гормона, лиаза, белок гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), антиген лимфоцитов 75, рецептор лимфоцитарного функционального антигена 3, лимфоцит-специфическая протеинтирозинкиназа (LCK), лимфотактин, тирозинкиназа Lyn (Lck/Yes novel), лизиндеметилазы (такие как KDM1, KDM2, KDM4, KDM5, KDM6, A/B/C/D), рецептор лизофосфатидата-1, ген семейства связанных с лизосомами

мембранных белков (LAMP), гомолог 2 лизилоксидазы, белок лизилоксидазы (LOX), лизилоксидазоподобный белок (LOXL, такой как LOXL2), гематопоэтическая киназа-предшественница 1 (HPK1), ген рецептора фактора роста гепатоцитов (MET), лиганд макрофагального колониестимулирующего фактора (MCSF), фактор ингибирования миграции макрофагов, ген MAGEC1, ген MAGEC2, главный белок свода, MAPK-активированная протеинкиназа (например, MK2), Mas-родственный рецептор, связанный с G-белком, матриксная металлопротеиназа (MMP, такая как MMP2, MMP9), белок дифференцировки Mcl-1, Mdm2 p53-связывающий белок, Mdm4 белок, меланомный антиген Melan-A (MART-1), меланоцитарный белок Pmel 17, лиганд меланоцит-стимулирующего гормона, ген семейства A3 (MAGEA3) меланомных антигенов, ассоциированный с меланомой антиген (например, 1, 2, 3, 6), мембранная аминоксидаза, содержащая медь, мезотелин, тирозинкиназа MET, метаботропный рецептор глутамата 1, металлоредуктаза STEAP1 (шесть трансмембранных эпителиальных антигенов предстательной железы 1), метастин, метионинаминопептидаза-2, метилтрансфераза, митохондриальная 3-кетоацил-КоА-тиолаза, митоген-активированная протеинкиназа (MAPK), митоген-активированная протеинкиназа (MEK, такие как MEK1, MEK2), mTOR (механистическая мишень рапамицина (серин/треонинкиназа), комплекс mTOR (например, 1, 2), муцин (например, 1, 5A, 16), гомолог mut T (MTH, такой как MTH1), протоонкогенный белок Myc, ген миелоидноклеточного лейкоза 1 (MCL1), белок связанного с миристиновой кислотой, богатого аланином субстрата протеинкиназы C (MARCKS), NAD ADP рибозилтрансфераза, натрийуретический пептидный рецептор C, молекула адгезии нервных клеток 1, рецептор нейрокинина 1 (NK1), рецептор нейрокинина, нейропилин 2, активирующий белок NF каппа B, NIMA-родственная киназа 9 (NEK9), синтаза оксида азота, рецептор NK-клеток, рецептор NK3, активирующий рецептор NK NKG2 AB, переносчик норадреналина, Notch (например, рецептор Notch-2, рецептор Notch-3, рецептор Notch-4), фактор 2, связанный с ядерным эритроидом 2, ядерный фактор (NF), каппа B, нуклеолин, нуклеофозмин, киназа нуклеофозмин-анапластической лимфомы (NPM-ALK), оксоглутаратдегидрогеназа 2, 2,5-олигоаденилатсинтетаза, O-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, опиоидный рецептор (например, дельта),

орнитиндекарбоксилаза, оротатфосфорибозилтрансфераза, орфанный рецептор ядерного гормона NR4A1, фактор дифференцировки остеокластов, остеопонтин, рецептор OX-40 (член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухоли 4 TNFRSF4 или CD134), белок P3, киназа p38, киназа p38 MAP, белок-супрессор опухоли p53, лиганд паратироидного гормона, рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR, такие как альфа, дельта, гамма), P-гликопротеин (например, 1), гомолог фосфатазы и тензина (PTEN), фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K), фосфоинозитид-3-киназа (PI3K, такая как альфа, дельта, гамма), киназа фосфорилазы (PK), ген PKN3, фактор роста плаценты, фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), фактор роста тромбоцитов (PDGF, такой как альфа, бета), плейотропный переносчик лекарственной устойчивости, плексин B1, ген PLK1, поло-подобная киназа (PLK), поло-подобная киназа 1, поли-АДФ-рибоза-полимераза (PARP, такая как PARP1, 2 и 3), ген предпочтительно экспрессируемого антигена меланомы (PRAME), пренил-связывающий белок (PrPB), вероятный фактор транскрипции PML, рецептор прогестерона, запрограммированная гибель клеток 1 (PD-1), ингибитор лиганда 1 запрограммированной гибели клеток (PD-L1), ген просапозина (PSAP), простаноидный рецептор (EP4), специфический антиген простаты, простатическая кислая фосфатаза, протеасома, белок E7, белковая фарнезилтрансфераза, протеинкиназа (PK, такая как A, B, C), протеинтирозинкиназа, протеинтирозинфосфатаза бета, протоонкоген серин/треонин-протеинкиназы (PIM, например, PIM-1, PIM-2, PIM-3), P-селектин, пуриновая нуклеозидфосфорилаза, ионный канал 7, управляемый лигандами пуринергического рецептора P2X (P2X7), пируватдегидрогеназа (PDH), пируватдегидрогеназа киназа, пируваткиназа (PYK), 5-альфа-редуктаза, протеинкиназа Raf (например, 1, B), ген RAF1, ген Ras, Ras GTPase, ген RET, рецептор Ret-тирозинкиназы, белок, связанный с ретинобластомой, рецептор ретиноевой кислоты (такой как гамма), ретиноидный X рецептор, Rheb (обогащенный гомолог Ras в головном мозге) GTPase, Rho (гомолог Ras) протеинкиназа 2, рибонуклеаза, рибонуклеотидредуктаза (такая как субъединица M2), рибосомная протеиновая киназа S6, РНК-полимераза (например, I, II), тирозинкиназа Ron (Recepteur d'Origine Nantais), ген ROS1 (протоонкоген ROS 1, рецепторная тирозинкиназа), тирозинкиназа Ros1,

транскрипционный фактор 3, связанный с карликовостью, гамма-секретаза, кальцийсвязывающий белок S100 A9, кальций-АТФаза Sarco, белок второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), секретируемый связанный с ожогом белок-2, семафорин-4D, серин протеаза, серин/треонинкиназа (STK), серин/треонин-протеинкиназа (TBK, например TBK1), сигнальная трансдукция и транскрипция (STAT, например, STAT-1, STAT-3, STAT-5), 7 член семейства сигнальных лимфоцит-активирующих молекул (SLAM), ген эпителиального антигена простаты с шестью трансмембранными доменами (STEAP), цитокиновый лиганд SL, рецептор smoothened (SMO), котранспортер йодида натрия, котранспортер фосфата натрия 2B, рецептор соматостатина (например, 1, 2, 3, 4, 5), белок Sonic hedgehog, Son of sevenless (SOS), фактор транскрипции специфического белка 1 (Sp1), сфингомиелинсинтаза, сфингозинкиназа (например, 1, 2), сфингозин-1-фосфатный рецептор-1, тирозинкиназа селезенки (SYK), ген SRC, Src тирозинкиназа, ген STAT3, стероидсульфатаза, рецептор стимулятора генов интерферона (STING), стимулятор белка генов интерферона, лиганд фактора 1, полученного из стромальных клеток, SUMO (Малый убиквитин-подобный модификатор), супероксиддисмутаза, белок сурвивин, синапсин 3, синдекан-1, синуклеин альфа, Т-клеточный поверхностный гликопротеин CD28, бак-связывающая киназа (TBK), ген субъединицы B РНК-полимеразы I TATA-бокс-связывающего белок-ассоциированного фактора (TAF1B), дзета-цепь гликопротеина CD3 Т-клеток, антиген дифференцировки Т-клеток CD6, белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (TIM-3), поверхностный гликопротеин CD8 Т-клеток, протеинтирозинкиназа Tec, рецептор тирозинкиназы Tek, теломераза, ген обратной транскриптазы теломеразы (TERT), тенасцин, лиганд TGF бета 2, рецептор тромбопоэтина, тимидинкиназа, тимидинфосфорилаза, тимидилатсинтаза, тимозин (например, альфа-1), рецептор тироидного гормона, рецептор тиреотропного гормона, тканевой фактор, ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд, TNFR1-ассоциированный белок домена смерти, рецептор ФНО-связанного апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL), ген TNFSF11, ген TNFSF9, Toll-подобный рецептор (TLR, такой как 1-13), топоизомераза (например, I, II, III), фактор транскрипции, трансфераза, трансферрин, киназа трансформирующего фактора роста (TGF, например бета),

киназа рецептора трансформирующего фактора роста TGF-β, трансглютаминаза, белок, связанный с транслокацией, трансмембранный гликопротеин NMB, трансдуктор кальциевого сигнала Trop-2, ген гликопротеина трофобласта (TPBG), гликопротеин трофобласта, рецептор киназы рецептора тропомиозина (Trk) (например, TrkA, TrkB, TrkC), триптофан-5-гидроксилаза, тубулин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО, такой как бета), рецептор фактора некроза опухоли 13C, локус прогрессии опухоли 2 (TPL2), ген опухолевого протеина 53 (TP53), ген кандидата в супрессоры опухоли 2 (TUSC2), тирозиназа, тирозингидроксилаза, тирозинкиназа (TK), рецептор тирозинкиназы, рецептор тирозинкиназы с иммуноглобулиноподобными и EGF-подобными доменами (TIE), ингибитор тирозинпротеинкиназы ABL1, убиквитин, изофермент L5 убиквитинкарбоксилгидролазы, убиквитинтиоэстераза-14, убиквитин-конъюгированный фермент E2I (UBE2I, UBC9), уреаза, активатор плазминогена урокиназы, утероглобин, ваниллоид VR1, белок адгезии сосудистого эндотелия 1, рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), V-домен Ig супрессор активации Т-клеток (VISTA), рецептор VEGF-1, рецептор VEGF-2, рецептор VEGF-3, VEGF-A, VEGF-B, виментин, рецептор витамина D3, тирозин-протеинкиназа протоонкогена Yes, протеинкиназа Wee-1, антиген опухоли Вильмса 1, белок опухоли Вильмса, X-связанный ингибитор белка апоптоза, фактор транскрипции цинк-пальцевого белка или любые их комбинации.

[0476] Неограничивающие примеры дополнительных терапевтических агентов могут быть разделены по механизму их действия, например, на следующие группы:

- антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина флоксуридин, капецитабин, цитарабин, CPX-351 (липосомальный цитарабин, даунорубицин) и TAS-118;
- аналоги пурина, антагонисты фолиевой кислоты (такие как пралатрексат) и родственные ингибиторы;
- антипролиферативные/антимитотические агенты, включающие природные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластины, винкристины) и разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винбластины, нокодазол, эпотилоны, винорелбин (Navelbine®) и

эпиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид);

- ДНК-повреждающие агенты, такие как актиномицин, амсакрин, бусульфан, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид (CYTOXAN®), дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, ифосфамид, мелфалан, мерхлорэтамин, митомицин С, митоксантрон, нитрозомочевина, прокарбазин, таксол, Таксотер, тенипозид, этопозид и триэтилентиофосфорамид;
- агенты, гипометилирующие ДНК, такие как гвадецитабин (SGI-110) и ASTX727;
- антибиотики, такие как дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, идарубицин, антрациклины, митоксантрон, блеомицины и пликамицин (митрамицин);
- ферменты, такие как L-аспарагиназа, которая системно метаболизирует L-аспарагин и обедняет клетки, не способные синтезировать собственный аспарагин;
- антитромбоцитарные агенты;
- олигонуклеотиды DNAi, нацеленные на Bcl-2, такие как PNT2258;
- агенты, которые активируют или реактивируют латентный вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), такие как панобиностат и ромидепсин;
- стимуляторы аспарагиназы, такие как крисантаспаза (Erwinase®) и GRASPA (ERY-001, ERY-ASP), и пегол каласпаргазы;
- ингибиторы пан-Trk, ROS1 и ALK, такие как энтректиниб и TPX-0005;
- ингибиторы киназы анапластической лимфомы (ALK), такие как алектиниб и церитиниб;
- антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотистый иприт циклофосфамид и его аналоги (мелфалан, хлорамбуцил, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилнитрозомочевины (кармустин) и аналоги, стрептозоцин и триазены (дакарбазин);
- антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат);
- координационные комплексы платины (цисплатин, оксилоплатин и карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан и аминоглутетимид;
- гормоны, аналоги гормонов (эстроген, тамоксифен, гозерелин, бикалутамид и нилутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол и анастрозол);
- антикоагулянты, такие как гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина;
- фибринолитические агенты, такие как тканевой активатор плазминогена,

стрептокиназа, урокиназа, аспирин, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель;

- антимиграционные средства;
- антисекреторные агенты (бревелдин);
- иммунодепрессанты такролимус, сиролимус, азатиоприн, микофенолят;
- ингибиторы фактора роста и ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов;
- ингибиторы фактора роста фибробластов, такие как FPA14;
- антитела к VEGFR, такие как IMC-3C5, GNR-011 и танибирумаб;
- антитела к VEGF/DDL4, такие как ABT-165;
- антитела к кадгеринам, такие как HKT-288;
- антитела к CD70, такие как AMG-172; содержащие анти- богатые лейцином повторы антитела 15 (LRRC15), такие как ABBV-085 и ARGX-110;
- блокаторы рецепторов ангиотензина и доноры оксида азота;
- антисмысловые олигонуклеотиды, такие как AEG35156, IONIS-KRAS-2.5Rx, EZN-3042, RX-0201, IONIS-AR-2.5Rx, BP-100 (прексигеберсен) и IONIS-STAT3-2.5Rx;
- ДНК-интерферирующие олигонуклеотиды, такие как PNT2258 и AZD-9150;
- антитела к ANG-2, такие как MEDI3617 и LY3127804;
- антитела к ANG-1/ANG-2, такие как AMG-780;
- антитела к MET/EGFR, такие как LY3164530;
- антитела к EGFR, такие как ABT-414, AMG-595, нецитумумаб, ABBV-221, депатуксизумаб, мафодотин (ABT-414), томузотуксимаб, ABT-806, вектибикс, модотуксимаб и RM-1929;
- антитела к CSF1R, такие как эмактузумаб, LY3022855, AMG-820 и FPA-008 (кабирализумаб);
- антитела к CD40, такие как RG7876, SEA-CD40, APX-005M и ABBV-428;
- антитела к эндоглину, такие как TRC105 (каротуксимаб);
- антитела к CD45, такие как 131I-BC8 (ломаб-B);
- антитела к HER3, такие как LJM716 и GSK2849330;
- антитела к HER2, такие как маргетуксимаб, MEDI4276 и BAT-8001;
- антитела к HLA-DR, такие как IMMU-114;
- антитела к IL-3, такие как JNJ-56022473;
- антитела к OX40, такие как MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволиксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383 и ABBV-368;

- антитела к EphA3, такие как KB-004;
- антитела к CD20, такие как обинутузумаб, IGN-002;
- антитела к CD20/CD3, такие как RG7828;
- антитела к CD37, такие как AGS67E и отлертузумаб (TRU-016);
- антитела к ENPP3, такие как AGS-16C3F;
- антитела к FGFR-3, такие как LY3076226 и B-701;
- антитела к FGFR-2, такие как GAL-F2;
- антитела к C5, такие как ALXN-1210;
- антитела к CD27, такие как варлилумаб (CDX-1127);
- антитела к TROP-2, такие как IMMU-132;
- антитела к NKG2a, такие как монализумаб;
- антитела к VISTA, такие как HMBD-002;
- антитела к PVRIG, такие как COM-701;
- антитела к EpCAM, такие как VB4-845;
- антитела к BCMA, такие как GSK-2857916;
- антитела к CEA, такие как RG-7813;
- антитела к кластеру дифференцировки 3 (CD3), такие как MGD015;
- антитела к альфа-фолатному рецептору, такие как IMGN853;
- ингибиторы MCL-1, такие как AMG-176, S-64315, AZD-5991, 483-LM, A-1210477, UMI-77 и JKY-5-037;
- ингибиторы epha2, такие как MM-310;
- антитела к LAG-3, такие как релатлимаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280 и REGN-3767;
- ингибиторы киназы raf/VEGFR, такие как RAF-265;
- ингибиторы белка polycomb (EED), такие как MAK683;
- антитела к белку активации фибробластов (FAP)/IL-2R, такие как RG7461;
- антитела к белку активации фибробластов (FAP)/TRAIL-R2, такие как RG7386;
- антитела к фукозил-GM1, такие как BMS-986012;
- ингибиторы киназы p38 MAP, такие как ралиметиниб;
- ингибиторы PRMT1, такие как MS203;
- ингибиторы сфингозинкиназы 2 (SK2), такие как опаганиб;
- FLT3-ITD ингибиторы, такие как BCI-332;
- стимуляторы фактора 2, связанного с ядерным эритроидом 2, такие как

омавелоксолон (RTA-408);

- ингибиторы киназы рецептора тропомиозина (TRK), такие как LOXO-195 и ONO-7579;
- антитела к ICOS, такие как JTX-2011 и GSK3359609;
- антитела к DR5 (TRAIL2), такие как DS-8273;
- антитела к GD2, такие как APN-301;
- антитела к интерлейкину-17 (IL-17), такие как CJM-112;
- антитела к карбоангидразе IX, такие как TX-250;
- anti-CD38-attenukine, такой как TAK573;
- антитела к муцину-1, такие как гатипотузумаб;
- ингибиторы муцина-1, такие как GO-203-2C;
- ингибиторы белка MARCKS, такие как BIO-11006;
- антагонисты фолиевой кислоты, такие как арфолитиксорин;
- ингибиторы галектина-3, такие как GR-MD-02;
- ингибиторы фосфорилированного P68, такие как RX-5902;
- модуляторы CD95/TNF, такие как Ofranergene obadenovec;
- ингибиторы PI3K/Akt/mTOR, такие как ABTL-0812;
- ингибиторы пан-PIM-киназы, такие как INCB-053914;
- стимуляторы гена IL-12, такие как EGEN-001, и тавокиноген телеплазмид;
- ингибиторы белка теплового шока HSP90, такие как TAS-116 и PEN-866;
- антагонисты VEGF/HGF, такие как MP-0250;
- ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы FLT3, такие как TAK-659;
- ингибиторы тирозинкиназы SYK/тирозинкиназы JAK, такие как ASN-002;
- ингибитор тирозинкиназы FLT3, такой как FF-10101;
- агонист тирозинкиназы FLT3, такой как CDX-301;
- ингибиторы FLT3/MEK1, такие как E-6201;
- антагонист IL-24, такой как AD-IL24;
- агонисты RIG-I, такие как RGT-100;
- стимуляторы аэролизина, такие как топсализин;
- ингибиторы P-гликопротеина 1, такие как HM-30181A;
- антагонисты CSF-1, такие как ARRY-382 и BLZ-945;
- антитела к мезотелину, такие как SEL-403;
- стимуляторы тимидинкиназы, такие как аглатимаген бесаденовек;

- ингибиторы поло-подобной киназы 1, такие как PCM-075;
- агонисты TLR-7, такие как TMX-101 (имиквимод);
- ингибиторы NEDD8, такие как певонедистат (MLN-4924) и TAS-4464;
- модуляторы плейотропного пути, такие как авадомид (CC-122);
- ингибиторы FoxM1, такие как тиострептон;
- антитела к MUC1, такие как Mab-AR-20.5;
- антитела к CD38, такие как изатуксимаб и MOR-202;
- ингибиторы UBA1, такие как TAK-243;
- ингибиторы тирозинкиназы Src, такие как VAL-201;
- ингибиторы VDAC/HK, такие как VDA-1102;
- ингибиторы BRAF/PI3K, такие как ASN-003;
- ингибиторы Elf4a, такие как роинитиб, eFT226;
- стимуляторы гена TP53, такие как ad-p53;
- ингибиторы PD-L1/EGFR, такие как GNS-1480;
- ингибиторы рецептора ретиноевой кислоты альфа (RARα), такие как SY-1425;
- ингибиторы SIRT3, такие как YC8-02;
- ингибиторы лиганда фактора 1, происходящего из стромальных клеток, такие как олаптезированный пегол (NOX-A12);
- модуляторы рецептора IL-4, такие как MDNA-55;
- стимуляторы аргиназы-I, такие как пегциларгиназа;
- ингибитор топоизомеразы I/ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа, такие как PEG-SN38 (фиртекан пегол);
- ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора-1 альфа, такие как PT-2977 и PT-2385;
- агонисты CD122, такие как NKTR-214;
- стимуляторы белка-супрессора опухолей p53, такие как кеветрин;
- ингибиторы p53-связывающего белка Mdm4/Mdm2, такие как ALRN-6924;
- ингибиторы белка кинезина веретена (KSP), такие как филанезиб (ARRY-520);
- ингибиторы слитого белка CD80-fc, такие как FPT-155;
- ингибиторы лейкемии менин-смешанных линий (MLL), такие как KO-539;
- агонисты x-рецепторов печени, такие как RGX-104;
- агонисты IL-10, такие как AM-0010;
- ингибиторы EGFR/ErbB-2, такие как варлитиниб;

- ингибиторы VEGFR/PDGFR, такие как вороланиб;
- ингибиторы IRAK4, такие как CA-4948;
- антитела к TLR-2, такие как OPN-305;
- модуляторы кальмодулина, такие как CBP-501;
- антагонисты рецепторов глюкокортикоидов, такие как релакорилант (CORT-125134);
- ингибиторы белка второго митохондриального активатора каспаз (SMAC), такие как BI-891065;
- модуляторы лактоферрина, такие как LTX-315;
- антагонисты альфа рецептора kit-тирозинкиназы/PDGF, такие как DCC-2618;
- ингибиторы KIT, такие как PLX-9486;
- ингибиторы экспортина 1, такие как элтанексор;
- ингибиторы EGFR/ErbB2/Ephb4, такие как тезеватиниб;
- антитела к CD33, такие как IMGN-779;
- антитела к KMA, такие как MDX-1097;
- антитела к TIM-3, такие как TSR-022, LY-3321367 и MBG-453;
- антитела к CD55, такие как PAT-SC1;
- антитела к PSMA, такие как ATL-101;
- антитела к CD100, такие как VX-15;
- антитела к EPHA3, такие как фибатузумаб;
- антитела к Erbb, такие как CDX-3379, HLX-02 и серибантумаб;
- антитела к APRIL, такие как BION-1301;
- антитела к Tigit, такие как BMS-986207 и RG-6058;
- ингибиторы гена CHST15, такие как STNM-01;
- ингибиторы PAC, такие как NEO-100;
- антагонист рецептора соматостатина, такой как OPS-201;
- стимуляторы гена CEBPA, такие как MTL-501;
- модуляторы гена DKK3, такие как MTG-201;
- ингибиторы p70s6k, такие как MSC2363318A;
- ингибиторы метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), такие как M8891 и APL-1202;
- ингибиторы аргинин-N-метилтрансферазы 5, такие как GSK-3326595;
- антитела к белку 1 запрограммированной гибели клеток (анти-PD-1), такие как ниволумаб (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106), пембролизумаб (KEYTRUDA®,

MK-3477, SCH-900475, ламбролизумаб, рег. номер CAS 1374853-91-4), пидилизумаб, PF-06801591, BGB-A317, GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), MGA-012, BI-754091, REGN-2810 (цемиплимаб), AGEN-2034, JS-001, JNJ-63723283, генолимзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, BAT-1306 и анттела к лиганду программированной смерти 1 (anti-PD-L1), такие как BMS-936559, атезолизумаб (MPDL3280A), дурвалумаб (MEDI4736), авелумаб, CK-301, (MSB0010718C), MEDI0680, CX-072, CBT-502, PDR-001 (спартализумаб), TSR-042 (достарлимаб), JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155), KN-035, IBI-308, FAZ-053 и MDX1105-01;

- антагонисты PD-L1/VISTA, такие как CA-170;
- антитела к PD-L1/TGFβ, такие как M7824;
- антитела к трансферрину, такие как CX-2029;
- антитела к IL-8 (интерлейкин-8), такие как HuMax-Inflam;
- ннгибиторы ATM (атаксии телеангиэктазии), такие как AZD0156;
- ингибиторы CHK1, такие как GDC-0575, LY2606368 (прексасертиб), SRA737 и RG7741 (CHK1/2);
- антагонисты CXCR4, такие как BL-8040, LY2510924, буриксафор (TG-0054), X4P-002 и X4P-001-10;
- ингибиторы EXH2, такие как GSK2816126;
- ингибиторы HER2, такие как нератиниб и тукатиниб (ONT-380);
- ингибиторы KDM1, такие как ORY-1001, IMG-7289, INCB-59872 и GSK-2879552;
- антагонисты CXCR2, такие как AZD-5069;
- антитела GM-CSF, такие как лензилумаб;
- ингибиторы ДНК-зависимых протеинкиназ, такие как MSC2490484A (недисертиб), VX-984 и AsiDNA (DT-01);
- ингибиторы протеинкиназы C (PKC), такие как LXS-196 и сотрастаурин;
- селективные негативные регуляторы рецепторов эстрогена (SERD), такие как фулвестрант (Faslodex®), RG6046, RG6047, элацестрант (RAD-1901) и AZD9496;
- селективные ковалентные антагонисты рецепторов эстрогена (SERCA), такие как H3B-6545;
- селективный модулятор рецепторов андрогенов (SARM), такой как GTX-024, и даролутамид;
- антагонисты киназы трансформирующего фактора роста бета (TGF-бета), такие

как галунисертиб;

- антитела к трансформирующему фактору роста бета (TGF-бета), такие как LY3022859, NIS793 и XOMA 089;
- биспецифические антитела, такие MM-141 (IGF-1/ErbB3), MM-111 (Erb2/Erb3), JNJ-64052781 (CD19/CD3), PRS-343 (CD-137/HER2), AFM26 (BCMA/CD16A), JNJ-61186372 (EGFR/cMET), AMG-211 (CEA/CD3), RG7802 (CEA/CD3), ERY-974 (CD3/GPC3) ванцизумаб (ангиопоэтины /VEGF), PF-06671008 (кадгерины /CD3), AFM-13 (CD16/CD30), APVO436 (CD123/CD3), флотетузумаб (CD123/CD3), REGN-1979 (CD20/CD3), MCLA-117 (CD3/CLEC12A), MCLA-128 (HER2/HER3), JNJ-0819, JNJ-7564 (CD3/heme), AMG-757 (DLL3-CD3), MGD-013 (PD-1/LAG-3), AK-104 (CTLA-4/PD-1), AMG-330 (CD33/CD3), AMG-420 (BCMA/CD3), BI-836880 (VEFG/ANG2), JNJ-63709178 (CD123/CD3), MGD-007 (CD3/gpA33) и MGD-009 (CD3/B7H3);
- мутантные селективные ингибиторы EGFR, такие как PF-06747775, EGF816 (назартиниб), ASP8273, ACEA-0010 и BI-1482694;
- антитела к GITR (белок, связанный с рецептором фактора некроза опухоли, индуцированный глюкокортикоидами), такие как MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248 и GWN-323;
- антитела к дельта-подобному белковому лиганду 3 (DDL3), такие как ровалпитузумаб-тезирин;
- антитела к кластерину, такие как AB-16B5;
- антитела к эфрину-A4 (EFNA4), такие как PF-06647263;
- антитела к RANKL, такие как деносумаб;
- антитела к мезотелину, такие как BMS-986148, и к MSLN-MMAE;
- антитела к котранспортеру фосфата натрия 2B (NaP2B), такие как лифастузумаб;
- антитела к c-Met, такие как ABBV-399;
- антагонисты аденозинового рецептора A2A, такие как CPI-444, AZD-4635, преладенант и PBF-509;
- ингибиторы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы (KGDH), такие как CPI-613;
- ингибиторы XPO1, такие как селинексор (KPT-330);
- ингибиторы изоцитратдегидрогеназы 2 (IDH2), такие как эназидениб (AG-221);
- ингибиторы IDH1, такие как AG-120 и AG-881 (IDH1 и IDH2), IDH-305 и BAY-1436032;

- модуляторы рецептора интерлейкина-3 (IL-3R), такие как SL-401;
- стимуляторы аргининдеиминазы, такие как пегаргиминаза (ADI-PEG-20);
- конъюгаты антитело-лекарственное средство, такие как MLN0264 (анти-GCC, гуанилилциклаза C), T-DM1 (трастузумаб эмтанзин, кадцикла), милатузумаб-доксорубицин (hCD74-DOX), брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, брентуксимаб ведотин, DCDT2980S, полатузумаб ведотин, SGN-CD70A, SGN-CD19A, инотузумаб озогамицин, лорвотузумаб мертанзин, SAR3419, изактузумаб говитекан, энфортумаб ведотин (ASG-22ME), ASG-15ME, DS-8201 (трастузумаб дерукстекан), 225Ac-линтузумаб, U3-1402, 177Lu-тетраксетан-тетулома, тизотумаб ведотин, анетумаб равтанзин, CX-2009, SAR-566658, W-0101, полатузумаб ведотин и ABBV-085;
- ингибиторы клаудина-18, такие как клаудиксимаб;
- ингибиторы β-катенина, такие как CWP-291;
- антитела к CD73, такие как MEDI-9447 (олеклумаб), CPX-006, IPH-53 и BMS-986179;
- антагонисты CD73, такие как AB-680, PSB-12379, PSB-12441 и PSB-12425;
- антагонисты CD39/CD73, такие как PBF-1662;
- ингибиторы хемокинового рецептора 2 (CCR), такие как PF-04136309, CCX-872 и BMS-813160 (CCR2/CCR5);
- ингибиторы тимидилатсинтазы, такие как ONX-0801;
- ингибиторы ALK/ROS1, такие как лорлатиниб;
- ингибиторы танкиразы, такие как G007-LK;
- ингибиторы Mdm2 p53-связывающего белка, такие как CMG-097 и HDM-201;
- ингибиторы c-PIM, такие как PIM447;
- ингибиторы BRAF, такие как дабрафениб, вемурафениб, энкорафениб (LGX818) и PLX8394;
- ингибиторы сфингозинкиназы-2 (SK2), такие как Yeliva® (ABC294640);
- ингибиторы клеточного цикла, такие как селуметиниб (MEK1/2) и сапацитабин;
- ингибиторы AKT, такие как MK-2206, ипатасертиб, афуресертиб, AZD5363, ARQ-092, капивасертиб и трицирибин;
- ингибиторы анти-CTLA-4 (цитотоксический белок Т-лимфоцитов-4), такие как тремелимумаб, AGEN-1884 и BMS-986218;
- ингибиторы c-MET, такие как AMG-337, саволитиниб, тивантиниб (ARQ-197),

капматиниб и тепотиниб, ABT-700, AG213, AMG-208, JNJ-38877618 (OMO-1), мерестиниб и HQP-8361;

- ингибиторы c-Met/VEGFR, такие как BMS-817378 и TAS-115;
- ингибиторы c-Met/RON, такие как BMS-777607;
- ингибиторы BRAF/EGFR, такие как BGB-283;
- ингибиторы bcr/abl, такие как ребастиниб и асциминиб;
- ингибиторы MNK1/MNK2, такие как eFT-508;
- ингибитор mTOR/стимуляторы цитохрома P450 3A4, такие как TYME-88;
- ингибиторы лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), такие как CC-90011;
- ингибиторы Pan-RAF, такие как LY3009120, LXH254 и TAK-580;
- ингибиторы Raf/MEK, такие как RG7304;
- ингибиторы CSF1R/KIT и FLT3, такие как пексидартиниб (PLX3397);
- ингибиторы киназы, такие как вандетаниб;
- антагонисты E-селектина, такие как GMI-1271;
- индукторы дифференцировки, такие как третиноин;
- ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как осимертиниб (AZD-9291);
- ингибиторы топоизомеразы, такие как доксорубицин, даунорубицин, дактиномицин, энипозид, эпирубицин, этопозид, идарубицин, иринотекан, митоксантрон, пиксантрон, собузоксан, топотекан, иринотекан, MM-398 (липосомальный иринотекан), восароксин и GPX-150, алдоксорубицин, AR-67, мавелертиниб, AST-2818, авитиниб (ACEA-0010) и ирофульвен (MGI-114);
- кортикостероиды, такие как кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон;
- ингибиторы киназы передачи сигнала фактора роста;
- нуклеозидные аналоги, такие как DFP-10917;
- ингибиторы Axl, такие как BGB-324 (бемцентиниб) и SLC-0211;
- ингибиторы BET, такие как INCB-054329, INCB057643, TEN-010, AZD-5153, ABT-767, BMS-986158, CC-90010, GSK525762 (молибресиб), NHWD-870, ODM-207, GSK-2820151, GSK-1210151A, ZBC246, ZBC260, ZEN3694, FT-1101, RG-6146, CC-90010, мивебресиб, BI-894999, PLX-2853, PLX-51107, CPI-0610 и GS-5829;
- ингибиторы PARP, такие как олапариб, рукапариб, велипариб, талазопариб, ABT-767 и BGB-290;

- ингибиторы протеасом, такие как иксазомиб, карфилзомиб (Kyprolis®) и маризомиб;
- ингибиторы глутаминазы, такие как CB-839;
- вакцины, такие как пептидная вакцина TG-01 (RAS), GALE-301, GALE-302, nelipepimut-s, SurVaxM, DSP-7888, TPIV-200, PVX-410, VXL-100, DPX-E7, ISA-101, 6MHP, OSE-2101, galinpepimut-S, SVN53-67/M57-KLH, IMU-131; бактериальные векторные вакцины, такие как CRS-207/GVAX, аксалимоген филолисбак (ADXS11-001); аденовирусные векторные вакцины, такие как надофараген фираденовек; аутологичная вакцина Gp96; вакцины на основе дендритных клеток, такие как CVactm, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01TM, rocapuldencel-T (AGS-003), DCVAC, CVac^{tm}, stapuldencel-T, eltrapuldencel-T, SL-701, BSK01^{TM}, ADXS31-142; онколитические вакцины, такие как талимоген лахерпарепвек, пексастимоген девацирепвек, GL-ONC1, MG1-MA3, парвовирус H-1, ProstAtak, энаденотуцирев, MG1MA3, ASN-002 (TG-1042); терапевтические вакцины, такие как CVAC-301, CMP-001, PF-06753512, VBI-1901, TG-4010, ProscaVax™; опухолевоклеточные вакцины, такие как Vigil® (IND-14205), вакцина Oncoquest-L; живая аттенуированная рекомбинантная вакцина против полиовируса серотипа 1, такая как PVS-RIPO; адаглоксад симоленин; MEDI-0457; DPV-001 - противораковая вакцина, полученная из опухоли и обогащенная аутофагосомами; РНК-вакцины, такие как CV-9209, LV-305; ДНК-вакцины, такие как MEDI-0457, MVI-816, INO-5401; вакцина против модифицированного вируса осповакцины Анкара с экспрессией p53, такая как MVA-p53; DPX-Survivac; BriaVax™; GI-6301; GI-6207; и GI-4000;
- антитела к DLL4 (дельта-подобный лиганд 4), такие как демцизумаб;
- ингибиторы STAT-3, такие как напабуказин (BBI-608);
- ингибиторы ATPase p97, такие как CB-5083;
- ингибиторы рецепторов smoothened (SMO), такие как Odomzo® (сонидегиб, ранее LDE-225), LEQ506, висмодегиб (GDC-0449), BMS-833923, гласдегиб (PF-04449913), LY2940680 и итраконазол;
- модуляторы лиганда интерферона альфа, такие как интерферон альфа-2b, биоаналог интерферона альфа-2a (Biogenomics), ропегинтерферон альфа-2b (AOP-2014, P-1101, PEG IFN альфа-2b), мультиферон (Alfanative, Viragen), интерферон альфа 1b, роферон-A (канферон, Ro-25-3036), биоаналог интерферона альфа-2a

(Биозид) (Инмутаг, Интер 2А), биоаналог интерферона альфа-2b (Biosidus - Биоферон, Цитоферон, Ганапар, Beijing Kawin Technology - Kaferon), альфаферон, пегилированный интерферон альфа-1b, биоаналог пегинтерферона альфа-2b (Amega), рекомбинантный человеческий интерферон альфа-1b, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2a, рекомбинантный человеческий интерферон альфа-2b, конъюгат велтузумаб-IFN альфа 2b, Динавакс (SD-101) и интерферон альфа-n1 (Хумоферон, SM-10500, Сумиферон);

- модуляторы гамма-лиганда интерферона, такие как гамма-интерферон (OH-6000, Ogamma 100);
- модуляторы рецептора IL-6, такие как тоцилизумаб, силтуксимаб и AS-101 (CB-06-02, IVX-Q-101);
- модуляторы теломеразы, такие как тертомотид (GV-1001, HR-2802, Riavax) и имителстат (GRN-163, JNJ-63935937);
- ингибиторы ДНК-метилтрансфераз, такие как темозоломид (CCRG-81045), децитабин, гвадецитабин (S-110, SGI-110), KRX-0402, RX-3117, RRx-001 и азацитидин;
- ингибиторы ДНК-гиразы, такие как пиксантрон и собузоксан;
- ингибиторы белка семейства Bcl-2, такие как ABT-263, венетоклакс (ABT-199), ABT-737 и AT-101;
- ингибиторы Notch, такие как LY3039478 (кренигацестат), тарекстумаб (анти-Notch2/3) и BMS-906024;
- ингибиторы миостатина, такие как ландогрозумаб;
- стимуляторы гиалуронидазы, такие как PEGPH-20;
- ингибиторы пути Wnt, такие как SM-04755, PRI-724 и WNT-974;
- ингибиторы гамма-секретазы, такие как PF-03084014, MK-0752 и RO-4929097;
- ингибиторы Grb-2 (белок-2, связанный с рецептором фактора роста), такие как BP1001;
- соединения, индуцирующие путь TRAIL, такие как ONC201 и ABBV-621;
- ингибиторы киназы очаговой адгезии, такие как VS-4718, дефактиниб и GSK2256098;
- ингибиторы hedgehog, такие как саридегиб, сонидегиб (LDE225), гласдегиб и висмодегиб;
- ингибиторы киназы Aurora, такие как ализертиб (MLN-8237) и AZD-2811, AMG-

900, барасертиб и ENMD-2076;

- модуляторы HSPB1 (белок теплового шока 27, HSP27), такие как бривудин и апаторсен;
- ингибиторы ATR, такие как BAY-937, AZD6738, AZD6783, VX-803, VX-970 (берзосертиб) и VX-970;
- ингибиторы mTOR, такие как сапанисертиб и вистусертиб (AZD2014) и ME-344;
- ингибиторы mTOR/PI3K, такие как гедатолисиб, GSK2141795, омипалисиб и RG6114;
- ингибиторы Hsp90, такие как AUY922, оналеспиб (AT13387), SNX-2112 и SNX5422;
- ингибиторы мышиного двухминутного онкогена (mdm2), такие как DS-3032b, RG7775, AMG-232, HDM201 и идасанутлин (RG7388);
- агонисты CD137, такие как урелумаб и утомилумаб (PF-05082566);
- агонисты STING, такие как ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdVCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1 и SR-8291;
- ингибиторы FGFR, такие как FGF-401, INCB-054828, BAY-1163877, AZD4547, JNJ-42756493, LY2874455 и Debio-1347;
- ингибиторы синтазы жирных кислот (FASN), такие как TVB-2640;
- моноклональные антитела к KIR, такие как лирилумаб (IPH-2102) и IPH-4102;
- ингибиторы антигена CD19, такие как MOR208, MEDI-551, AFM-11 и инебилизумаб;
- связующие CD44, такие как A6;
- ингибиторы протеинфосфатазы 2A (PP2A), такие как LB-100;
- ингибиторы CYP17, такие как севитеронел (VT-464), ASN-001, ODM-204, CFG920 и ацетат абиратерона;
- агонисты RXR, такие как IRX4204;
- антагонисты hedgehog/smoothhened (hh/Smo), такие как таладегиб и патидегиб;
- модуляторы комплемента C3, такие как Imprime PGG;
- агонисты IL-15, такие как ALT-803, NKTR-255 и hetIL-15;
- ингибиторы EZH2 (усилитель гомолога 2 zeste), такие как таземетостат, CPI-1205 и GSK-2816126;
- онколитические вирусы, такие как пелареореп, CG-0070, терапия MV-NIS, HSV-1716, DS-1647, VCN-01, ONCOS-102, TBI-1401, тасаденотурев (DNX-2401),

вокимаген амиретрорепвек, RP-1, CVA21, Celyvir, LOAd-703 и OBP-301;

- ингибиторы DOT1L (гистон-метилтрансферазы), такие как пинометостат (EPZ-5676);
- токсины, такие как токсин холеры, рицин, экзотоксин Pseudomonas, токсин аденилатциклазы Bordetella pertussis, токсин дифтерии и активаторы каспазы;
- ДНК-плазмиды, такие как BC-819;
- ингибиторы PLK 1, 2 и 3, такие как воласертиб (PLK1);
- ингибиторы WEE1, такие как AZD1775 (адавосертиб);
- ингибиторы Rho-киназы (ROCK), такие как AT13148 и KD025;
- ингибиторы ERK, такие как GDC-0994, LY3214996 и MK-8353;
- ингибиторы IAP, такие как ASTX660, debio-1143, бириnапант, APG-1387 и LCL-161;
- ингибиторы РНК-полимеразы, такие как лурбинектин (PM-1183) и CX-5461;
- ингибиторы тубулина, такие как PM-184, BAL-101553 (лизаванбулин), OXI-4503, флуорапацин (AC-0001) и плинабулин;
- агонисты Toll-подобного рецептора 4 (TL4), такие как G100, GSK1795091 и PEPA-10;
- ингибиторы фактора элонгации 1 альфа 2, такие как плитидепсин;
- ингибиторы CD95, такие как APG-101, APO-010 и асунерцепт;
- ингибиторы WT1, такие как DSP-7888;
- ингибиторы субъединицы 1 фактора сплайсинга 3B (SF3B1), такие как H3B-8800;
- ингибиторы, специфичные для мутантов по PDGFR альфа/KIT, такие как BLU-285;
- ингибиторы SHP-2, такие как TNO155 (SHP-099) и RMC-4550; и
- агонисты ретиноидного рецептора Z гамма (RORγ), такие как LYC-55716.

[0477] В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены способы лечения или предотвращения рака или гиперпролиферативного заболевания у человека или животного, страдающего раком или гиперпролиферативным заболеванием или подверженного риску их возникновения, включающие введение человеку или животному терапевтически эффективного количество соединения формулы I, II, IIa, IIb, III, IIIa, IV, IVa, IVb, IVc, V, Va, Vb, Vc, VI, VIa, VIb, VIc, VII, VIIa, VIIb или VIIc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух или от одного до трех) дополнительных

терапевтических агентов, выбранных из группы, состоящей из ингибиторов регулирующей апоптотические сигналы киназы (ASK); ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK); ингибиторов кластера дифференцировки 47 (CD47); ингибиторов циклин-зависимой киназы (CDK); ингибиторов рецептора дискоидинового домена (DDR); ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC); ингибиторов индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1); ингибиторов янус-киназы (JAK); ингибиторов лизилоксидазоподобного белка (LOXL); ингибиторов матриксной металлопротеиназы (ММП); ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы (MEK); ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K); ингибиторов тирозинкиназы селезенки (SYK); ингибиторов толл-подобного рецептора 8 (TLR8); ингибиторов толл-подобного рецептора 9 (TLR9); ингибиторов тирозинкиназы (TKI) или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных или любыми их комбинациями. Неограничивающие примеры включают:

- *Ингибиторы киназы, регулирующей сигнал апоптоза (ASK):* Ингибиторы ASK включают ингибиторы ASK1. Примеры ингибиторов ASK1 включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в WO 2011/008709 (Gilead Sciences) и WO 2013/112741 (Gilead Sciences);
- *Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK):* Примеры ингибиторов BTK включают, но не ограничиваются ими, (S)-6-амино-9-(1-(бут-2-иноил)пирролидин-3-ил)-7-(4-феноксифенил)-7H-пурин-8(9H)-он, акалабрутиниб (ACP-196), BGB-3111, CB988, HM71224, ибрутиниб, M-2951 (евобрутиниб), M7583, тирабрутиниб (ONO-4059), PRN-1008, спебрутиниб (CC-292), TAK-020, векабрутиниб, ARQ-531, SHR-1459, DTRMWXHS-12 и TAS-5315;
- *Ингибиторы кластера дифференциации 47 (CD47):* Примеры ингибиторов CD47 включают, но не ограничиваются ими, mAb анти-CD47 (Vx-1004), mAb анти-CD47 человека (CNTO-7108), CC-90002, CC-90002-ST-001, гуманизированное антитело к CD47 (Hu5F9-G4), NI-1701, NI-1801, RCT-1938 и TTI-621.
- *Ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK):* Ингибиторы CDK включают ингибиторы CDK 1, 2, 3, 4, 6, 7 и 9, такие как абемациклиб, альвоцидиб (HMR-1275, флавопиридол), AT-7519, динациклиб, ибранс, FLX-925, LEE001, палбоциклиб, рибоциклиб, ригосертиб, селинексор, UCN-01, SY1365, CT-7001, SY-1365, G1T38, милциклиб, трилациклиб и TG-02.
- *Ингибиторы рецепторов дискоидинового домена (DDR):* Ингибиторы DDR

включают ингибиторы DDR1 и/или DDR2. Примеры ингибиторов DDR включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы, описанные в WO 2014/047624 (Gilead Sciences), US 2009-0142345 (Takeda Pharmaceutical), US 2011-0287011 (Oncomed Pharmaceuticals), WO 2013/027802 (Chugai Pharmaceutical). и WO 2013/034933 (Imperial Innovations).

- *Ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC):* Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, абексиностат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, белиностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CUDC-907 (фимепиностат), энтиностат, гивиностат, моцетиностат, панобиностат, прациностат, хизиностат (JNJ-26481585), резминостат, риколиностат, SHP-141, вальпроевую кислоту (VAL-001), вориностат, тиностамустин, реметиностат и энтиностат.
- *Ингибиторы индолеамин-пиррол-2,3-диоксигеназы (IDO1):* Примеры ингибиторов IDO1 включают, но не ограничиваются ими, BLV-0801, эпакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, индоксимод, NKTR-218, вакцину на основе NLG-919, PF-06840003, производные пиранонафтохинона (SN-35837), резминостат, SBLK-200802, BMS-986205 и shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455 и LY-3381916.
- *Ингибиторы янус-киназы (JAK):* Ингибиторы JAK подавляют JAK1, JAK2 и/или JAK3. Примеры ингибиторов JAK включают, но не ограничиваются ими, AT9283, AZD1480, барицитиниб, BMS-911543, федратиниб, филготиниб (GLPG0634), гандотиниб (LY2784544), INCB039110 (итацитиниб), лестауртиниб, момелотиниб (CYT0387), NS-018, пакритиниб (SB1518), пецитиниб (ASP015K), руксолитиниб, тофацитиниб (ранее тасоцитиниб), INCB052793 и XL019.
- *Ингибиторы лизилоксидазоподобного белка (LOXL):* Ингибиторы LOXL включают ингибиторы LOXL1, LOXL2, LOXL3, LOXL4 и/или LOXL5. Примеры ингибиторов LOXL включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences). Примеры ингибиторов LOXL2 включают, но не ограничиваются ими, антитела, описанные в WO 2009/017833 (Arresto Biosciences), WO 2009/035791 (Arresto Biosciences) и WO 2011/097513 (Gilead Biologics);
- *Ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP):* Ингибиторы MMP включают ингибиторы MMP1-MMP10. Примеры ингибиторов MMP9 включают, но не ограничиваются ими, маримастат (BB-2516), ципемастат (Ro 32-3555), GS-

5745 (андекаликсимаб) и ингибиторы, описанные в WO 2012/027721 (Gilead Biologics).

- *Ингибиторы митоген-активированной протеинкиназы (MEK):* Ингибиторы MEK включают антрохинонол, биниметиниб, кобиметиниб (GDC-0973, XL-518), MT-144, селуметиниб (AZD6244), сорафениб, траметиниб (GSK1120212), упросертиб + траметиниб, PD-0325901, пимасертиб, LTT462, AS703988, CC-90003 и рефаметиниб.
- *Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)* Ингибиторы PI3K включают ингибиторы PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3Kα и/или пан-PI3K. Примеры ингибиторов PI3K включают, но не ограничиваются ими, ACP-319, AEZA-129, AMG-319, AS252424, AZD8186, BAY 10824391, BEZ235, бупарлисиб (BKM120), BYL719 (алпелисиб), CH5132799, копанлисиб (BAY 80- 6946), дувелисиб, GDC-0032, GDC-0077, GDC-0941, GDC-0980, GSK2636771, GSK2269557, иделалисиб (Zydelig®), INCB50465, IPI-145, IPI-443, IPI-549, KAR4141, LY294002, LY3023414, MLN1117, OXY111A, PA799, PX-866, RG7604, ригосертиб, RP5090, RP6530, SRX3177, таселисиб, TG100115, TGR-1202 (умбралисиб), TGX221, WX-037, X-339, X-414, XL147 (SAR245408), XL499, XL756, вортманнин, ZSTK474, и соединения, описанные в WO 2005/113556 (ICOS), WO 2013/052699 (Gilead Calistoga), WO 2013/116562 (Gilead Calistoga), WO 2014/100765 (Gilead Calistoga), WO 2014/100767 (Gilead Calistoga) и WO 2014/201409 (Gilead Sciences).
- *Ингибиторы тирозинкиназы селезенки (SYK):* Примеры ингибиторов SYK включают, но не ограничиваются ими, 6-(1H-индазол-6-ил)-N-(4-морфолинофенил)имидазо[1,2-a]пиразин-8-амин, BAY-61-3606, цердулатиниб (PRT-062607), энтосплетиниб, фостаматиниб (R788), HMPL-523, NVP-QAB 205 AA, R112, R343, таматиниб (R406), GS-9876 и соединения, описанные в US 8450321 (Gilead Connecticut) и US 2015/0175616.
- *Ингибиторы Toll-подобного рецептора 8 (TLR8):* Примеры ингибиторов TLR8 включают, но не ограничиваются ими, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолимод, резиквимод, VTX-1463 и VTX-763.
- *Ингибиторы Toll-подобного рецептора 9 (TLR9):* Примеры ингибиторов TLR9 включают, но не ограничиваются ими, AST-008, IMO-2055, IMO-2125, лефитолимод, литенимод, MGN-1601 и PUL-042; и
- *Ингибиторы тирозинкиназы (TKI):* TKI могут быть нацелены на рецепторы

эпидермального фактора роста (EGFR) и рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Примеры TKI включают, без ограничения, афатиниб, ARQ-087 (деразантиниб), asp5878, AZD3759, AZD4547, босутиниб, бригатиниб, кабозантиниб, цедираниб, креноланиб, дакомитиниб, дазатиниб, довитиниб, E-6201, эрдафитиниб, эрлотиниб, гефитиниб, гильтеритиниб (ASP-2215), FP-1039, HM61713, икотиниб, иматиниб, KX2-391 (Src), лапатиниб, лестауртиниб, ленватиниб, мидостаурин, нинтеданиб, ODM-203, осимертиниб (AZD-9291), понатиниб, позиотиниб, хизартиниб, радотиниб, роцилетиниб, сульфатиниб (HMPL-012), сунитиниб, тивоаниб, TH-4000 и MEDI-575 (антитело против PDGFR).

[0478] В настоящем документе термин «химиотерапевтический агент» или «химиотерапевтический» (или «химиотерапия», в случае лечения химиотерапевтическим агентом) включает любое небелковое (то есть непептидное) химическое соединение, подходящее для лечения рака. Примеры химиотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются:

алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид (ЦИТОКСАН); алкилсульфонаты, такие как бусульфан, импросульфан и пипосульфан; азиридины, такие как бензодопа, карбоквон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, включая алтретамин, триэмиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентиофосфорамид и триметилоломеламин; ацетогенины, особенно буллатацин и буллатацинон; камптотецин, включая синтетический аналог топотекан; бриостатин; каллистатин; CC-1065, включая синтетические аналоги адозелезина, карзелезина и бизелезина; криптофицины, в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8; доластатин; дуокармицин, включая синтетические аналоги, KW-2189 и CBI-TMI; элеутеробин; 5-азацитидин; панкратистатин; саркодиктиин; спонгистатин; азотистые иприты, такие как хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, глюфосфамид, эвофосфамид, бендамустин, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, гидрохлорид оксида мехлорэтамина, мелфалан, новэмбихин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, иприт урацила; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорозотоцин, фотемустин,

ломустин, нимустин, ранимустин; антибиотики, такие как эндииновые антибиотики (например, калихеамицин, особенно калихеамицин гаммаII и калихеамицин фиII); динемицин, включая динемицин A; бисфосфонаты, такие как как клодронат, эсперамицин, а также хромофор на основе неокарциностатина и сходные хромопротеиновые хромофоры на основе эндииновых антибиотиков, аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины, сактиномицин, карабицин, карминомицин, карцинофилин, хромомицины, дактиномицин, даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, доксорубицин (включая морфолино-доксорубицин, цианоморфолино-доксорубицин, 2-пирролино-доксорубицин и дезоксидоксорубицин), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, марселломицин, митомицины, такие как митомицин C, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин, потфиромицин, пуромицин, квеламицин, родорубицин, стрептонигрин, стрептозоцин, туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и 5-фторурацил (5-ФУ); аналоги фолиевой кислоты, такие как демоптерин, метотрексат, птероптерин, триметрексат; аналоги пуринов, такие как флударабин, 6-меркаптопурин, тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидинов, такие как анцитабин, азацитидин, 6-азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин, флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолона, эпитиостанол, мепитиостан, тестолактон; антиадреналы, такие как аминоглютетимид, митотан, трилостан; компенсатор фолиевой кислоты, такой как фролиновая кислота; радиотерапевтические агенты, такие как радий-223; трихотецены, особенно токсин T-2, верракурин A, роридин A и ангидин; таксоиды, такие как паклитаксел (TAXOL®), абраксан, доцетаксел (TAXOTERE®), кабазитаксел, BIND-014, тезетаксел; платиновые аналоги, такие как цисплатин и карбоплатин, NC-6004 наноплатин; ацеглатон; альдофосфамидгликозид; аминолевулиновая кислота; енилурацил; амсакрин; хестрабуцил; бисантрен; эдатраксат; дефофамин; демекольцин; диазиквон; элфорнитин; эллиптиний ацетат; эпотилон; этоглюцид; нитрат галлия; гидроксимочевина; лентинан; лейковорин; лонидамин;

мейтансиноиды, такие как мейтансин и ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопидамол; нитракрин; пентостатин; фенамет; пирарубицин; лозоксантрон; фторпиримидин; фолиновая кислота; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин; полисахарид-К (PSK®); разоксан; ризоксин; сизофиран; спирогерманий; тенуазоновая кислота; трабектедин, триазиквон; 2,2',2"-трихлортриэтиламин; уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид («Ара-С»); циклофосфамид; тиотепа; хлорамбуцил; гемцитабин (GEMZAR®); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; винбластин; платина; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; ванкристин; винорелбин (NAVELBINE®); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; кселода; ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; дифторметилорнитин (ДМФАО); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; капецитабин; NUC-1031; FOLFIRI (фторурацил, лейковорин и иринотекан) и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных.

[0479] Также в определение «химиотерапевтический агент» включены антигормональные агенты, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов (SERM), ингибиторы фермента ароматазы, антиандрогены и фармацевтически приемлемые соли, кислоты или производные любого из вышеуказанных, которые действуют путем регулирования или ингибирования гормонального воздействия на опухоли.

Антигормональные средства

[0480] Примеры антиэстрогенов и SERM включают, например, тамоксифен (включая NOLVADEX™), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и торемифен (FARESTON®).

[0481] Ингибиторы фермента ароматазы регулируют выработку эстрогена в надпочечниках. Примеры включают 4(5)-имидазолы, аминоглутетимид, мегестролацетат (Megace®), экземестан, форместан, фадрозол, ворозол (RIVISOR®), летрозол (Femara®) и анастрозол (Аримидекс®).

[0482] Примеры антиандрогенов включают апалутамид, абиратерон, энзалутамид, флутамид, галетерон, нилутамид, бикалутамид, лейпролид, гозерелин, ODM-201, APC-100 и ODM-204.

[0483] Примеры антагониста рецепторов прогестерона включают онапристон.

Антиангиогенные агенты

[0484] Антиангиогенные агенты включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту и ее производные, 2-метоксиэстрадиол, АНГИОСТАТИН, ЭНДОСТАТИН, регорафениб, некупарациб, сурамин, скваламин, тканевые ингибиторы металлопротеиназы-1, тканевые ингибиторы металлопротеиназы-2, ингибитор активатора плазминогена-1, ингибитор активатора плазминогена-2, хрящевой ингибитор, паклитаксел (наб-паклитаксел), тромбоцитарный фактор 4, протаминсульфат (клупеин), сульфатированные производные хитина (полученные из раковин королевского краба), сульфатированный комплекс полисахаридов пептидогликана (sp-pg), стауроспорин, модуляторы метаболизма матрикса, включая, например, аналоги пролина ((1-азетидин-2-карбоновая кислота (LACA), цисгидроксипролин, D,L-3,4-дегидропролин, тиапролин, α,α'-дипиридил, бета-аминопропионитрилфумарат, 4-пропил-5-(4-пиридинил)-2(3h)-оксазолон, метотрексат, митоксантрон, гепарин, интерфероны, сывороточный 2 макроглобулин, ингибитор металлопротеазы-3 курицы (ChIMP-3), химостатин, бета-циклодекстринтетрадекасульфат, эпинеомицин, фумагиллин, тиомалат натрия золота, d-пеницилламин, сывороточная бета-1-антиколлагеназа, альфа-2-антиплазмин, бисантен, лобензарит динатрия, динатрия N-2-карбоксифенил-4-хлорантрониловая кислота или «CCA», талидомид; ангиостатический стероид, карбогексинаминолимидазол; ингибиторы металлопротеиназы, такие как BB-94, и ингибиторы S100A9, такие как тасквинимод. Другие антиангиогенные агенты включают антитела, предпочтительно моноклональные антитела к указанным ангиогенным факторам роста: бета-FGF, альфа-FGF, FGF-5, изоформы VEGF, VEGF-C, HGF/SF и Ang-1/Ang-2.

Антифиброзные агенты

[0485] Антифиброзные агенты включают, но не ограничиваются ими, такие соединения, как бета-аминопропионитрил (BAPN), а также соединения, описанные в документе US 4965288, относящемся к ингибиторам лизилоксидазы и их применению для

лечения заболеваний и состояний, связанных с аномальным отложением коллагена, и в документе US 4997854, относящемся к соединениям, которые ингибируют LOX, для лечения различных патологических фиброзных состояний, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки. Дополнительные иллюстративные ингибиторы описаны в документах US 4943593, относящемся к соединениям, таким как 2-изобутил-3-фтор-, хлор- или бром-аллиламин, US 5021456, US 5059714, US 5120764, US 5182297, US 5252608, относящимся к 2-(1-нафтилоксимемил)-3-фтораллиламину, и US 2004-0248871, которые включены в настоящее описание в качестве ссылки.

[0486] Типичные антифибротические агенты также включают первичные амины, реагирующие с карбонильной группой активного сайта лизилоксидаз, и в частности, которые после связывания с карбонилом продуцируют продукт, стабилизированный резонансом, такой как следующие первичные амины: этилендиамин, гидразин, фенилгидразин и их производные, семикарбазид и производные мочевины, аминонитрилы, такие как BAPN или 2-нитроэтиламин, ненасыщенные или насыщенные галогенамины, такие как 2-бромэтиламин, 2-хлорэтиламин, 2-трифторэтиламин, 3-бромпропиламин и п-галогенбензиламины, и селеногомоцистеинлактон.

[0487] Другие антифибротические агенты представляют собой медные хелатирующие агенты, проникающие или не проникающие в клетки. Примеры соединений включают непрямые ингибиторы, которые блокируют производные альдегида, образующиеся в результате окислительного дезаминирования лизильных и гидроксилизильных остатков лизилоксидазами. Примеры включают тиоламины, особенно D-пеницилламин, и аналоги, такие как 2-амино-5-меркапто-5-метилгексановая кислота, D-2-амино-3-метил-3-((2-ацетамидоэтил)дитио)бутановая кислота, п-2-амино-3-метил-3-((2-аминоэтил)дитио)бутановая кислота, натрия-4-((п-1-диметил-2-амино-2-карбоксиэтил)дитио)бутан сульфурат, 2-ацетамидоэтил-2-ацетамидоэтантиолсульфанат и тригидрат натрия-4-меркаптобутансульфината.

Иммунотерапевтические агенты

[0488] Примеры иммунотерапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, терапевтические антитела, подходящие для лечения пациентов. Некоторые примеры терапевтических антител включают абаговомаб, ABP-980, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, альтумомаб, аматуксимаб, анатумомаб,

арцитумомаб, бавитуксимаб, бектумомаб, бевацизумаб, биватузумаб, блинатумомаб, брентуксимаб, кантузумаб, катумаксомаб, CC49, цетуксимаб, цитатузумаб, циксутумумаб, кливатузумаб, конатумумаб, дацетузумаб, далотузумаб, даратумумаб, детумомаб, динутуксумаб, дрозитумаб, дулиготумаб, дусигитумаб, экромексимаб, элотузумаб, эмибетузумаб, энситуксимаб, эртумаксомаб, этарацизумаб, фарлетузумаб, фиклатузумаб, фигитумумаб, фланвотумаб, футуксимаб, ганитумаб, гемтузумаб, гирентуксимаб, глембатумумаб, ибритумомаб, иговомаб, имгатузумаб, индатуксимаб, инотузумаб, интетумумаб, ипилимумаб (YERVOY®, MDX-010, BMS-734016 и MDX-101), иратумумаб, лабетузумаб, лексатумумаб, линтузумаб, лорвотузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, минретумомаб, митумомаб, могамулизумаб, моксетумомаб, наптумомаб, нарнатумаб, нецитумумаб, нимотузумаб, нофетумомаб, OBI-833, обинутузумаб, оцаратузумаб, офатумумаб, оларатумаб, онартузумаб, опортузумаб, ореговомаб, панитумумаб, парсатузумаб, пасудотокс, патритумаб, пемтумомаб, пертузумаб, пинтумомаб, притумумаб, ракотумомаб, радретумаб, рамицирумаб (Cyramza®), рилотумумаб, ритуксимаб, робатумумаб, самализумаб, сатумомаб, сибротузумаб, силтуксимаб, солитомаб, симтузумаб, такатузумаб, таплитумомаб, тенатумомаб, тепротумомаб, тигатузумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тукотузумаб, ублитуксимаб, велтузумаб, ворсетузумаб, вотумумаб, залутумумаб и 3F8. Ритуксимаб можно применять для лечения вялотекущих форм B-клеточного рака, включая лимфому маргинальной зоны, WM, ХЛЛ и малую лимфоцитарную лимфому. В некоторых вариантах реализации комбинация ритуксимаба и химиотерапевтических агентов особенно эффективна.

[0489] Типичные терапевтические антитела могут быть дополнительно помечены или объединены с радиоизотопной частицей, такой как индий-111, иттрий-90 (90Y-кливатузумаб) или йод-131.

Генная терапия и клеточная терапия рака

[0490] Генная терапия и клеточная терапия рака включают введение нормального гена в раковые клетки для замены мутировавшего или измененного гена; генетические модификации, заглушающие мутировавший ген; генетические подходы, позволяющие непосредственно уничтожить раковые клетки; включая вливание иммунных клеток, предназначенных для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на раковые клетки или активации собственной иммунной

системы пациента (Т-клетки или естественные клетки-убийцы) для уничтожения раковых клеток, или для поиска и уничтожения раковых клеток; и генетические подходы к модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против рака.

Редакторы генов

[0491] Примеры систем редактирования генов включают систему CRISPR/Cas9, систему цинк-пальцевых нуклеаз, систему TALEN, систему хоуминг-эндонуклеаз и систему мегануклеаз.

CAR-T-клеточная терапия и TCR-T-клеточная терапия

[0492] Клеточная терапия CAR-T включает популяцию иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен рака. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. TCR-T-клеточная терапия включает TCR-T-клетки, сконструированные для нацеливания на пептиды, полученные из опухоли, присутствующие на поверхности опухолевых клеток. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

[0493] В некоторых вариантах реализации CAR содержит антигенсвязывающий домен, трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен.

[0494] В некоторых вариантах реализации внутриклеточный домен включает первичный сигнальный домен, костимулирующий домен или и то, и другое.

[0495] В некоторых вариантах реализации первичный сигнальный домен включает функциональный сигнальный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, общего FcR-гамма (FCERIG), FcR-бета (Fc Epsilon Rlb), CD79a, CD79b, Fcgamma RIIa, DAP10 и DAP12.

[0496] В некоторых вариантах реализации костимулирующий домен включает функциональный домен одного или более белков, выбранных из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, антигена-1, связанного с функцией лимфоцитов (LFA-I), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR),

SLAMF7, NKp80 (KLRFI), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD 1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD 1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

[0497] В некоторых вариантах реализации трансмембранный домен содержит трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD3 эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD1 la, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB(CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R u, ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 ld, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 la, LFA-1, ITGAM, CD1 lb, ITGAX, CD1 lc, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, NKG2D и NKG2C.

[0498] В некоторых вариантах реализации антигенсвязывающий домен связывает опухолевый антиген.

[0499] Согласно некоторым вариантам реализации опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из: CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также обозначаемый как подмножество 1 CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); лектинподобная молекула-1 С-типа (CLL-1 или CLECLI); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeuSAc(2-8)aNeuSAc(2-3)bDGaip(1-4)bDGIcp(1-1)Cer); созревания В-клеток члена семейства рецепторов TNF (BCMA); антигена Tn ((Tn Ag) или (GaINAcu-Ser/Thr)); простатоспецифического мембранного антигена (PSMA); рецепторного тирозинкиназоподобного орфанного рецептора 1 (RORI); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); связанного с опухолью гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; карциноэмбрионального антигена (CEA);

молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); субъединиqs альфа-2 рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; рецептора интерлейкина 11 альфа (IL-11Ra); антигена стволовых клеток предстательной железы (PSCA); протеаза серина 21 (тестисин или PRSS21); рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антигена Льюиса(Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета (PDGFR-бета); стадийно-специфического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; дельтаподобного 3 (DLL3); рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозин-протеинкиназы, ERBB2 (Her2/neu); муцин 1, ассоциированный с клеточной поверхностью (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; фосфатазы простатической кислоты (PAP); мутировавшего фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина B2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептор IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы протеасомы (просома, макропаин), бета-тип, 9 (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); слитого белка онкогена, состоящего из области кластера точки разрыва (BCR) и гомолога 1 вирусного онкогена мышиного лейкоза Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина типа A (EphA2); фукозила GM1; молекулы адгезии сиалила Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeuSAc(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); высокомолекулярного антигена, ассоциированного с меланомой (HMWMAA); о-ацетил-GD2 ганглиозида (OAcGD2); бета-рецептора фолиевой кислоты; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); шести трансмембранных эпителиальных антигенов простаты I (STEAP1); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); G-белок-связанного рецептора класса C, группа 5, член D (GPRCSD); открытой рамки считывания 61 хромосомы X (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; специфичного для плаценты 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликокерамида globoH (GloboH); антигена дифференцировки молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита A (HAVCR1); адренорецептора бета 3 (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); рецептора 20, связанного с G-белком (GPR20); комплекса лимфоцитарного антигена 6, локус K 9 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (ORS IE2); белка альтернативной рамки считывания TCR гамма (TARP); опухолевого белка Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-la); ассоциированного с

меланомой антигена 1 (MAGE-A1); гена 6 варианта транслокации ETS, расположенного на хромосоме 12p (ETV6-AML); белка спермы 17 (SPA17); члена 1A семейства антигенов X (XAGE1); рецептора 2 на поверхности клеток, связывающегося с ангиопоэтином (Tie 2); антигена-1 меланомы яичка (MADCT-1); антигена-2 меланомы яичка (MAD-CT-2); Fos-родственного антигена 1; опухолевого белка p53 (p53); мутанта p53; простейна; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена-1 карциномы простаты (PCTA-1 или галектин 8), антигена меланомы, распознаваемого Т-клетками 1 (MelanA или MARTI); мутантного саркомы крысы (Ras); обратной транскриптазы теломеразы человека (hTERT); контрольных точек транслокации саркомы; ингибитора апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (слитый ген трансмембранной протеазы, серина 2 (TMPRSS2) ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); парного бокс-белка Pax-3 (PAX3); рецептора андрогенов; циклина B1; гомолога онкогена вируса птичьего миелоцитоматоза v-myc, полученный из нейробластомы (MYCN); члена C семейства Ras Homolog (RhoC); родственного тирозиназе белка 2 (TRP-2); цитохрома P450 1B1 (CYP IBI); CCCTC-связывающего фактора (цинк-пальцевый белок)-подобного (BORIS, англ. «Brother of the Regulator of Imprinted Sites»), антигена плоскоклеточной карциномы, распознаваемого Т-клетками 3 (SART3); парного бокс-белка Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TES I); лимфоцит-специфической протеинтирозинкиназы (LCK); киназы 4 якорного белка (AKAP-4); синовиальная саркома, точка останова 2 по X (SSX2); рецептора для конечных продуктов гликирования (RAGE-I); почечного убиквитарного 1 (RUI); почечного убиквитарного 2 (RU2); легумаина; вируса папилломы человека E6 (HPV E6); вируса папилломы человека E7 (HPV E7); кишечной карбоксилэстеразы; мутировавшего белка теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; ассоциированного с лейкоцитами иммуноглобулиноподобного рецептора 1 (LAIRI); Fc-фрагмента рецептора IgA (FCAR или CD89); члена 2 подсемейства A лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); члена f семейства CD300 подобного (CD300LF); члена A семейства 12 лектиновых доменов C-типа (CLEC12A); антигена 2 стромальных клеток костного мозга (BST2); рецептор-2-подобный муцин-подобного гормона, содержащие EGF-подобный модуль (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); Fc-рецептор-подобного 5 (FCRL5); и иммуноглобулинового лямбда-подобного полипептида 1 (IGLL1).

[0500] В некоторых вариантах реализации указанный опухолевый антиген выбран из CD150, 5T4, ActRIIA, B7, BMCA, CA-125, CCNA1, CD123, CD126, CD138, CD14,

CD148, CD15, CD19, CD20, CD200, CD21, CD22, CD23, CD24, CD25, CD26, CD261, CD262, CD30, CD33, CD362, CD37, CD38, CD4, CD40, CD40L, CD44, CD46, CD5, CD52, CD53, CD54, CD56, CD66a-d, CD74, CD8, CD80, CD92, CE7, CS-1, CSPG4, ED-B фибронектина, EGFR, EGFRvIII, EGP-2, EGP-4, EPHa2, ErbB2, ErbB3, ErbB4, FBP, GD2, GD3, HER1-HER2 в комбинации, HER2-HER3 в комбинации, HERV-K, гликопротеина оболочки ВИЧ-1 gp120, гликопротеина оболочки ВИЧ-1 gp41, HLA-DR, HM1.24, HMW-MAA, Her2, Her2/neu, IGF-1R, IL-11R-альфа, IL-13R-альфа2, IL-2, IL-22R-альфа, IL-6, IL-6R, Ia, Ii, L1-CAM, L1-cell adhesion molecule, Lewis Y, Ll-CAM, MAGE A3, MAGE-A1, MART-1, MUC1, NKG2C ligands, NKG2D Ligands, NYESO-1, OEPHa2, PIGF, PSCA, PSMA, ROR1, T101, TAC, TAG72, TIM-3, TRAIL-R1, TRAIL-Rl (DR4), TRAIL-R2 (DR5), VEGF, VEGFR2, WT-I, рецептора, связанного с G-белком, альфафетопротеина (AFP), фактора ангиогенеза, экзогенной родственной связывающей молекулы (ExoCBM), продукта онкогена, антифолатного рецептора, c-Met, карциноэмбрионального антигена (CEA), циклина (D 1), эфрина B2, эпителиального опухолевого антигена, рецептора эстрогена, фетального рецептора ацетихолина e, фолат-связывающего белка, gp100, поверхностного антигена гепатита B, каппа-цепи, легкой каппа-цепи, kdr, лямбда-цепи, ливина, ассоциированного с меланомой антигена, мезотелина, мышиного двухминутного онкогена (MDM2), муцина 16 (MUC16), мутированного p53, мутированного ras, антигенов некроза, онкофетального антигена, ROR2, рецептора прогестерона, специфического антигена простаты, tEGFR, тенасцина, P2-микроглобулина и Fc-рецептор-подобного 5 (FcRL5).

[0501] Неограничивающие примеры клеточной терапии включают Algenpantucel-L, Sipuleucel-T, (BPX-501) rivogenlecleucel US9089520, WO2016100236, AU-105, ACTR-087, активированные аллогенные естественные клетки-киллеры CNDO-109-AANK, MG-4101, AU-101, BPX-601, FATE-NK100, LFU-835 гемопоэтические стволовые клетки, Imilecleucel-T, baltaleucel-T, PNK-007, UCARTCS1, ET-1504, ET-1501, ET-1502, ET-190, CD19-ARTEMIS, ProHema, терапию стволовыми клетками костного мозга с обработкой FT-1050, клетки CD4CARNK-92, CryoStim, AlloStim, трансдуцированные лентивирусами клетки huCART-мезо, клетки CART-22, EGFRt/19-28z/4-1BBL CAR T-клетки, аутологичные 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T-клетка, CCR5-SBC-728-HSPC, CAR4-1BBZ, CH-296, dnTGFbRII-NY-ESOc259T, Ad-RTS-IL-12, IMA-101, IMA-201, CARMA-0508, TT-18, CMD-501, CMD-503, CMD-504, CMD-502, CMD-601, CMD-602 и CSG-005.

[0502] В некоторых вариантах реализации антиген, нацеленный на опухоль, включает: альфа-фетопротеин, такой как ET-1402 и AFP-TCR; рецептор токсина сибирской язвы 1, такой как анти-TEM8 CAR T-клеточная терапия; антигены созревания B-клеток (BCMA), такие как bb-2121, UCART-BCMA, ET-140, KITE-585, MCM-998, LCAR-B38M, CART-BCMA, SEA-BCMA, BB212, UCART-BCMA, ET-140, P-BCMA-101, и AUTO-2 (APRIL-CAR); антитела к CLL-1, такие как KITE-796; гомолог 6 B7, такой как CAR-NKp30 и CAR-B7H6; B-лимфоцитарный антиген CD19, такой как TBI-1501, CTL-119 huCART-19 T-клетки, JCAR-015 US7446190, JCAR-014, JCAR-017, (WO2016196388, WO2016033570, WO2015157386), аксикабтаген силолейсел (KTE-C19), US7741465, US6319494, UCART-19, EBV-CTL, T тисагенлеклейцел-T (CTL019), WO2012079000, WO2017049166, CD19CAR-CD28-CD3дзета-EGFRt-экспрессирующие T клетки, терапия CD19/4-1BBL armored CAR T-клетками, C-CAR-011, CIK-CAR.CD19, CD19CAR-28-zeta T cells, PCAR-019, MatchCART, DSCAR-01 и IM19 CAR-T; B-лимфоцитарный антиген CD20, такой как ATTCK-20; клеточная адгезия B-лимфоцитов, например, UCART-22 и JCAR-018 (WO2016090190); NY-ESO-1, такой как GSK-3377794 и TBI-1301; карбоангидраза, такая как DC-Ad-GMCAIX; суицидный ген каспазы 9, такой как CaspaCIDe DLI и BPX-501; CCR5, такой как SB-728; CDw123, такой как MB-102 и UCART-123; CD20m, такой как CBM-C20.1; CD4, такой как ICG-122; CD30, такой как CART30 (CBM-C30.1); CD33, такой как CIK-CAR.CD33; CD38, такой как T-007 и UCART-38; лиганд CD40, такой как BPX-201; модуляторы белка 4 CEACAM, такие как MG7-CART; клаудин 6, такой как CSG-002; нацеленный EBV, такой как CMD-003; EGFR, такой как аутологичная 4H11-28z/fIL-12/EFGRt T-клетка; эндонуклеаза, такая как PGN-514 и PGN-201; T-лимфоциты, специфичные для вируса Эпштейна-Барра, такие как TT-10; Erbb2, такой как CST-102 и CIDeCAR; ганглиозид (GD2), такой как 4SCAR-GD2; глутаматкарбоксипептидаза II, такая как CIK-CAR.PSMA, CART-PSMA-TGFβRDN и P-PSMA-101; глипикан-3 (GPC3), такой как TT-16 и GLYCAR; гемоглобин, такой как PGN-236; рецептор фактора роста гепатоцитов, такой как анти-cMet РНК CAR T; белок E7 вируса папилломы человека, такой как KITE-439; Fc-рецептор III иммуноглобулина гамма, такой как ACTR087; IL-12, такой как DC-RTS-IL-12; агонист IL-12/муцина 16, такой как JCAR-020; IL-13 альфа 2, такой как MB-101; IL-2, такой как CST-101; K-Ras GTPase, такая как anti-KRAS G12V mTCR клеточная терапия; молекула адгезии нервных клеток L1 L1CAM (CD171), такая как JCAR-023; латентный мембранный белок 1/латентный мембранный белок 2, такой как аутологичные дендритные клетки,

трансдуцированные Ad5f35-LMPd1-2; ассоциированный с меланомой антиген 10, такой как MAGE-A10C796T и MAGE-A10 TCR; ассоциированный с меланомой антиген 3/ассоциированный с меланомой антиген 6 (MAGE A3/A6), такой как KITE-718; мезотелин, такой как CSG-MESO и TC-210; NKG2D,, такой как HKP-2; рецептор тирозинкиназы Ntrkr1, такой как JCAR-024; рецепторы Т-клеток, такие как BPX-701 и IMCgp100; Т-лимфоцит, такой как TT-12; лимфоциты, инфильтрирующие опухоль, такие как LN-144 и LN-145; и опухолевый белок Вильмса, такой как JTCR-016, WT1-CTL.

Комбинированная терапия лимфомы или лейкемии

[0503] В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения лимфомы или лейкемии. Указанные агенты включают альдеслейкин, альвоцидиб, амифостина тригидрат, аминокамптотецин, антинеопластон AS2-1, антинеопластон A10, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, ингибитор белка семейства Bcl-2 ABT-263, бета-алетин, BMS-345541, бортезомиб (Velcade®), бортезомиб (Velcade®, PS-341), бриостатин 1, бусульфан, карбоплатин, кампат-1H, карбоплатин, карфилзомиб (Kyprolis®), кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, хлорамбуцил, CHOP (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин и преднизон), цисплатин, кладрибин, клофарабин, куркумин, CVP (циклофосфамид, винкристин и преднизон), циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкина дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицин, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE (дексаметазон, талидомид, цисплатин, доксорубицин, циклофосфамид и этопозид), энзастаурин, эпоэтин альфа, этопозид, эверолимус (RAD001), FCM (флударабин, циклофосфамид и митоксантрон), FCR (флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб), фенретинид, филграстим, флавопиридол, флударабин, FR (флударабин и ритуксимаб), гелданамицин (17-AAG), гиперCVAD (гиперфракционированной циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон, метотрексат и цитарабин), ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид), ифосфамид, иринотекана гидрохлорид, интерферон альфа-2b, иксабепилон, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013), лимфокин-активированные клетки-киллеры, MCP (митоксантрон, хлорамбуцил и преднизолон), мелфалан, месна, метотрексат, митоксантрона гидрохлорид, мотексафин гадолиний, микофенолят мофетил, неларабин, обатоклакс (GX15-070), облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, Omr-IgG-am (WNIG, Omrix), оксалиплатин, паклитаксел, палбоциклиб (PD0332991), пегфилграстим, пегилированный

липосомальный гидрохлорид доксорубицинба, перифосин, преднизолон, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, R-CHOP (ритуксимаб и CHOP), R-CVP (ритуксимаб и CVP), R-FCM (ритуксимаб и FCM), R-ICE (ритуксимаб и ICE) и R-MCP (ритуксимаб и MCP), R-росковитин (селициклиб, CYC202), сарграмостим, силденафила цитрат, симвастатин, сиролимус, стирилсульфоны, такролимус, танеспимицин, темсиролимус (CCl-779), талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, винкристин, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, SAHA (суберанилогидроксамовая кислота или субероил, анилид и гидроксамовая кислота), вемурафениб (Zelboraf®) и венетоклакс (ABT-199).

[0504] Одним из примеров модифицированного подхода является радиоиммунотерапия, в которой моноклональное антитело комбинируют с радиоизотопной частицей, такой как индий-111, иттрий-90, йод-131. Примеры комбинированной терапии включают, но не ограничиваются ими, йод-131 тозитумомаб (BEXXAR), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®), BEXXAR CHOP.

[0505] Упомянутые выше виды терапии можно дополнять или объединять с трансплантацией стволовых клеток или лечением стволовыми клетками. Терапевтические процедуры включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, полное облучение тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовыми клетками, трансплантацию стволовых клеток периферической крови, обработанных in vitro, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментную методику, гамма-терапию с низким LET кобальтом-60, блеомицин, обычную хирургию, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия неходжкинских лимфом

[0506] В некоторых вариантах реализации дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения неходжкинских лимфом (NHL), особенно лимфом B-клеточного происхождения, и включают моноклональные антитела, стандартные

подходы химиотерапии (например, CHOP, CVP, FCM, MCP и т.п.), радиоиммунотерапию и их комбинации, особенно интеграцию терапии антителами с химиотерапией.

[0507] Примеры неконъюгированных моноклональных антител для лечения NHL/B-клеточного рака включают ритуксимаб, алемтузумаб, человеческие или гуманизированные анти-CD20-антитела, люмиксимаб, анти-ФНО-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (анти-TRAIL), бевацизумаб, галиксимаб, эпратузумаб, SGN-40 и анти-CD74.

[0508] Примеры экспериментальных антител, применяемых для лечения NHL/B-клеточного рака, включают офатумумаб, ha20, PRO131921, алемтузумаб, галиксимаб, SGN-40, CHIR-12.12, эпратузумаб, люмиксимаб, аполизумаб, милатузумаб и бевацизумаб.

[0509] Примеры стандартных схем химиотерапии при NHL/B-клеточном раке включают CHOP, FCM, CVP, MCP, R-CHOP, R-FCM, R-CVP и R-MCP.

[0510] Примеры радиоиммунотерапии при NHL/B-клеточном раке включают иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (Zevalin®) и йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®).

Комбинированная терапия лимфомы из клеток мантии

[0511] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения лимфомы из клеток мантии (MCL) и включают комбинированные химиотерапевтические препараты, такие как CHOP, hyperCVAD и FCM. Эти схемы также можно дополнить ритуксимабом с моноклональными антителами с получением комбинированных терапий R-CHOP, hyperCVAD-R и R-FCM. Любой из вышеупомянутых видов терапии можно комбинировать с трансплантацией стволовых клеток или ICE для лечения MCL.

[0512] Другие примеры терапевтических агентов, подходящих для лечения MCL, включают:

- иммунотерапию, такую как моноклональные антитела (например, ритуксимаб), и противораковые вакцины, такие как GTOP-99, которые базируются на генетическом составе опухоли отдельного пациента;
- радиоиммунотерапию, где моноклональное антитело объединяют с

радиоизотопной частицей, такой как йод-131 тозитумомаб (BEXXAR®), иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан (ZEVALIN®) и BEXXAR® в последовательном лечении с CHOP;

- трансплантацию аутологичных стволовых клеток в сочетании с химиотерапией с высокой дозой, введение ингибиторов протеасомы, таких как бортезомиб (VELCADE® или PS-341), или введение агентов антиангиогенеза, таких как талидомид, особенно в комбинации с ритуксимабом;
- лекарственные средства, которые вызывают деградацию белка Bcl-2 и повышают чувствительность раковых клеток к химиотерапии, такие как облимерсен, в сочетании с другими химиотерапевтическими агентами;
- ингибиторы mTOR, которые могут приводить к подавлению роста клеток и даже их гибели. Не ограничивающие примеры включают сиролимус, темсиролимус (Torisel®, CCI-779), CC-115, CC-223, SF-1126, PQR-309 (бимиралисиб), вокталисиб, GSK-2126458 и темсиролимус в комбинации с RITUXAN®, VELCADE® или другими химиотерапевтическими агентами;
- другие агенты, такие как флавопиридол, палбоциклиб (PD0332991), R-росковитин (селициклиб, CYC202), стирилсульфоны, обатоклакс (GX15-070), TRAIL, антитела к рецепторам смерти TRAIL DR4 и DR5, темсиролимус (TORISEL®, CCl-779), эверолимус (RAD001), BMS-345541, куркумин, SAHA, талидомид, леналидомид (REVLIMID®, CC-5013) и гелданамицин (17-AAG).

Комбинированная терапия макроглобулинемии Вальденстрема

[0513] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) и включают альдеслейкин, алемтузумаб, альвоцидиб, тригидрат амифостина, аминокамптотецин, антинеопластон A10, антинеопластон AS2-1, антитимоцитарный глобулин, триоксид мышьяка, аутологичный человеческий опухолевый белок HSPPC-96, ингибитор ABT-263 белка семейства Bcl-2, бета алетин, бортезомиб (VELCADE®), бриостатин 1, бусульфан, Campath-1H, карбоплатин, кармустин, каспофунгина ацетат, CC-5103, цисплатин, клофарабин, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, денилейкин дифтитокс, дексаметазон, доцетаксел, доластатин 10, доксорубицина гидрохлорид, DT-PACE, энзастаурин, эпоэтин альфа, эпратузумаб (hLL2-анти-CD22 гуманизированные антитела), этопозид, эверолимус, фенретинид, филграстим, флударабин, ифосфамид,

индий-111-моноклональные антитела MN-14, йод-131 тозитумомаб, иринотекана гидрохлорид, иксабепилон, лимфокин-активированные клетки-киллеры, мелфалан, месна, метотрексат, гидрохлорид митоксантрона, моноклональное антитело CD19 (такое как тисагенлеклеуцел-T, CART-19, CTL-019), моноклональное антитело CD20, мотексафин гадолиния, микофенолят мофетил, неларабин, облимерсен, октреотида ацетат, омега-3 жирные кислоты, оксалиплатин, паклитаксел, пегфилграстим, пегилированный липосомальный гидрохлорид доксорубицина, пентостатин, перифозин, преднизон, рекомбинантный лиганд flt3, рекомбинантный человеческий тромбопоэтин, рекомбинантный интерферон альфа, рекомбинантный интерлейкин-11, рекомбинантный интерлейкин-12, ритуксимаб, сарграмостим, цитрат силденафила (ВИАГРА®), симвастатин, сиролимус, такролимус, танеспимицин, талидомид, терапевтические аллогенные лимфоциты, тиотепа, типифарниб, тозитумомаб, велтузумаб, винкристина сульфат, винорелбина дитартрат, вориностат, пептидная вакцина WT1 126-134, WT-1 аналоговая пептидная вакцина, иттрий-90 ибритумомаб тиуксетан, иттрий-90 гуманизированный эпратузумаб и любые их комбинации.

[0514] Другие примеры терапевтических процедур для лечения WM включают трансплантацию стволовых клеток периферической крови, аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, аутологичную трансплантацию костного мозга, терапию антителами, биологическую терапию, терапию ингибиторами ферментов, полное облучение тела, инфузию стволовых клеток, абляцию костного мозга с поддержкой стволовыми клетками, трансплантацию стволовых клеток периферической крови, обработанных in vitro, трансплантацию пуповинной крови, иммуноферментные методики, гамма-терапию с низким LET кобальтом-60, блеомицин, обычную хирургию, лучевую терапию и немиелоаблативную аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Комбинированная терапия диффузной B-клеточной лимфомы

[0515] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения диффузной крупноклеточной B-клеточной лимфомы (DLBCL) и включают циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон, моноклональные антитела к CD20, этопозид, блеомицин, многие из агентов, перечисленных для WM, и любые их комбинации, такие как ICE и R-ICE.

Комбинированная терапия хронического лимфолейкоза

[0516] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ) и включают хлорамбуцил, циклофосфамид, флударабин, пентостатин, кладрибин, доксорубицин, винкристин, преднизон, преднизолон, алемтузумаб, многие из агентов, перечисленных для WM и комбинированная химиотерапия и химиоиммунотерапия, включая следующие общие комбинированные схемы: CVP, R-CVP, ICE, R-ICE, FCR и FR.

Комбинированная терапия миелофиброза

[0517] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения миелофиброза и включают ингибиторы hedgehog, ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC) и ингибиторы тирозинкиназы. Неограничивающими примерами ингибиторов hedgehog являются саридегиб и висмодегиб.

[0518] Примеры ингибиторов HDAC включают, но не ограничиваются ими, прациностат и панобиностат.

[0519] Неограничивающие примеры ингибиторов тирозинкиназы включают лестуртиниб, босутиниб, иматиниб, гильтеритиниб, радотиниб и кабозантиниб.

Комбинированная терапия гиперпролиферативных заболеваний

[0520] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения гиперпролиферативного заболевания и включают гемцитабин, наб-паклитаксел и гемцитабин/наб-паклитаксел с ингибитором JAK и/или ингибитором PI3Kδ.

Комбинированная терапия рака мочевого пузыря

[0521] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака мочевого пузыря и включают атезолизумаб, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, доксорубицин, фторурацил (5-FU), гемцитабин, идосфамид, интерферон альфа-2b, метотрексат, митомицин, наб-паклитаксел, паклитаксел, пеметрексед, тиотепа, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака молочной железы

[0522] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака молочной железы и включают связанный с альбумином паклитаксел, анастрозол, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, эверолимус, экземестан, фторурацил, фулвестрант, гемцитабин, иксабепилон, лапатиниб, летрозол, метотрексат, митоксантрон, паклитаксел, пегилированный липосомальный доксорубицин, пертузумаб, тамоксифен, торемифен, трастузумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия тройного отрицательного рака молочной железы

[0523] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения тройного отрицательного рака молочной железы и включают циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, эпирубицин, фторурацил, паклитаксел и их комбинации.

Комбинированная терапия колоректального рака

[0524] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения колоректального рака и включают бевацизумаб, капецитабин, цетуксимаб, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, панитумумаб, зив-афлиберцепт и любые их комбинации.

Комбинированная терапия кастрационно-резистентного рака предстательной железы

[0525] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения кастрационно-резистентного рака предстательной железы и включают абиратерон, кабазитаксел, доцетаксел, энзалутамид, преднизон, сипулеуцел-Т и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода

[0526] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака пищевода и пищеводно-желудочного перехода и включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин,

фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака желудка

[0527] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака желудка и включают капецитабин, карбоплатин, цисплатин, доцетаксел, эпирубицин, фторпиримидин, фторурацил, иринотекан, лейковорин, митомицин, оксалиплатин, паклитаксел, рамуцирумаб, трастузумаб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака головы и шеи

[0528] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака головы и шеи и включают афатиниб, блеомицин, капецитабин, карбоплатин, цетуксимаб, цисплатин, доцетаксел, фторурацил, гемцитабин, гидроксимочевину, метотрексат, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия гепатобилиарного рака

[0529] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения гепатобилиарного рака и включают капецитабин, цисплатин, фторпиримидин, 5-фторурцил, гемцитабин, оксалиплатин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия гепатоцеллюлярной карциномы

[0530] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения гепатоцеллюлярной карциномы и включают капецитабин, доксорубицин, гемцитабин, сорафениб и любые их комбинации.

Комбинированная терапия немелкоклеточного рака легкого

[0531] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и включают афатиниб, паклитаксел, связанный с альбумином, алектиниб, бевацизумаб,

бевацизумаб, кабозантиниб, карбоплатин, цисплатин, кризотиниб, дабрафениб, доцетитаксел, эрлотиниб, этопозид, гемцитабин, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пеметрексед, рамуцирумаб, траметиниб, трастузумаб, вандетаниб, вемурафениб, винбластин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия мелкоклеточного рака легкого

[0532] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения мелкоклеточного рака легкого (МРЛ) и включают бендамустин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, гемцитабин, ипиллимумаб, иринотекан, ниволумаб, паклитаксел, темозоломид, топотекан, винкристин, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия меланомы

[0533] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения меланомы и включают связанный с альбумином паклитаксел, карбоплатин, цисплатин, кобиемтиниб, дабрафениб, дакрабазин, IL-2, иматиниб, интерферон альфа-2b, ипилимумаб, нитрозомочевину, ниволумаб, паклитаксел, пембролизумаб, пилимумаб, темозоломид, траметиниб, вемурафениб, винбластин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака яичника

[0534] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака яичника и включают 5-фуроурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, альтретамин, анастрозол, бевацизумаб, капецитабин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубицин, этопозид, экземестан, гемцитабин, ифосфамид, иринотекан, летрозол, лейпролида ацетат, липосомальный доксорубицин, мегестрола ацетат, мелфалан, олапариб, оксалиплатин, паклитаксел, пазопаниб, пеметрексед, тамоксифен, топотекан, винорелбин и любые их комбинации.

Комбинированная терапия рака поджелудочной железы

[0535] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения рака поджелудочной железы и включают

5-фтороурацил, паклитаксел, связанный с альбумином, капецитабин, цисплатин, доцетаксел, эрлотиниб, фторпиримидин, гемцитабин, иринотекан, лейковорин, оксалиплатин, паклитаксел и любые их комбинации.

Комбинированная терапия почечно-клеточной карциномы

[0536] В некоторых вариантах реализации указанные дополнительные терапевтические агенты подходят для лечения почечно-клеточной карциномы и включают акситиниб, бевацизумаб, кабозантиниб, эрлотиниб, эверолимус, левантиниб, ниволумаб, пазопаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус и любые их комбинации.

VII. Получение соединений

[0537] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к способам и промежуточным соединениям, применимым для получения соединений, представленных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемым солям.

[0538] Описанные в настоящем документе соединения могут быть очищены любым из способов, известных в данной области, включая хроматографические средства, такие как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), препаративная тонкослойная хроматография, колоночная флэш-хроматография и ионообменная хроматография. Можно использовать любую подходящую неподвижную фазу, включая нормальную и обращенную фазы, а также ионные смолы. Чаще всего описанные соединения очищают с помощью хроматографии на силикагеле и/или оксиде алюминия.

[0539] В целом, в ходе любого из способов для получения описанных в настоящем документе соединений может быть необходимо и/или желательно защитить чувствительные или реакционноспособные группы в любой из молекул, для которой это может понадобиться. Это может быть достигнуто при помощи обычных защитных групп, как описано в стандартных работах, например, в такой как T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis,” 4th ed., Wiley, New York 2006. Указанные защитные группы можно удалить в ходе подходящих последующих стадий с использованием способов, известных в данной области техники.

[0540] Типичные химические соединения, подходящие для способов вариантов реализации, будут описаны со ссылкой на иллюстративные схемы синтеза для общего

получения в настоящем документе и последующих конкретных примеров. Специалисты поймут, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные вещества могут быть соответствующим образом подобраны так, что в конечном итоге требуемые заместители будут переходить по реакционной схеме с защитой или без нее, если это необходимо для получения требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя подходящую группу, которая может переноситься по реакционной схеме и заменяться соответствующим образом требуемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что превращения, показанные в приведенных ниже схемах, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп. Каждую из реакций, изображенных на общих схемах, предпочтительно проводят при температуре от примерно 0 °C до температуры кипения используемого органического растворителя.

[0541] Способы согласно настоящему изобретению обычно обеспечивают определенный энантиомер или диастереомер в качестве желаемого продукта, хотя стереохимия энантиомера или диастереомера определялась не во всех случаях. Когда стереохимия конкретного стереоцентра в энантиомере или диастереомере не определена, соединение отображается без какой-либо стереохимии в этом конкретном стереоцентре, даже если соединение может быть по существу энантиомерно или дисатереомерно чистым.

[0542] Типичные схемы синтеза соединений по настоящему изобретению описаны на схемах ниже и в конкретных примерах, которые следуют ниже.

Список аббревиатур и сокращений

Аббревиатура	Значение
°C	Градус Цельсия
Ac	Ацетил
ACN или MeCN	Ацетонитрил
AcOH	Уксусная кислота
водн.	Водный
Ar	Аргон
АТФ	Аденозинтрифосфат
Boc	трет-бутилоксикарбонил

шир.	широкий
прим.	примерно
$CH(OCH_3)_3$	Триметил ортоформиат
c-Pr или ц-пропил	Циклопропил
Cy	Циклогексил
d	Дублет или дейтерированный
ДХЭ	Дихлорэтен
ДХМ или CH_2Cl_2	Дихлорметан
dd	Дублет дублетов
DIEA или DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMAc или DMA	Диметилацетамид
DMAP	Диметиламинопиридин
ДМФА	Диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
DME	Диметоксиэтан
dt	Дублет-триплет
экв.	Эквиваленты
ES/MS	Электрораспылительная масс-спектрометрия
Et	Этил
EA или EtOAc	Этилацетат
г	Граммы
HATU	1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат
HCOOH	Муравьиная кислота
Hex	Гексаны
ВЭЖХ	Жидкостная хроматография высокого давления
ч	Часы
Гц	Герц
IPA	Изопропиловый спирт
i-pr или i-Pr	Изопропил
J	Постоянная взаимодействия (МГц)
K_2CO_3	Карбонат калия
Кг или кг	Килограмм

л	Литр
ЖХМС или ЖХ-МС	Жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
M	Молярный
m	мультиплет
M+	Массовый пик
Me	Метил
MeOH	Метанол
мг	Миллиграмм
МГц	Мегагерцы
мл	Миллилитр
мМ	Миллимолярный
ммоль	Миллимоль
моль	Моль
МС	Масс-спектроскопия
Ms	Метансульфонил
н.	Нормальный
NaH	Гидрид натрия
n-Bu или Bu	Бутил
NH_4Cl	Хлорид аммония
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
NMP	N-метилпирролидинон
Pd-C/ Pd/C	Палладий на угле
$Pd_2(dba)_3$	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий
PE	Петролейный эфир
Ph	Фенил
q	Квартет
RP	Обратная фаза
КТ или кт	Комнатная температура
s	Синглет
насыщ.	Насыщенный
сек	Секунда (с)
sec-Bu	втор-бутил
t	Триплет

T3P	Раствор пропилфосфонового ангидрида
TEA	Триэтиламин
t-Bu, трет-Bu или t-бутил	Трет-бутил
ТФК	Трифторуксусная кислота
TfOH	Трифликовая кислота
ТГФ	Тетрагидрофуран
TR-FRET	Передача энергии флуоресценции с временным разрешением
мас.	по массе
δ	Химический сдвиг (ppm)
мкл	Микролитр
мкМ	Микромолярный

Общие схемы синтеза

[0543] Общие схемы реакций I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII и IX представлены в качестве дополнительных вариантов реализации настоящего изобретения и иллюстрируют общие способы, которые были использованы для получения определенных соединений согласно настоящему изобретению и которые могут быть использованы для получения дополнительных соединений согласно настоящему изобретению. Каждая из переменных (например, R^1, R^2, R^3, R^4) формул (1) - (27) имеет значения, указанные в данном документе.

[0544] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием описанных в настоящем документе способов и его обычных модификаций, которые будут понятны специалисту в области техники с учетом приведенного описания и способов, хорошо известных в данной области техники. Традиционные и известные способы синтеза могут быть использованы в дополнение к описанным в настоящем документе. Синтез типичных соединений, описанных в настоящем документе, может быть осуществлен, как описано в следующих примерах. Если возможно, реагенты могут быть приобретены на коммерческой основе, например, у Sigma Aldrich или других поставщиков химических веществ. В целом, соединения, описанные в настоящем документе, обычно стабильны и могут быть выделены при комнатной температуре и давлении. Полученные в настоящем документе соединения могут быть очищены с использованием методов, известных среднему специалисту в данной области, включая описанные в настоящем документе. Квалифицированный

специалист поймет, что, когда кислоты (например, ТФК) присутствуют в растворителях для очистки, конечный продукт может быть выделен в виде соли (например, соли ТФК).

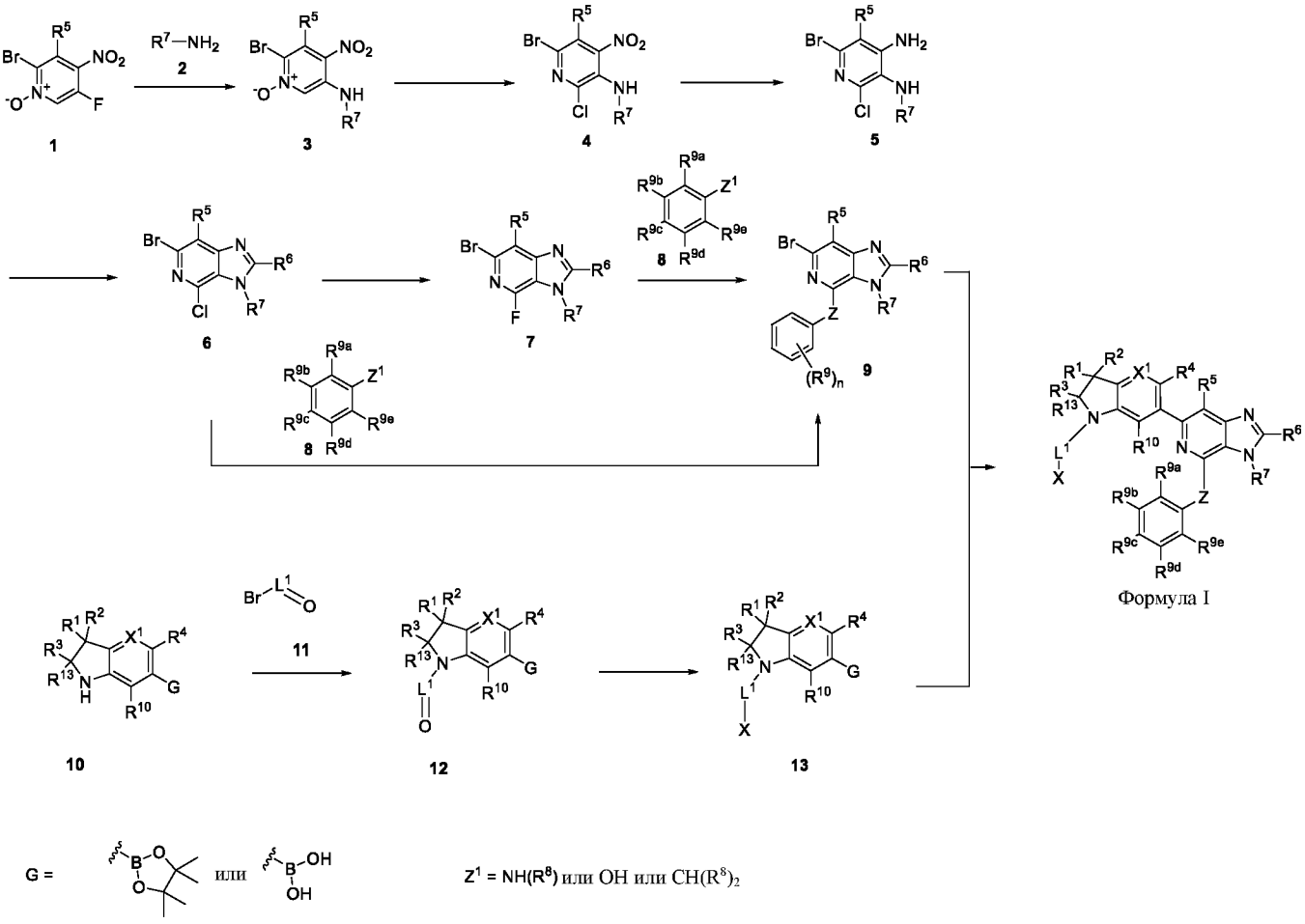
[0545] Типичные варианты реализации соединений, описанных в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием общих реакционных схем, описанных ниже. Из приведенного описания специалисту в данной области будет понятно, что общие схемы могут быть изменены путем замены исходных веществ другими веществами, имеющими сходные структуры, с получением продуктов, которые будут соответственно отличаются. Описания синтезов приведены, чтобы обеспечить многочисленные примеры того, как исходные вещества можно изменять для обеспечения соответствующих продуктов. Для заданного желаемого продукта, для которого определены группы заместителей, необходимые исходные вещества обычно могут быть определены путем контроля. Исходные вещества обычно получают из коммерческих источников или их синтезируют с использованием опубликованных способов. Для синтеза соединений, которые являются вариантами реализации, описанными в настоящем описании, контроль структуры синтезируемого соединения будет обеспечивать идентичность каждой группы заместителей. Идентичность конечного продукта, в целом, будет выявлена как соответствующая идентичности необходимых исходных веществ посредством простого процесса контроля, с учетом приведенных в настоящем документе примеров.

[0546] Термины «растворитель», «инертный органический растворитель» или «инертный растворитель» относятся к растворителю, инертному в условиях реакции, описываемых в сочетании с ним (включая, например, бензол, толуол, ацетонитрил, тетрагидрофуран («ТГФ»), диметилформамид («ДМФА»), хлороформ, метиленхлорид (или дихлорметан), диэтиловый эфир, метанол и тому подобное). Если не указано обратное, растворители, используемые в реакциях согласно настоящему изобретению, являются инертными органическими растворителями, и реакции проводят в инертном газе, предпочтительно в азоте или аргоне.

Схема реакции I

[0547] Соединения формулы I могут быть получены с использованием способов, аналогичных схеме реакции I, приведенной ниже.

Схема реакции I



Стадия 1 - Получение соединения формулы (3)

[0548] Соединения формулы (3) могут быть получены объединением соединений (1) и (2). Соединения (1) и (2) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области. Соединения (1) и (2) можно смешивать в подходящем растворителе, таком как ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0 °C до 100 °C в течение от 10 мин до 24 ч или до завершения реакции, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединение формулы (3) можно получить фильтрованием или осаждением.

Стадия 2 - Получение соединения формулы (4)

[0549] Соединения формулы (4) могут быть получены хлорированием соединений формулы (3) способами, известными в данной области. Соединение формулы (3) может быть смешано с $POCl_3$ в подходящем растворителе, таком как толуол. Реакционную смесь

перемешивают при температуре от 0 °C до 100 °C в течение от 10 мин до 24 ч или до завершения реакции, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Затем растворитель можно удалить при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы (4) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (4). Соединение формулы (4) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 3 - Получение соединения формулы (5)

[0550] Соединения формулы (5) могут быть получены восстановлением соединений формулы (4) способами, известными в данной области. Соединение формулы (4) может быть смешано с цинковой пылью и хлоридом аммония в подходящем растворителе, таком как ТГФ, MeOH или вода, или в смеси растворителей, состоящей из ТГФ, MeOH и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 0 °C до 100 °C в течение от 10 мин до 24 ч или до завершения реакции, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Для экстракции соединения формулы (5) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (5). Соединение формулы (5) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 4 - Получение соединения формулы (6)

[0551] Соединения формулы (6) могут быть получены циклизацией соединений формулы (5) способами, известными в данной области. Соединение формулы (5) можно смешать с триметилортоформиатом и муравьиной кислотой. Затем перемешивают при температуре от 0 °C до 100 °C в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, затем оставшийся растворитель удаляют перегонкой. Для экстракции соединения формулы (6) можно добавить органический растворитель, такой как дихлорметан, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (6). Соединение формулы (6) может быть очищено любыми подходящими способами, известными в данной области, такими как хроматография на

силикагеле, растирание, осаждение, кристаллизация или промывание органическим растворителем, таким как простой эфир, включая, но не ограничиваясь ими, метил-трет-бутиловый эфир.

Стадия 5 - Получение соединения формулы (7)

[0552] Соединения формулы (7) могут быть получены фторированием соединений формулы (6) способами, известными в данной области. Соединение формулы (6) можно смешивать с фторидом цезия в растворителе, таком как ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при температуре от комнатной до 110 °C в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, затем реакционную смесь охлаждают до температуры от 0 °C до комнатной температуры, добавляя ледяную воду или добавляя реакционную смесь в ледяную воду. Для экстракции соединения формулы (7) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (7). Соединение формулы (7) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 6 - Получение соединения формулы (9)

[0553] Соединения формулы (9) могут быть получены объединением соединений формул (6) и (8) или объединением соединений формул (7) и (8) способами, известными в данной области. Соединения формула (8) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области. Соединение формулы (8) может быть смешано с соединениями формулы (6) или (7) в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как NMP или DMA. После перемешивания при температуре от комнатной до 100 °C в течение от 1 часа до 24 часов или до завершения реакции, в реакционную смесь можно добавить воду и обработать кислотой, такой как 10% лимонная кислота. Соединение формулы (7) можно получить фильтрованием или осаждением.

Стадия 7 - Получение соединения формулы (12)

[0554] Соединения формулы (12) могут быть получены объединением соединений формул (10) и (11) способами, известными в данной области. Соединения формул (10) и

(11) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области. Соединения формул (10) и (11) можно смешивать в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при температуре от комнатной до 50 °С в течение от 1 ч до 24 ч или до завершения реакции, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Для экстракции соединения формулы (12) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (12). Соединение формулы (12) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 8 - Получение соединения формулы (13)

[0555] Соединения формулы (13) могут быть получены восстановительным аминированием соединений формулы (12) способами, известными в данной области. Соединения формулы (12) и амины, которые коммерчески доступны или синтезированы способами, известными в данной области, могут быть смешаны с восстанавливающим агентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, или кислота Льюиса, такой как хлорид цинка, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан или метанол. После перемешивания при температуре от 0 °С до комнатной температуры в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, реакционную смесь можно добавить к водному раствору, такому как насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Для экстракции соединения формулы (13) можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (13). Соединение формулы (13) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 9 - Получение соединения формулы I

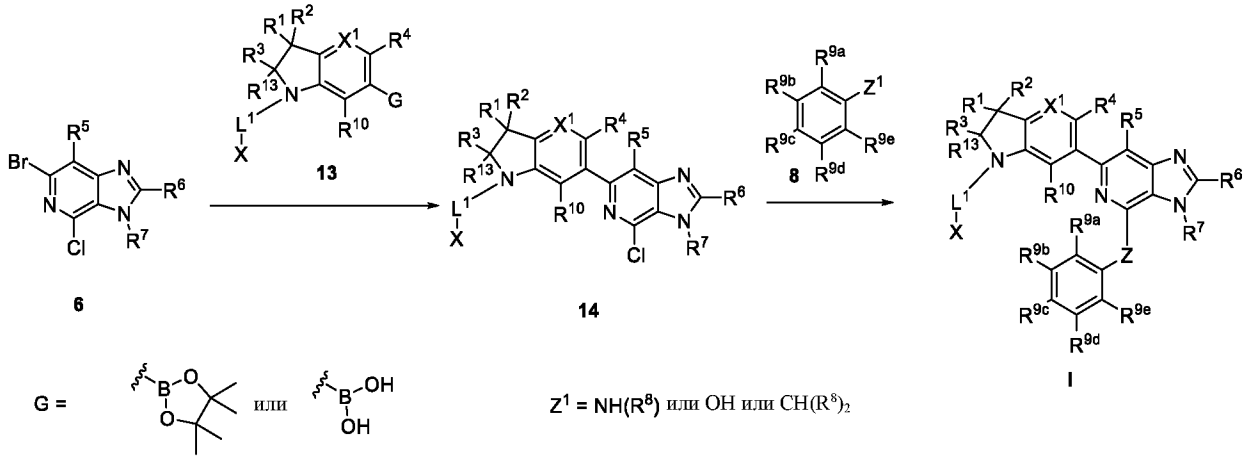
[0556] Соединения формулы I могут быть получены объединением соединений формул (9) формула и соединений формулы (13) способами, известными в данной

области. Соединения формул (9) и (13) могут быть смешаны в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трехосновный фосфат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь диметоксиэтана и воды или смесь DMAc и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы I можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы I можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы I. Соединение формулы I можно очистить любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции II

[0557] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции II, приведенной ниже.

Схема реакции II



Стадия 1 - Получение соединения формулы (14)

[0558] Соединения формулы (14) могут быть получены объединением соединений формул (6) и (13) способами, известными в данной области. Соединения формул (9) и (13) могут быть смешаны в присутствии катализатора, такого как

тетракис(трифенилфосфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трехосновный фосфат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь диметоксиэтана и воды или смесь DMAc и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы (14) можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы (14) можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (14). Соединение формулы (14) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

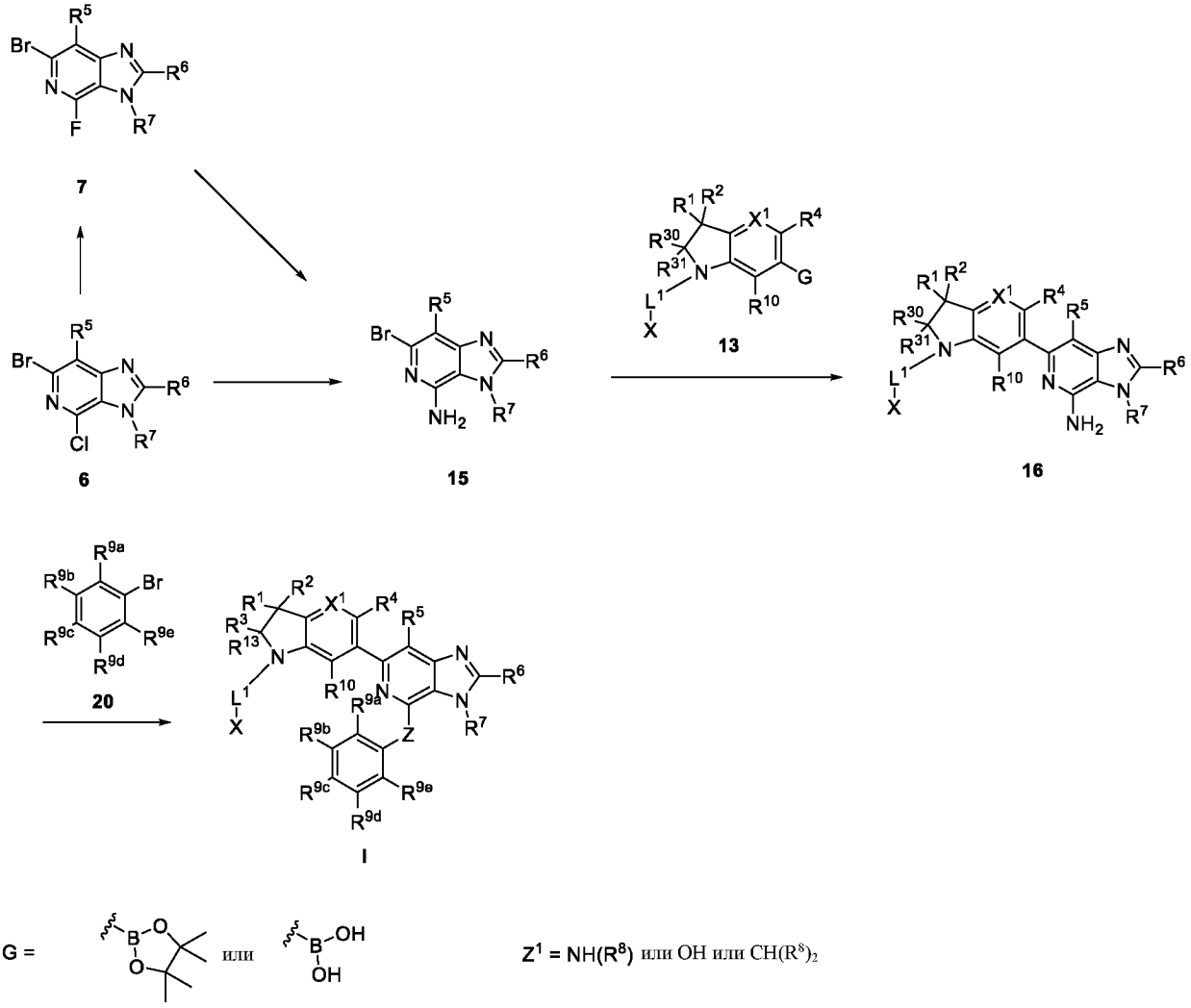
Стадия 2 - Получение соединения формулы I

[0559] Соединения формулы I могут быть получены объединением соединений формул (8) и (14) способами, известными в данной области. Соединения формул (8) и (14) можно смешивать в присутствии катализатора, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий, лиганда, такого как ксантфос, и основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как диоксан. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы I можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы I можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы I. Соединение формулы I можно очистить любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции III

[0560] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции III, приведенной ниже.

Схема реакции III



Стадия 1 - Получение соединения формулы (15)

[0561] Соединения формулы (15) могут быть получены аминированием соединений формулы (6) способами, известными в данной области. Соединение формулы (6) можно смешать с раствором гидроксида аммония в подходящем растворителе, таком как N-метилпирролидон. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 48 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы (15) можно добавить к воде и дополнительно охладить до 0 °C при перемешивании. Соединение формулы (15) может быть выделено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как фильтрация или осаждение.

Стадия 2 - Получение соединения формулы (16)

[0562] Соединения формулы (16) могут быть получены объединением соединений формул (13) и (15) способами, известными в данной области. Соединения формул (13) и (15) могут быть смешаны в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трехосновный фосфат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь диметоксиэтана и воды, смесь диметилацетамида и воды или смесь диметилформамида, диметоксиэтана и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы (16) можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы (16) можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (16). Соединение формулы (16) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

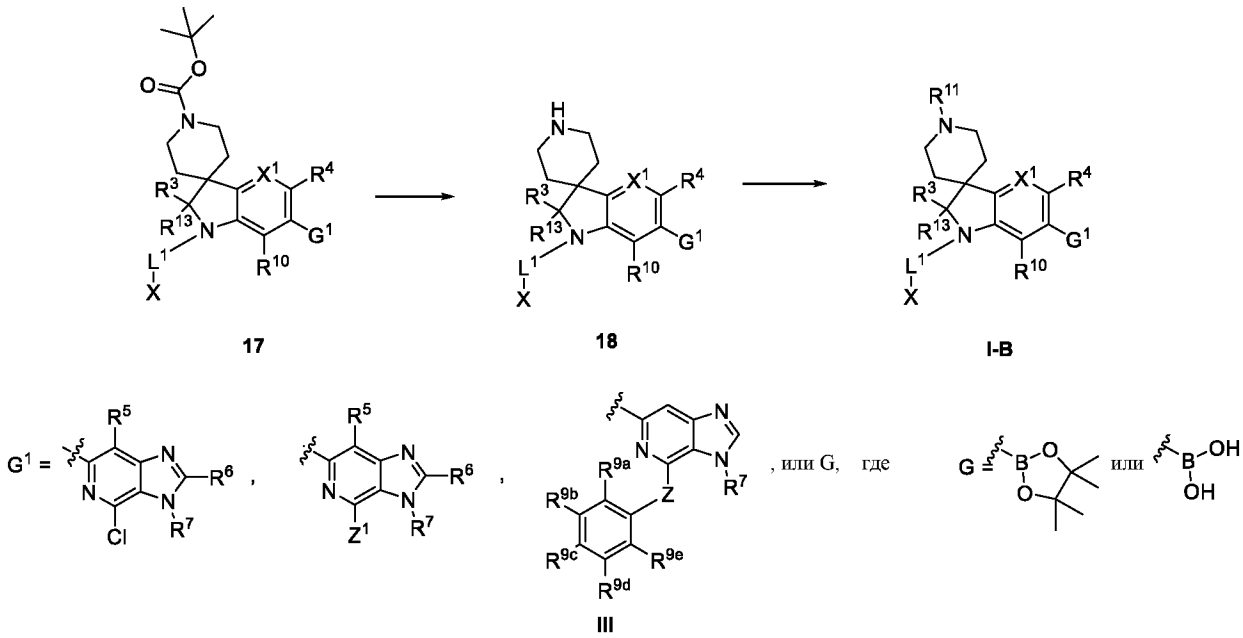
Стадия 3 - Получение соединения формулы I

[0563] Соединения формулы I могут быть получены объединением соединений формул (16) и (20) способами, известными в данной области. Соединения формул (16) и (20) можно смешивать в присутствии катализатора, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий, лиганда, такого как ксантфос, и основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, таком как диоксан. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы I можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы I можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы I. Соединение формулы I можно очистить любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции IV

[0564] Соединения формулы (I-B) могут быть получены с использованием способов, аналогичных схеме реакции IV, показанной ниже.

Схема реакции IV



Стадия 1 - Получение соединения формулы (18)

[0565] Соединения формулы (18) могут быть получены удалением трет-бутилоксикарбонильной защитной группы соединений формулы (17) способами, известными в данной области. Соединение формулы (17) можно смешать с кислым раствором, таким как 4М раствор соляной кислоты, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или диоксан. После перемешивания при комнатной температуре в течение от 10 минут до 24 часов растворитель выпаривают в вакууме. Соединение формулы (18) может быть выделено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как фильтрация, растирание или осаждение.

Стадия 2 - Получение соединения формулы (I-B)

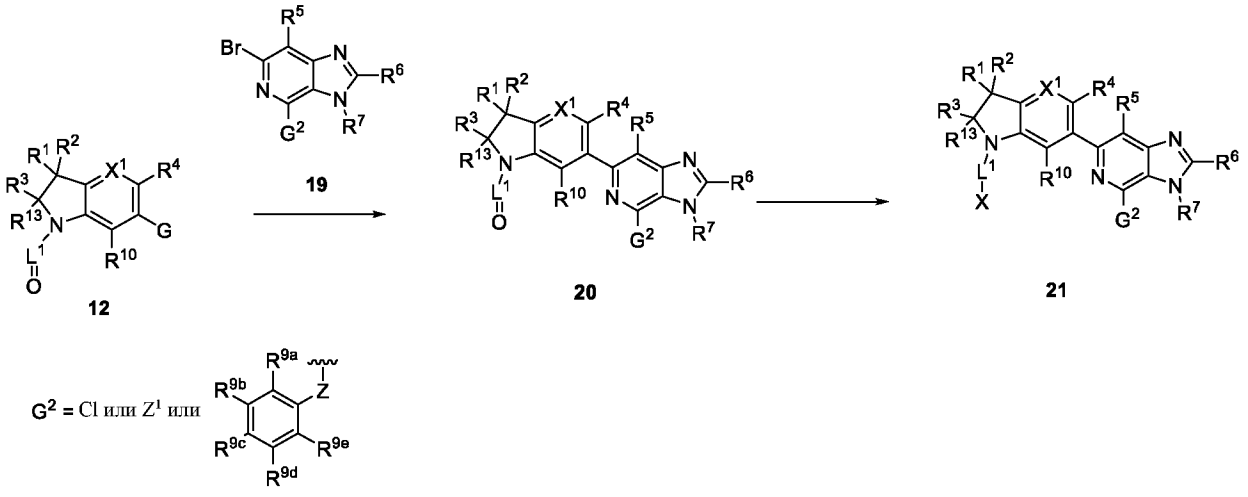
[0566] Соединения формулы (I-B) могут быть получены восстановительным аминированием или синтезом амидов соединений формулы (18) способами, известными

в данной области. Соединения формулы (18) могут быть смешаны с аминами, которые коммерчески доступны или синтезированы способами, известными в данной области, или хлорангидридами, которые коммерчески доступны или синтезированы методами, известными в данной области, или карбоновыми кислотами, которые коммерчески доступны или синтезированы методами, известными в данной области, в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, с кислотой, такой как уксусная кислота, или кислотой Льюиса, такой как хлорид цинка, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан или метанол, или в присутствии реагента сочетания, такого как HATU или раствор пропилфосфонового ангидрида, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диметилформамид и дихлорэтан. После перемешивания при температуре от 0 ° C до 100 ° C в течение от 1 до 24 часов реакционную смесь можно добавить к водному раствору, такому как насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Для экстракции соединения формулы (I-B) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат или хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (I-B). Соединение формулы (I-B) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции V

[0567] Соединения формулы (21) быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции V, приведенной ниже.

Схема реакции V



Стадия 1 - Получение соединения формулы (20)

[0568] Соединения формулы (20) могут быть получены объединением соединений формул (19) и (12) способами, известными в данной области. Что касается соединений (20), R^7 и G имеют значения, определенные в данном документе. Соединения формул (19) и (12) могут быть смешаны в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трехосновный фосфат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь диметоксиэтана и воды, смесь диметилацетамида и воды или смесь диметилформамида, диметоксиэтана и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы (20) можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы (20) можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (20). Соединение формулы (20) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 2 - Получение соединения формулы (21)

[0569] Соединения формулы (21) могут быть получены восстановительным аминированием соединений формулы (20) способами, известными в данной области. Соединения формулы (20) и амины, которые коммерчески доступны или синтезированы способами, известными в данной области, могут быть смешаны с восстанавливающим агентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, или кислота Льюиса, такой как хлорид цинка, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан или метанол. После перемешивания при температуре от 0 °C до комнатной температуры в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, реакционную смесь можно добавить к водному раствору, такому как насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Для экстракции соединения формулы (21) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат или хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (21).

Соединение формулы (21) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

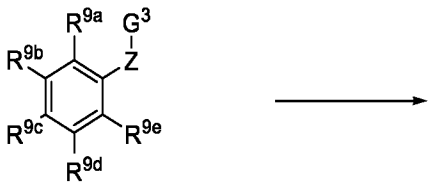
Схема реакции VI

[0570] Соединения формулы (22) быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции VI, приведенной ниже.

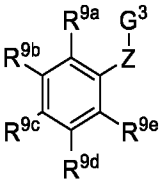
Схема реакции VI

Для 27: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} такие, как определено в настоящем документе и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой –COOH

Для 22: R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e} такие, как определено в настоящем документе и один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $–CON(R^{19})_2$

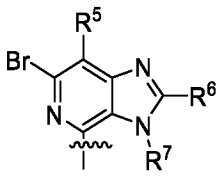


27

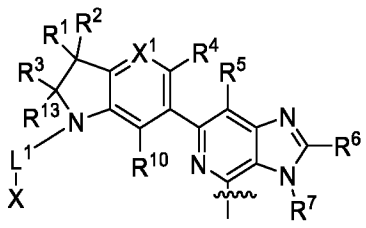


22

G^3 = H,



или



Стадия 1 - Получение соединения формулы (22)

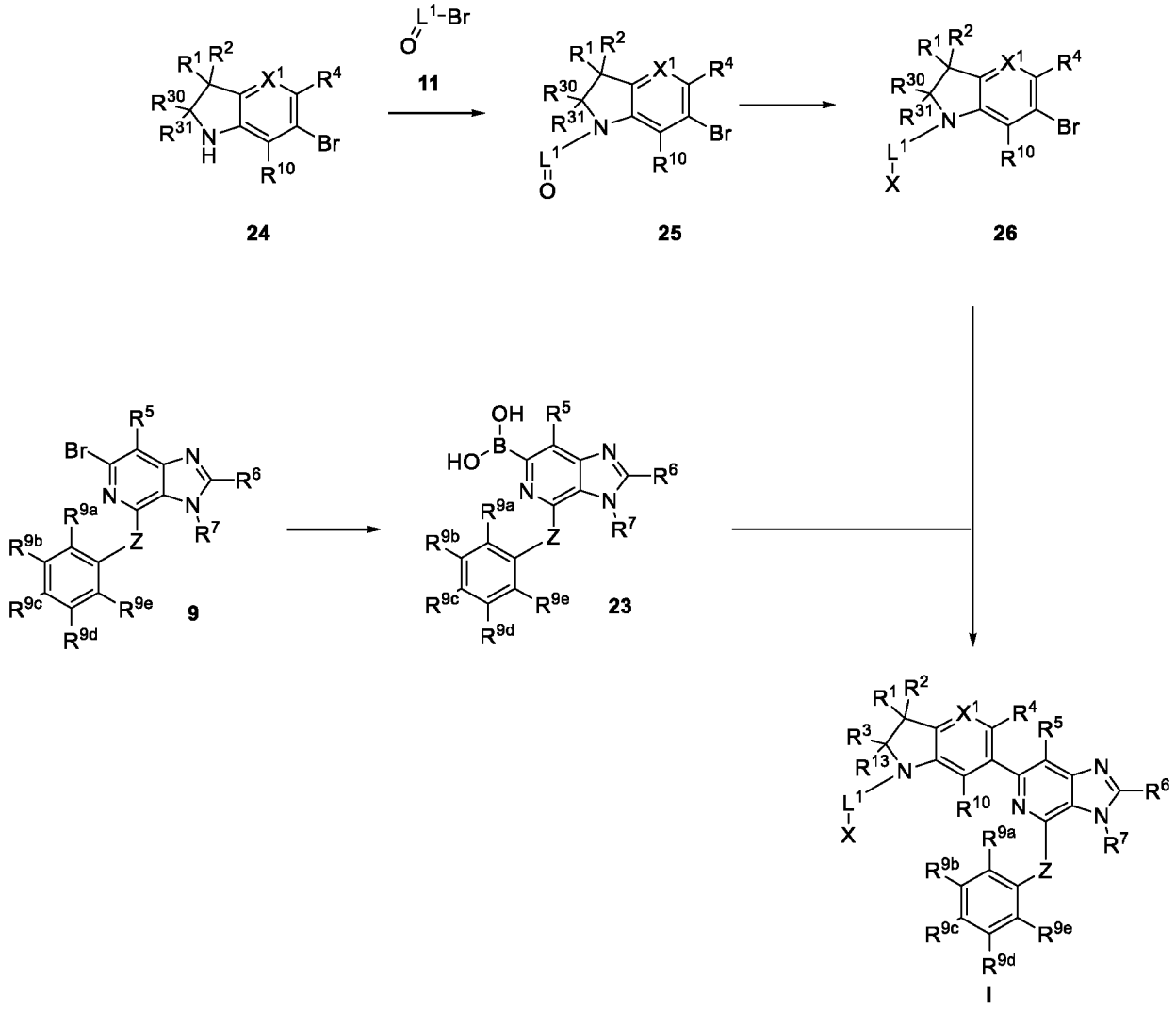
[0571] Соединения формулы (22) могут быть получены путем объединения соединений формулы (27) с коммерчески доступными или синтетически полученными

аминами способами, известными в данной области. Соединение формулы (27) можно смешивать с коммерчески доступными или синтетически полученными аминами в присутствии реагента сочетания, такого как HATU, и основания, такого как диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Реакционную смесь перемешивают при температуре от комнатной до 100 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы (22) можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы (22) можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (22). Соединение формулы (22) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции VII

[0572] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции VII, приведенной ниже.

Схема реакции VII



Стадия 1 - Получение соединения формулы (23)

[0573] Соединения формулы (23) могут быть получены борилированием соединений формулы (9) способами, известными в данной области. Соединение формулы (9) может быть смешано с реагентами, такими как бис(пинаколато)дибор, в присутствии основания, такого как ацетат калия, и катализатора, такого как комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном в подходящем растворителе, таком как диоксан. После перемешивания при температуре от комнатной до 100 °C в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, соединение формулы (23) может быть получено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 2 - Получение соединения формулы (25)

[0574] Соединения формулы (25) могут быть получены объединением соединений формул (24) и (11) способами, известными в данной области. Соединения формул (24) и (11) коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области. Соединения формул (24) и (11) можно смешивать в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ДМФА. Реакционную смесь перемешивают при температуре от комнатной до 50 °C в течение от 1 ч до 24 ч или до завершения реакции, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Для экстракции соединения формулы (25) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (25). Соединение формулы (25) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 3 - Получение соединения формулы (26)

[0575] Соединения формулы (26) могут быть получены восстановительным аминированием соединений формулы (25) способами, известными в данной области. Соединения формулы (25) и амины, которые коммерчески доступны или синтезированы способами, известными в данной области, могут быть смешаны с восстанавливающим агентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, или кислота Льюиса, такой как хлорид цинка, в подходящем растворителе, таком как дихлорэтан или метанол. После перемешивания при температуре от 0 °C до комнатной температуры в течение от 1 до 24 часов или до завершения реакции, реакционную смесь можно добавить к водному раствору, такому как насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Для экстракции соединения формулы (26) можно добавить органический растворитель, такой как этилацетат или хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы (26). Соединение формулы (26) может быть очищено любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, растирание, осаждение или кристаллизация.

Стадия 4 - Получение соединения формулы I

[0576] Соединения формулы I могут быть получены объединением соединений формул (26) и (23) способами, известными в данной области. Соединения формул (26) и (23) могут быть смешаны в присутствии катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий, и основания, такого как карбонат цезия, карбонат натрия или трехосновный фосфат калия, в подходящем растворителе, таком как смесь диметоксиэтана и воды или смесь DMAc и воды. Реакционную смесь перемешивают при температуре от 50 °C до 150 °C в течение от 1 ч до 24 ч, затем реакционной смеси дают охладиться до комнатной температуры. Соединения формулы I можно фильтровать и концентрировать при пониженном давлении. Для экстракции соединения формулы I можно добавить органический растворитель, такой как хлористый метилен, с последующей промывкой водой и рассолом. Органическую фазу можно сконцентрировать с получением соединения формулы I. Соединение формулы I можно очистить любыми подходящими методами, известными в данной области, такими как хроматография на силикагеле, обращенно-фазовая хроматография, растирание, осаждение или кристаллизация.

Схема реакции VIII

[0577] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции VIII, приведенной ниже.

Схема реакции VIII

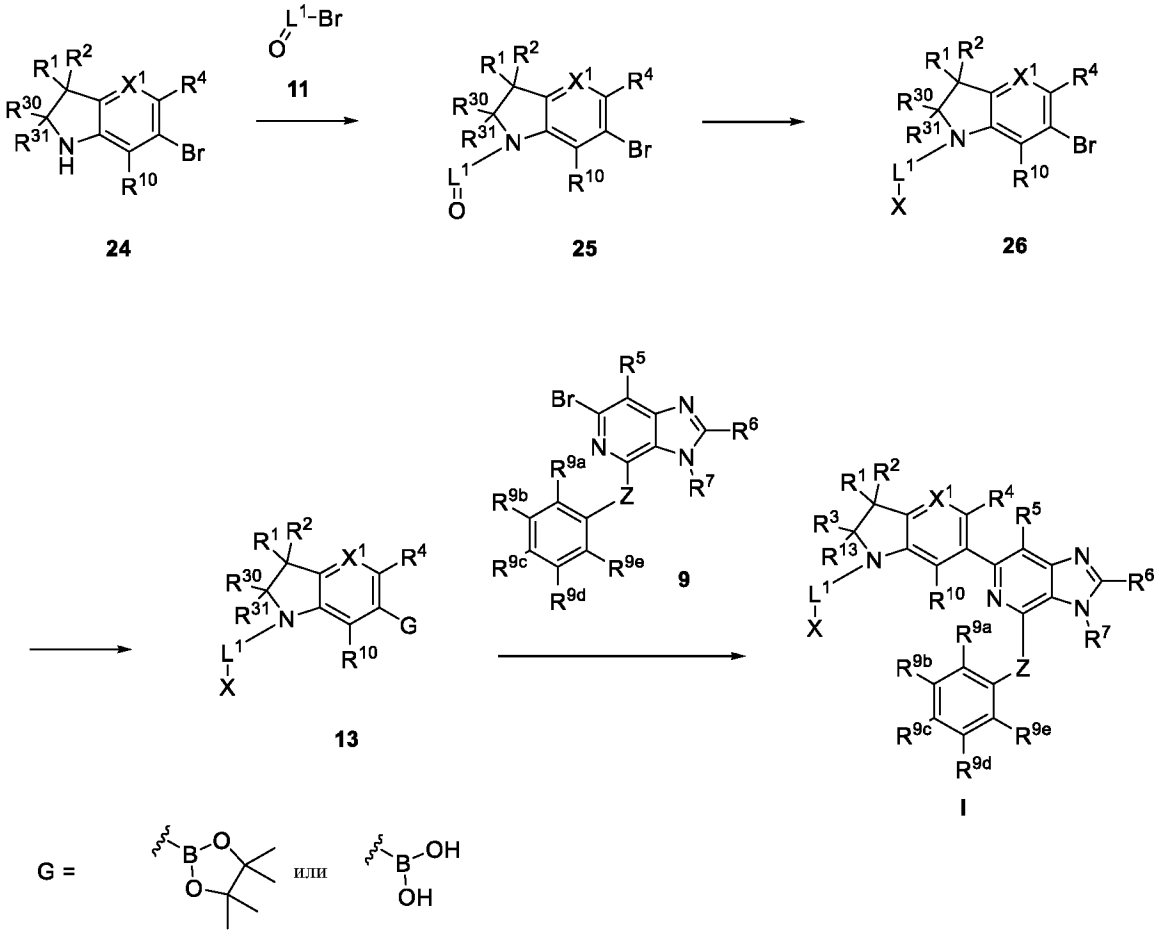


Схема реакции IX

[0578] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции IX, приведенной ниже.

Схема реакции IX

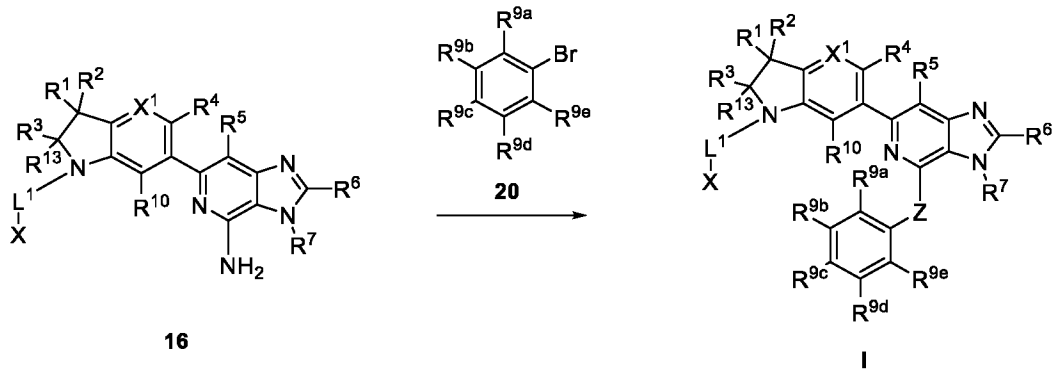
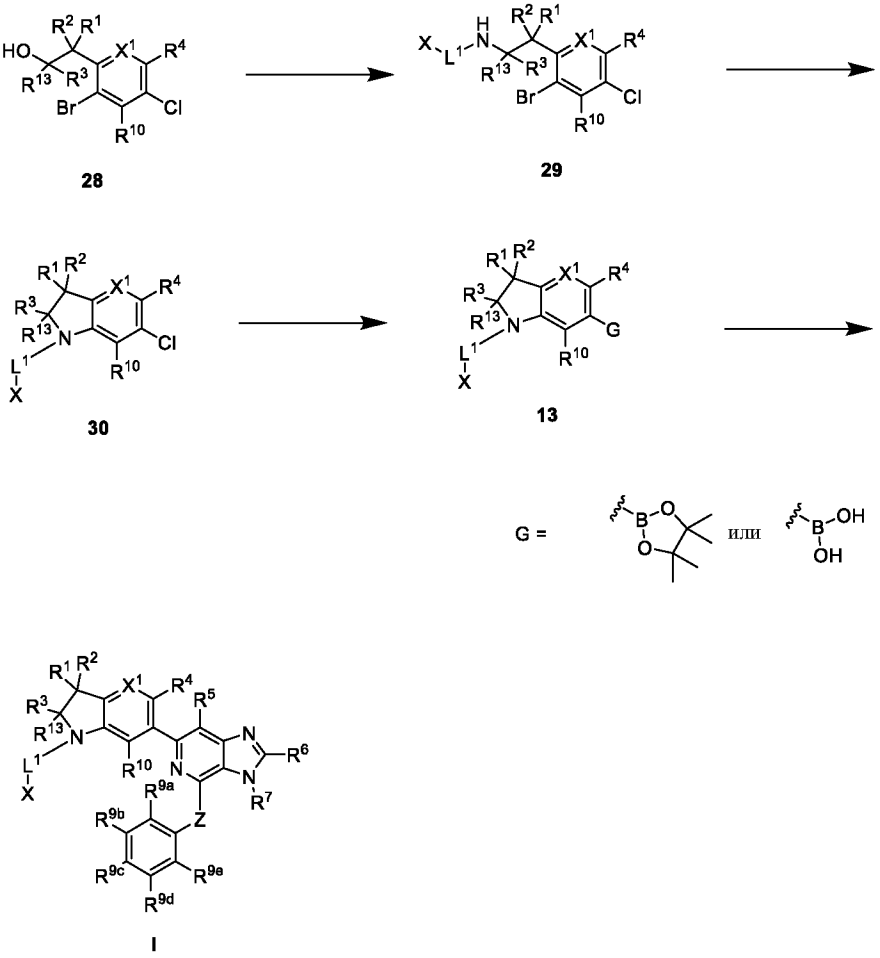


Схема реакции X

[0579] Соединения формулы I могут быть получены с использованием альтернативных способов, аналогичных схеме реакции X, приведенной ниже.

Схема реакции X



VIII. Примеры

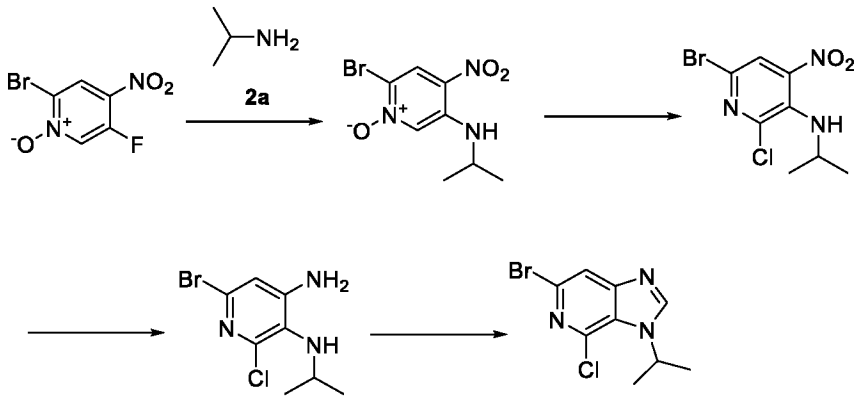
[0580] Типичные химические соединения согласно настоящему изобретению представлены в конкретных примерах, которые следуют ниже. Специалисты поймут, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные вещества могут быть соответствующим образом подобраны так, что в конечном итоге требуемые заместители будут переходить по реакционной схеме с защитой или без нее, если это необходимо для получения требуемого продукта. Альтернативно, может быть необходимо или желательно использовать вместо конечного желаемого заместителя

подходящую группу, которая может переноситься по реакционной схеме и заменяться соответствующим образом требуемым заместителем. Кроме того, специалист в данной области техники поймет, что превращения, показанные в приведенных ниже схемах, могут выполняться в любом порядке, который совместим с функциональностью конкретных боковых групп.

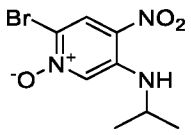
[0581] Приведенные здесь примеры описывают синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения указанных соединений. Следует понимать, что отдельные стадии, описанные в данном документе, можно комбинировать. Также следует понимать, что отдельные партии соединения могут быть объединены и затем использованы на следующей стадии синтеза.

[0582] В нижеследующем описании примеров описаны конкретные варианты реализации настоящего изобретения. Эти варианты реализации описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области техники применить на практике определенные варианты реализации настоящего изобретения. Можно также использовать другие варианты реализации, и можно производить логические и другие изменения, не выходящие за рамки объема настоящего изобретения. Следовательно, нижеследующее описание не предназначено для ограничения объема настоящего изобретения.

Процедура 1: Получение соединений формулы (6) согласно реакционной схеме I

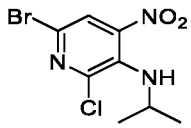


A. Получение 1-оксида 2-бром-5-(изопропиламино)-4-нитропиридина.



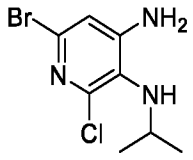
[0583] В многогорлую колбу с круглым дном помещали 1-оксид 2-бром-5-фтор-4-нитропиридина (1500,0 г, 6,3 моль) в ТГФ (1,5 л) и охлаждали до 0 °C. Затем добавляли по каплям изопропиламин (600,0 мл, 7,0 моль) при 0 °C в течение 30 минут. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Затем реакционную смесь фильтровали, промывали ТГФ с получением 1-оксида 2-бром-5-(изопропиламино)-4-нитропиридина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

B. Получение 6-бром-2-хлор-N-изопропил-4-нитропиридин-3-амина.



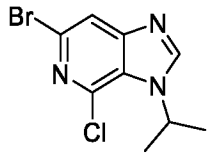
[0584] В толуол (21 л) помещали 1-оксид 2-бром-5-(изопропиламино)-4-нитропиридина (1400,0 г, 5,1 моль). Затем к нему медленно по каплям добавляли триэтиламин (4,2 л) при комнатной температуре в течение 30 минут и перемешивали в течение 10 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C с последующим добавлением по каплям $POCl_3$ (1,4 л) в течение 30 минут. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и нагревали до 65 °C в течение 4 часов. Затем раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, затем рассолом, затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенную смесь очищали колоночной хроматографией, используя силикагель 100-200 меш, и колонку постепенно элюировали 10% этилацетатом в петролейном эфире с получением 6-бром-2-хлор-N-изопропил-4-нитропиридин-3-амина.

C. Получение 6-бром-2-хлор-N3-изопропилпиридин-3,4-диамина.



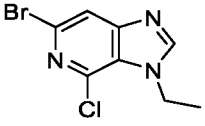
[0585] К раствору 6-бром-2-хлор-N-изопропил-4-нитропиридин-3-амина (1000,0 г, 3,4 моль) в ТГФ/МеОН (20 л/20 л) добавляли цинковую пыль (1775,0 г, 27,2 моль) с последующим добавлением по каплям раствора NH_4Cl (1816,0 г, 34,0 моль) в воде (20 л) при комнатной температуре, затем полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем указанную реакционную смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через слой целита. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали промыванием метил-трет-бутиловым эфиром с получением 6-бром-2-хлор-N3-изопропилпиридин-3,4-диамина.

D. Получение 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина.

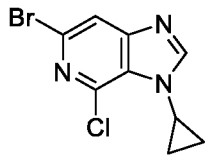


[0586] К раствору 6-бром-2-хлор-N3-изопропилпиридин-3,4-диамина (800,0 г, 3,0 моль) в $CH(OCH_3)_3$ (5,2 л) добавляли HCOOH (65 мл). После перемешивания реакционной смеси при 70 °C в течение 3 ч оставшийся растворитель удаляли отгонкой. Затем добавляли воду и полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали и очищали промыванием метил-трет-бутиловым эфиром с получением 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина.

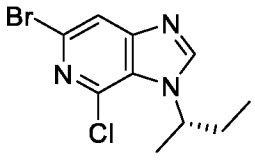
[0587] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо изопропиламина были использованы коммерчески доступные амины, включая этиламин, циклопропиламин и (S)-бутиламин:



6-бром-4-хлор-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

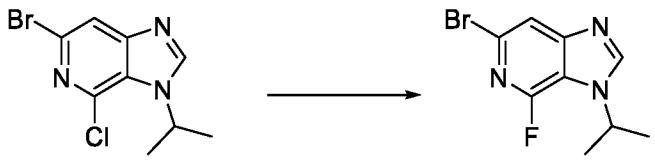


6-бром-4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

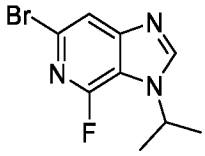


(S)-6-бром-3-(втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

Процедура 2: Получение соединений формулы (7) согласно реакционной схеме I

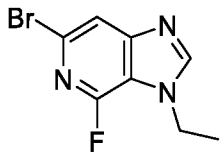


A. Получение 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина.

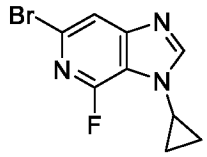


[0588] Смесь 6-бром-3-изопропил-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (148 г, 0,54 моль) и фторида цезия (819 г, 5,40 моль) в ДМФА (1,2 л) нагревали при 110 °C в течение 24 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (1 л). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 1 л). Органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали и неочищенную смесь дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии (EA/Hex = 2:3 - 1:1) с получением 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина.

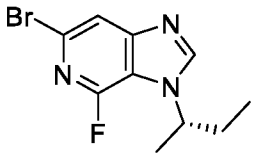
[0589] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедуре 1, были использованы вместо 6-бром-3-изопропил-4-хлор-*3H*-имидазо[4,5-*c*]пиридина:



6-бром-3-этил-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

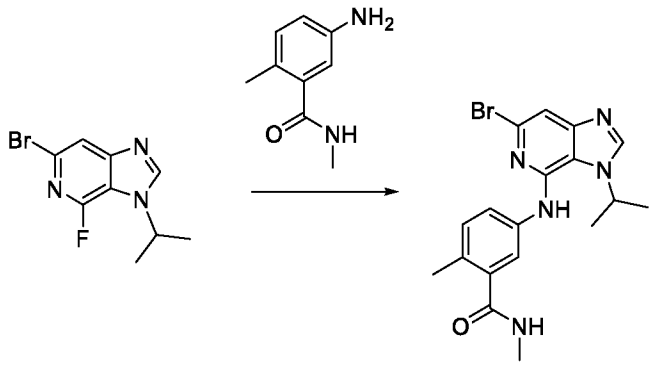


6-бром-3-циклопропил-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

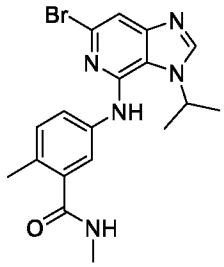


(S)-6-бром-3-(втор-бутил)-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин

Процедура 3: Получение соединений формулы (9) согласно реакционной схеме I



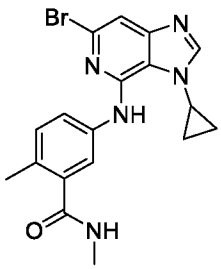
A. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.



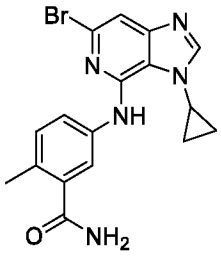
[0590] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин (200 мг, 0,77 ммоль), 5-амино-N,2-диметилбензамид (381,74 мг, 2,32 ммоль) и пиридин.HCl (268,65 мг, 2,32 ммоль) в IPA (4 мл). Смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 150 °C в течение 6 часов. Без обработки реакционную смесь очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc, затем от 100% DCM до 25% MeOH в ДХМ). Фракции собирали и концентрировали. Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc и воде и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. К этому остатку добавляли ДМЭ и суспензию фильтровали с получением 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

[0591] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

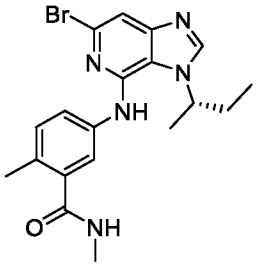
- соединения, перечисленные в Процедуре 1 или 2, использовали вместо 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина; и/или
- необязательно замещенный аминобензамид, указанный ниже, использовали вместо 5-амино-N,2-диметилбензамида:



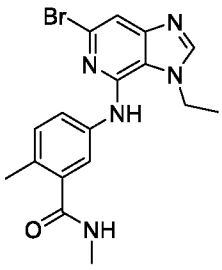
5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



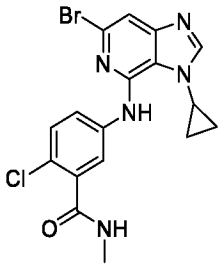
5-амино-2-метилбензамид был использован для получения 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида.



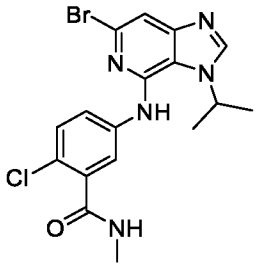
(S)-5-((6-бром-3-(втор-бутил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



5-((6-бром-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид

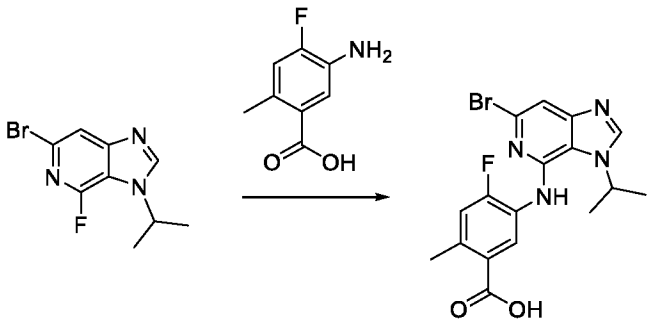


5-амино-2-хлор-N-метилбензамид был использован для получения 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-метилбензамида.

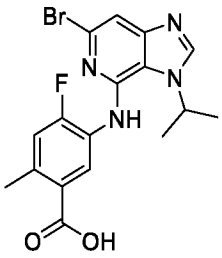


5-амино-2-хлор-N-метилбензамид был использован для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-метилбензамида.

Процедура 4: Получение соединений формулы (9) согласно реакционной схеме I



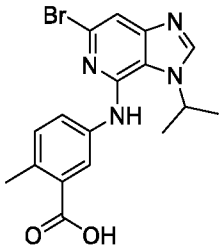
A. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты.



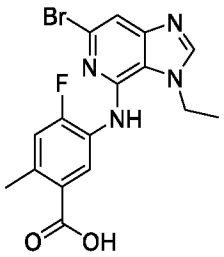
[0592] К раствору 5-амино-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (2,0 г, 18 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли гидрид натрия (1,4 г, 36 ммоль) в течение 5 минут. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (5,5 г, 21 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 часов реакционную смесь гасили водой (200 мл). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, фильтровали и промывали водой с получением 6-бром-N-(3-фторпиридин-4-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина.

[0593] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

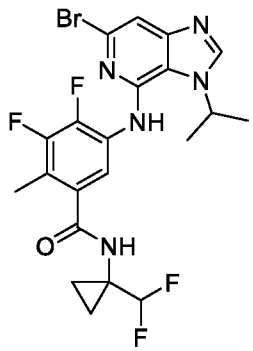
- 5-амино-2-метилбензойная кислота была использована вместо 5-амино-4-фтор-2-метилбензойной кислоты; и/или
- 6-бром-3-этил-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин был использован вместо 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина; и/или
- 5-амино-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 5-амино-4-фтор-2-метилбензойной кислоты:



5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойная кислота



5-((6-бром-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойная кислота

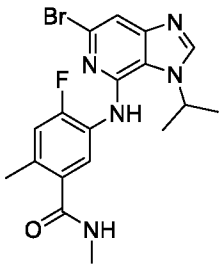


5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-

(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид

Процедура 5: Получение соединений формулы (19) согласно реакционной схеме V

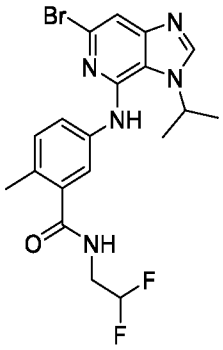
A. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамида.



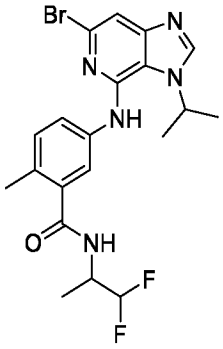
[0594] В пробирку помещали 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойную кислоту (1,00 г, 2,46 ммоль), HATU (1,12 г, 2,95 ммоль, 1,2 экв.), MeCN (12 мл), DIPEA (4,28 мл, 24,6 ммоль, 10,0 экв.) и метиламин (4,9 мл, 9,8 ммоль, 4,0 экв., 2,0 М в ТГФ). Пробирку герметично закрывали и полученную смесь нагревали при 40 ° С в течение 2 ч. Затем реакцию гасили насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали 1М K_2CO_3, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамида.

[0595] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

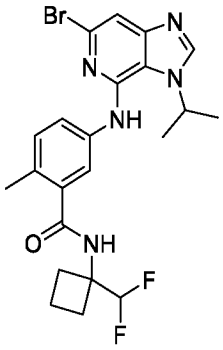
- указанные ниже амины использовали вместо метиламина; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 4, использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты:



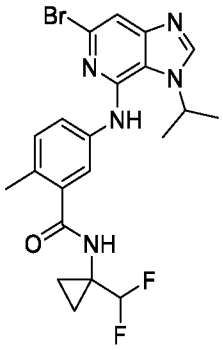
2,2-дифторэтан-1-амин использовали вместо метиламина для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-2-метилбензамида



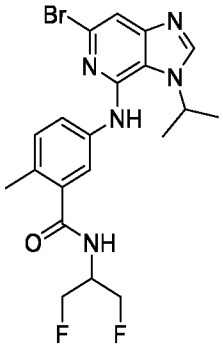
1,1-дифторпропан-2-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1,1-дифторпропан-2-ил)-2-метилбензамида



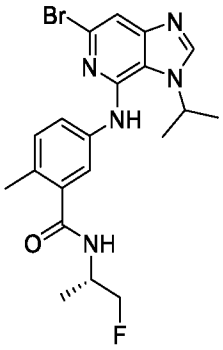
1-(дифторметил)циклобутан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклобутил)-2-метилбензамида



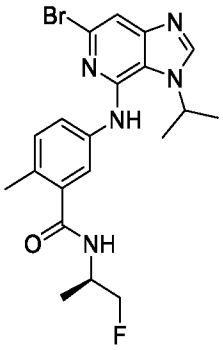
1-(дифторметил)циклопропан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-2-метилбензамида



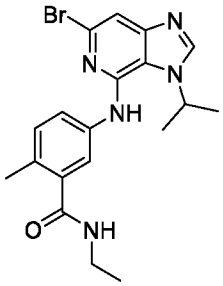
1,3-дифторпропан-2-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1,3-дифторпропан-2-ил)-2-метилбензамида



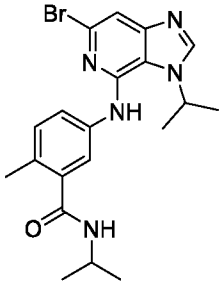
(S)-1-фторпропан-2-амин использовали для получения (S)-5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-фторпропан-2-ил)-2-метилбензамида



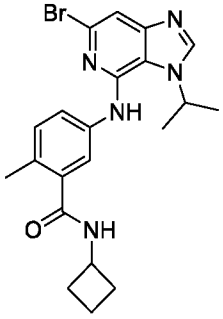
(R)-1-фторпропан-2-амин использовали для получения (R)-5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-фторпропан-2-ил)-2-метилбензамида



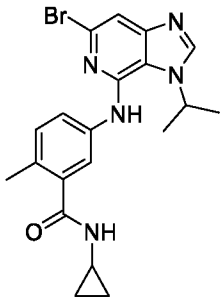
Этиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2-метилбензамида.



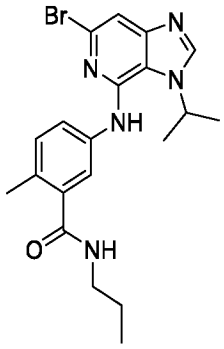
Изопропиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамида.



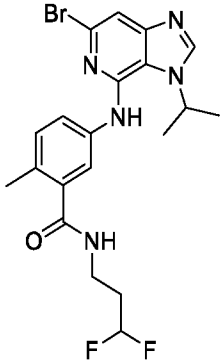
Циклобутанамин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклобутил-2-метилбензамида.



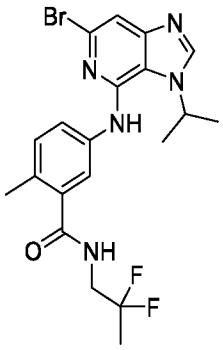
Циклопропиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклопропил-2-метилбензамида.



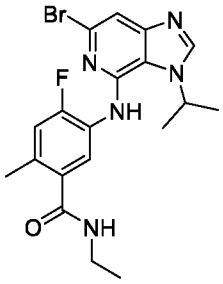
н-пропиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метил-N-пропилбензамида.



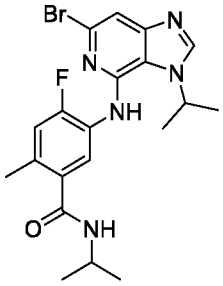
3,3-дифторпропан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(3,3-дифторпропил)-2-метилбензамида



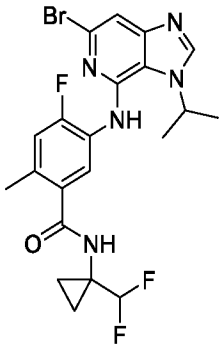
2,2-дифторпропан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторпропил)-2-метилбензамида



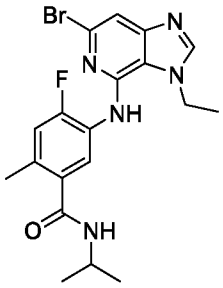
Этиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамида.



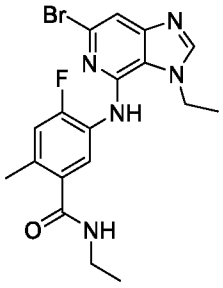
изо-пропиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-изопропил-2-метилбензамида.



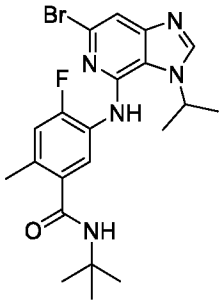
1-(дифторметил)циклопропан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида



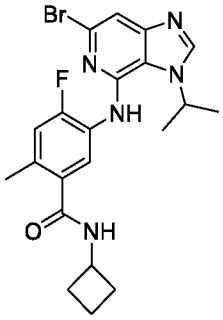
изо-пропиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-изопропил-2-метилбензамида.



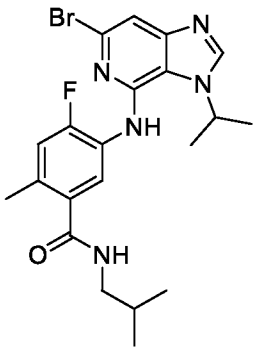
Этиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-этил-2-метилбензамида.



трет-бутиламин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(трет-бутил)-4-фтор-2-метилбензамида

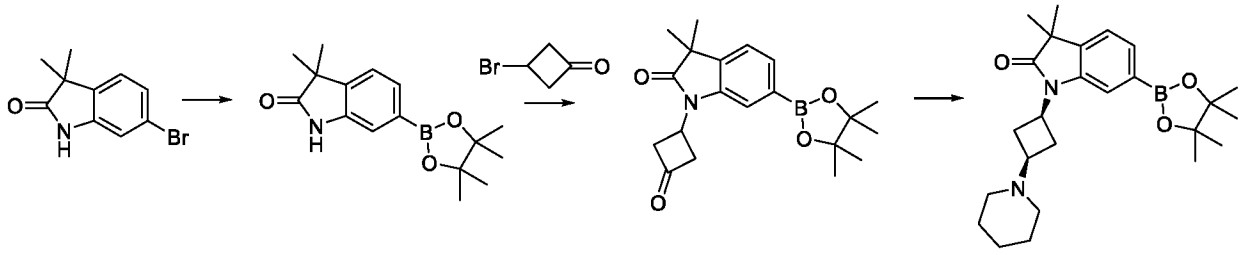


Циклобутанамин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклобутил-4-фтор-2-метилбензамида.

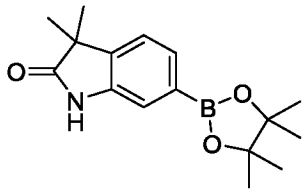


2-метилпропан-1-амин использовали для получения 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-изобутил-2-метилбензамида

Процедура 6: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I

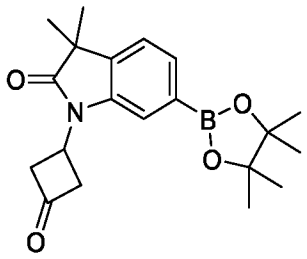


A. Получение 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



[0596] Смесь 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-она (150 г, 625 ммоль), бис(пинаколато)дибора (206 г, 812 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2/CH_2Cl_2$ (45 г, 62,5 ммоль) и ацетата калия (184 г, 1875 ммоль) в диметилсульфоксиде (2000 мл) перемешивали при 100 °C в атмосфере Ar в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли H_2O (10 л) и экстрагировали этилацетатом (4 л). Органическую фазу промывали водой, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 10:1) с получением 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.

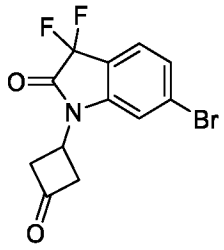
B. Получение 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



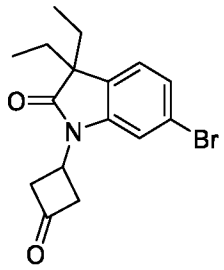
[0597] К смеси 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (200 г, 696 ммоль) и K_2CO_3 (240 г, 1740 ммоль) в ДМФА (2 л) добавляли 3-бромциклобутанон (160 г, 1356 ммоль). После перемешивания смеси при 50 °C в атмосфере Ar в течение 2,5 ч ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали с удалением твердых веществ. Фильтрат разбавляли дополнительным

количеством EtOAc и воды. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA = 20:1) с получением 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.

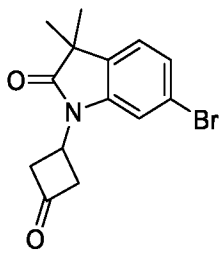
[0598] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением:



Коммерчески доступный 6-бром-3,3-дифториндолин-2-он использовали вместо 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она для получения 6-бром-3,3-дифтор-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.

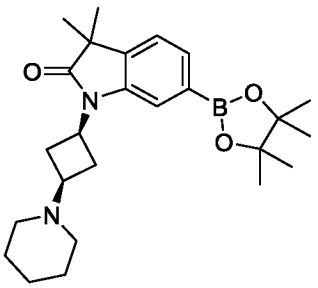


6-бром-3,3-диэтилиндолин-2-он (полученный в соответствии с процедурой, описанной в параграфе [1008] WO2009078481) использовали вместо 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она для получения 6-бром-3,3-диэтил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.



Коммерчески доступный 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-он использовали вместо 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она для получения 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.

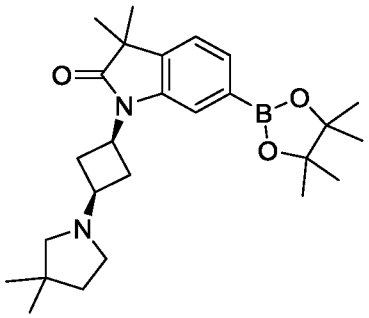
C. Получение 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



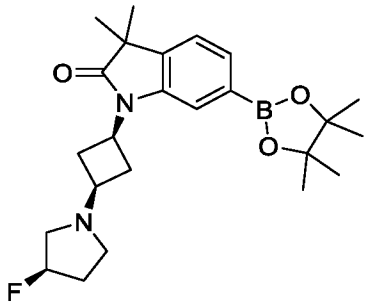
[0599] К раствору 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (7,0 г, 19,7 ммоль) в дихлорэтане (130 мл) добавляли пиперидин (3,4 г, 39,4 ммоль) и уксусную кислоту (3,6 г, 59,1 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0 °C на ледяной бане и порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (6,26 г, 29,56 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь вынимали из ледяной бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

[0600] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

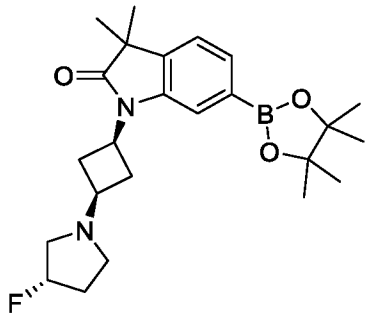
- указанные ниже амины использовали вместо пиперидина; или
- необязательно замещенные оксиндолы, которые коммерчески доступны или могут быть получены способами, известными в данной области, такие как 6-бром-3,3-дифтор-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он и 6-бром-3,3-диэтил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он использовали вместо 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она:



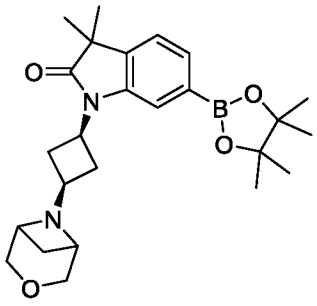
3,3-диметилпирролидин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



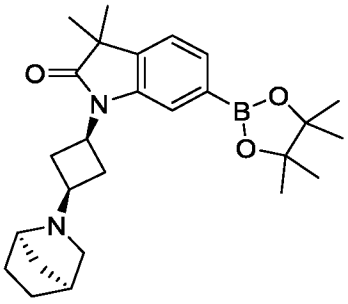
(R)-3-фторпирролидин использовали для получения 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



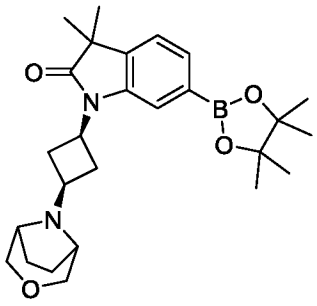
(S)-3-фторпирролидин использовали для получения 1-((1R,3s)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



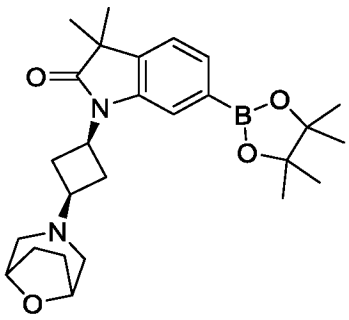
3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



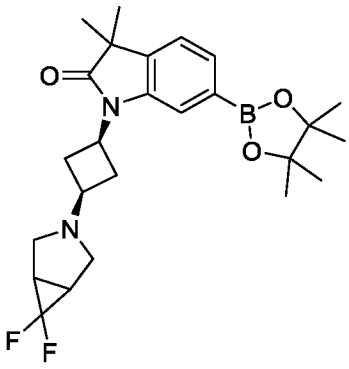
(1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан использовали для получения 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



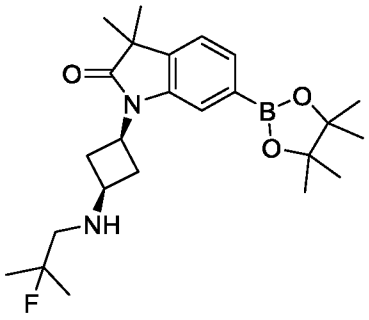
3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



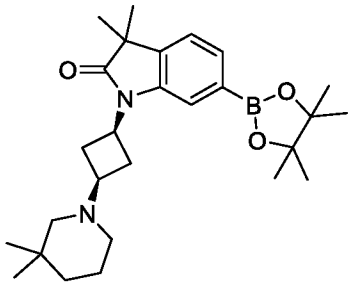
8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



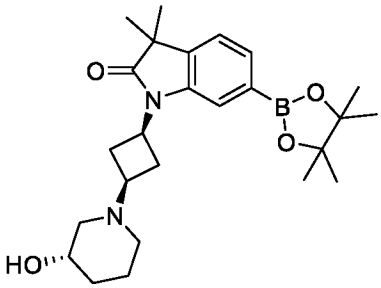
6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



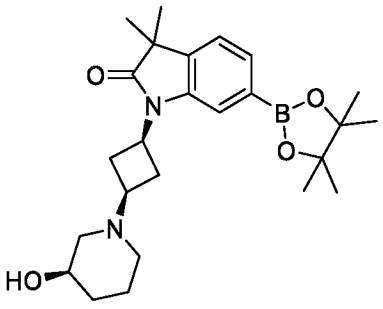
2-фтор-2-метилпропан-1-амин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-((2-фтор-2-метилпропил)амино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



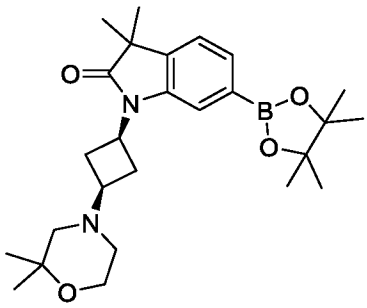
3,3-диметилпиперидин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



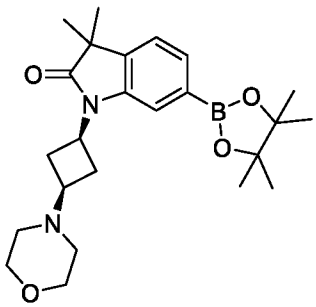
(S)-пиперидин-3-ол использовали для получения 1-((1R,3s)-3-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



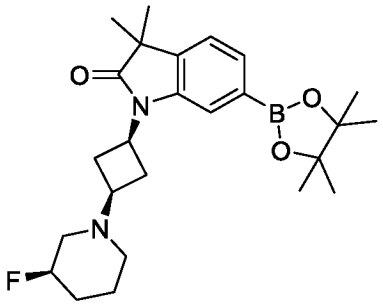
(R)-пиперидин-3-ол использовали для получения 1-((1S,3s)-3-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



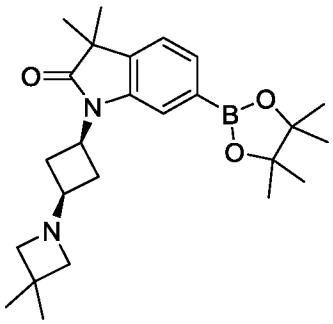
2,2-диметилморфолин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(диметилморфолино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



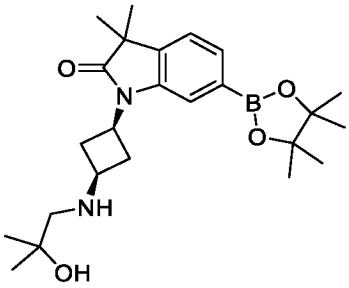
Морфолин использовали для получения 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-морфолиноциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



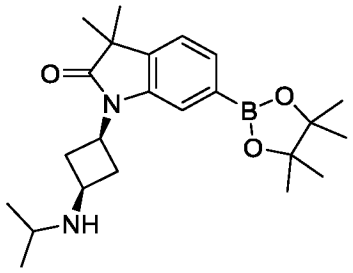
(R)-3-фторпиперидин использовали для получения 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



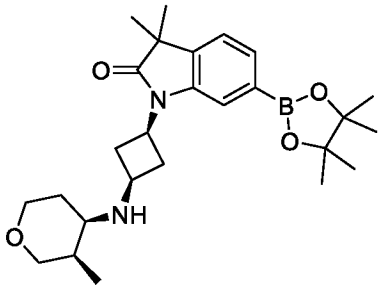
3,3-диметилазетидин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилазетидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



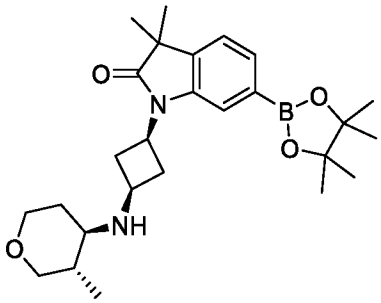
1-амино-2-метилпропан-2-ол использовали для получения 1-((1s,3s)-3-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



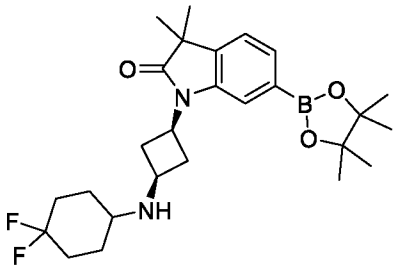
Изопропиламин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-(изопропиламино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



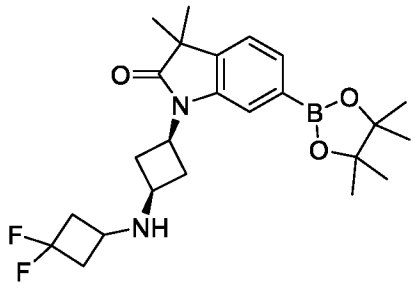
(3R,4R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин использовали для получения 3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-(((3R,4R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



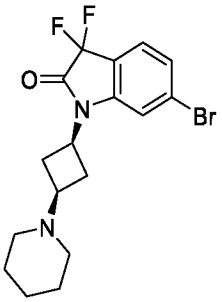
(3S,4R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин использовали для получения 3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-(((3S,4R)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



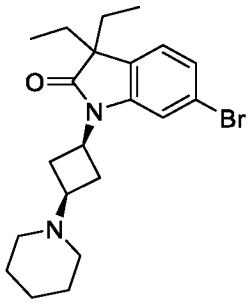
4,4-дифторциклогексан-1-амин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



3,3-дифторциклобутан-1-амин использовали для получения 1-((1s,3s)-3-((3,3-дифторциклобутил)амино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она

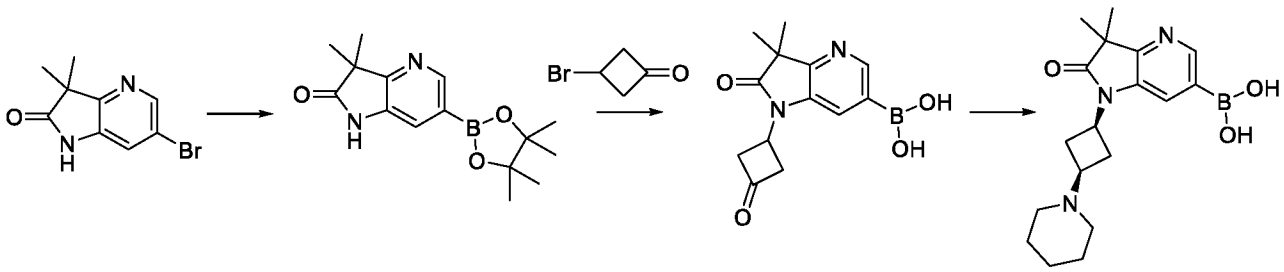


6-бром-3,3-дифтор-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он использовали вместо 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она для получения 6-бром-3,3-дифтор-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она

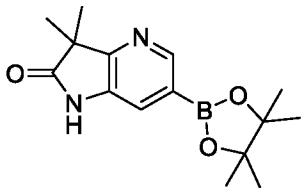


6-бром-3,3-диэтил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он использовали вместо 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она для получения 6-бром-3,3-диэтил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она

Процедура 7: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I



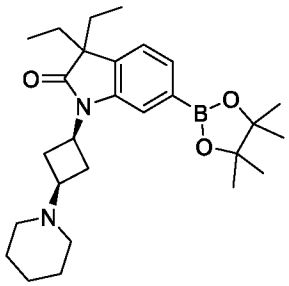
A. Получение 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.



[0601] К перемешиваемому раствору 6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она (4 г, 16,59 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (12,64 г, 49,77 ммоль), ацетат калия (4,88 г, 49,77 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2/ДХМ (1354,92 мг, 1,66 ммоль). Реакционную смесь дегазировали N_2 в течение 5 минут, герметично закрывали и нагревали при 100 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли EtOAc. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали с получением 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-

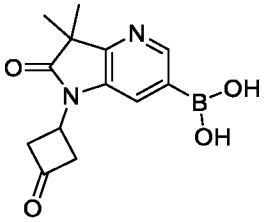
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0602] Следующее соединение было получено по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диэтил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она:



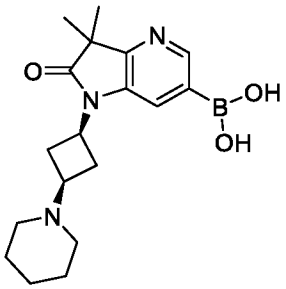
3,3-диэтил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он

B. Получение (3,3-диметил-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты.



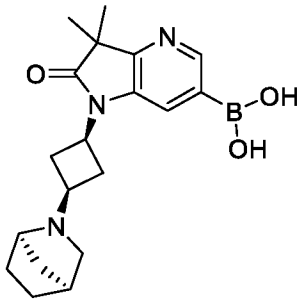
[0603] К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она (1,1 г, 3,82 ммоль) в NMP (20 мл) добавляли 3-бромциклобутанон (1354,15 мкл, 15,27 ммоль) и K_2CO_3 (2,64 г, 19,09 ммоль). Полученную смесь нагревали при 50 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, затем концентрировали с получением (3,3-диметил-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

C. Получение (3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты



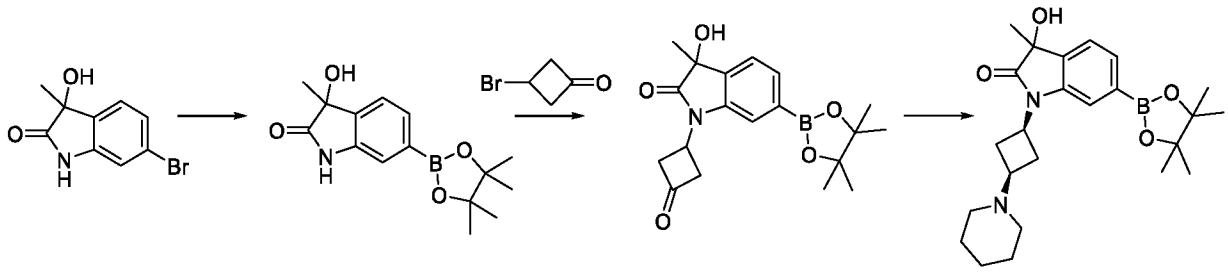
[0604] К перемешиваемому раствору (3,3-диметил-2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты (2 г, 5,61 ммоль) в DCE (30 мл) добавляли пиперидин (1,11 мл, 11,2 ммоль), $Na(OAc)_3BH$ (1,78 г, 8,42 ммоль) и AcOH (0,97 мл, 16,8 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, затем концентрировали с получением (3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Следующее соединение было получено по аналогичной процедуре, за исключением того, что указанный ниже амин был использован вместо пиперидина:

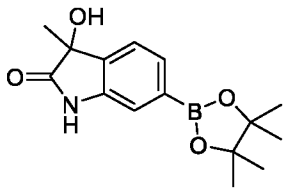


(1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан использовали вместо пиперидина для получения (1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан)-2-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)бороновой кислоты

Процедура 8: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I

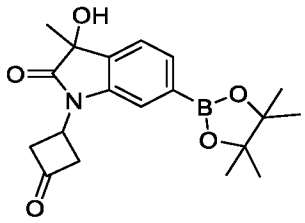


A. Получение 3-гидрокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[0605] К перемешиваемому раствору 6-бром-3-гидрокси-3-метилиндолин-2-она (4 г, 16,5 ммоль) в диоксане (80 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (8,4 г, 33 ммоль), ацетат калия (3,2 г, 33 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (1,4 г, 1,65 ммоль). Через полученную суспензию барботировали газообразный азот в течение 3 минут, затем нагревали в течение ночи при 90 °C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали EtOAc, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением 3-гидрокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

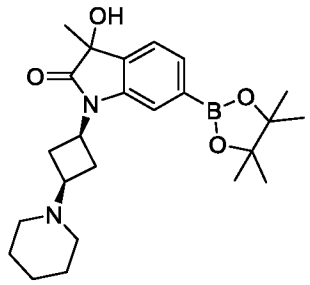
B. Получение 3-гидрокси-3-метил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.



[0606] К перемешиваемому раствору 3-гидрокси-3-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она в NMP (100 мл)

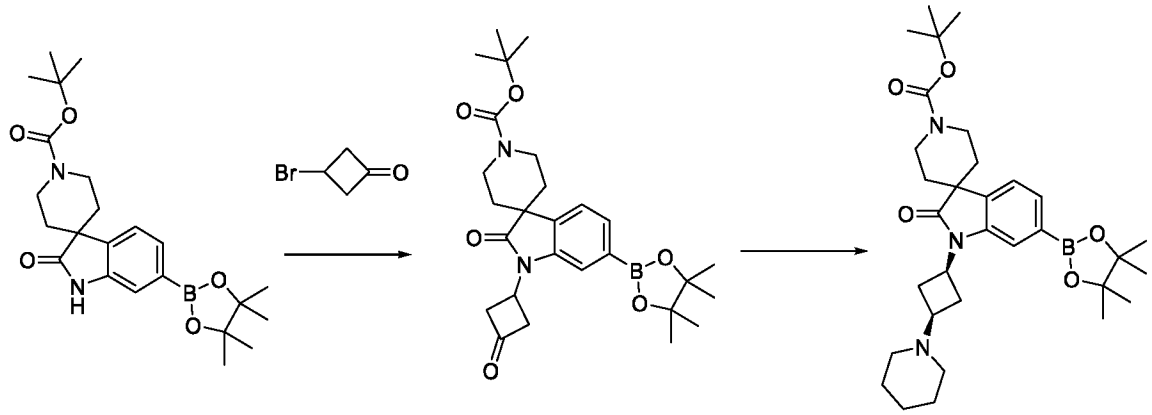
добавляли 3-бромциклобутанон (5,53 мл, 62,4 ммоль) и карбонат калия (325 меш, 10,8 г, 78 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 50 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), затем сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc) с получением 3-гидрокси-3-метил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.

C. Получение 3-гидрокси-3-метил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.

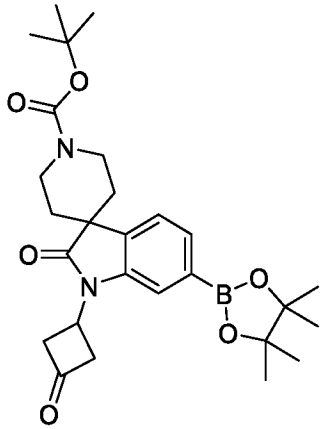


[0607] К раствору 3-гидрокси-3-метил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (3,0 г, 8,4 ммоль) в дихлорэтане (60 мл) добавляли пиперидин (1,4 г, 16,8 ммоль), уксусную кислоту (1,5 мл, 25,2 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,7 г, 12,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом (3 x 200 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-гидрокси-3-метил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

Процедура 9: Получение соединений формулы (17), показанных на реакционных схемах I и IV.

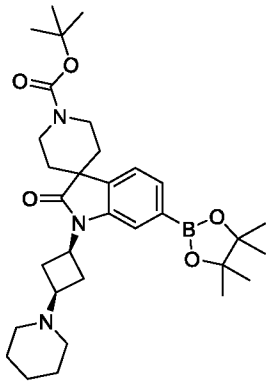


A. Получение трет-бутил 2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



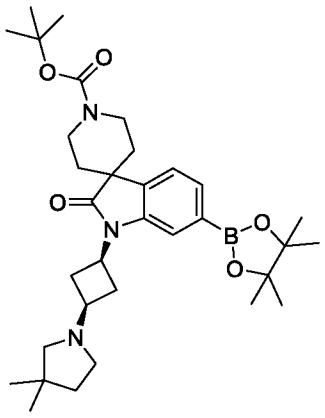
[0608] К смеси трет-бутил 2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,81 г, 1,89 ммоль), который можно получать в соответствии с описанной в литературе методикой (промежуточное соединение 7,33 в WO2015017610 A1, также опубликовано как), и порошкообразный карбонат калия (0,65 г, 325 меш, 4,73 ммоль) в ДМФА (7,5 мл) добавляли 3-бромциклобутанон (0,21 мл, 2,53 ммоль). Смесь нагревали до 50 °C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для удаления карбоната калия. Фильтрат разбавляли EtOAc и водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием (0-100% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил 2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат.

B. Получение трет-бутил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



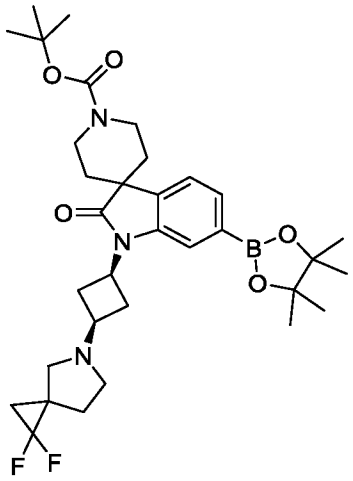
[0609] К смеси трет-бутил 2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,5 г, 1,0 ммоль) в DCE (10 мл) добавляли пиперидин (0,3 мл, 3,0 ммоль), AcOH (0,2 мл, 3,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (320 мг, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ и энергично перемешивали в течение 5 мин. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

[0610] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что указанные ниже амины были использованы вместо пиперидина:

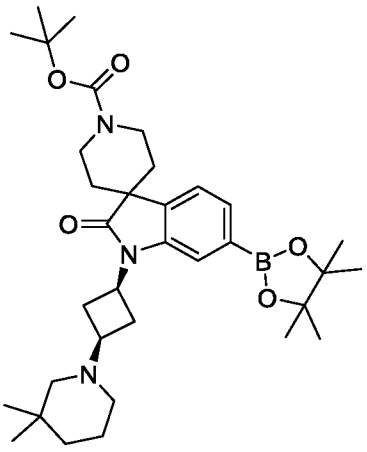


3,3-диметилпирролидин был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-

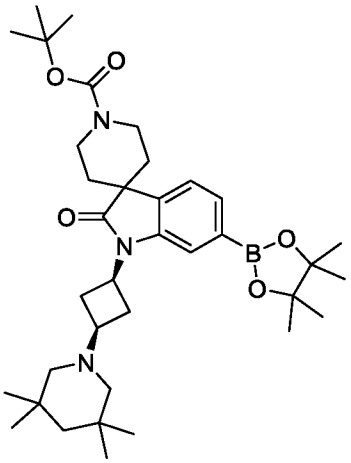
диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



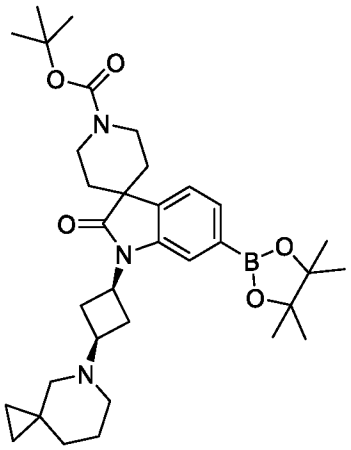
1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



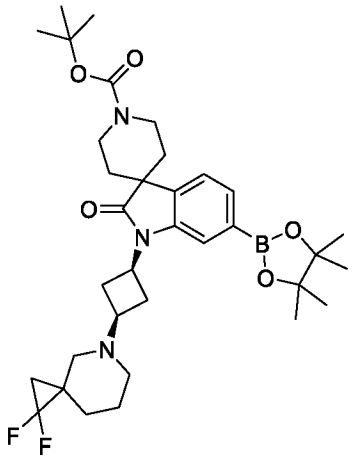
3,3-диметилпиперидин был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



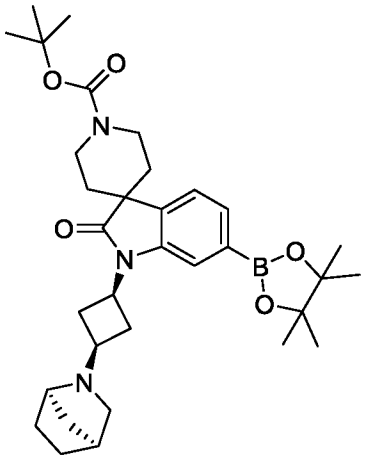
3,3,5,5-тетраметилпиперидин был использован для получения трет-бутил 2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-тетраметилпиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



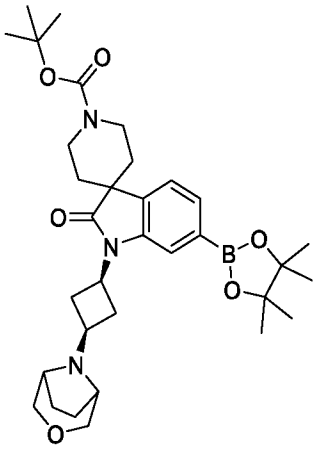
5-азаспиро[2.5]октан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



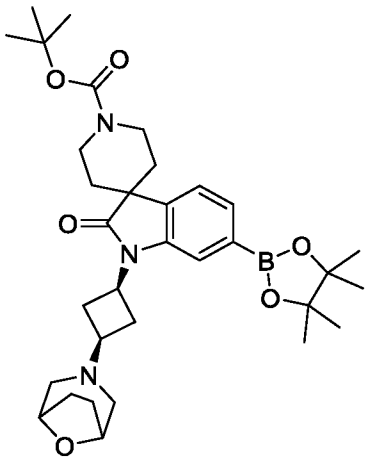
1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



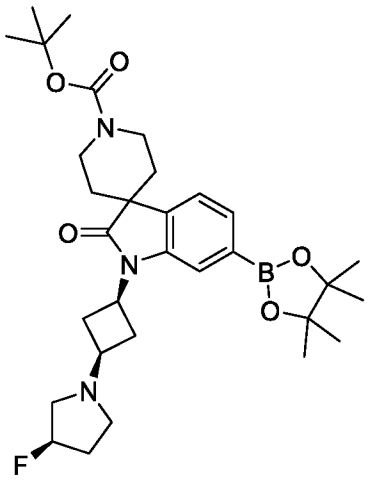
(1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан использовали для получения трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



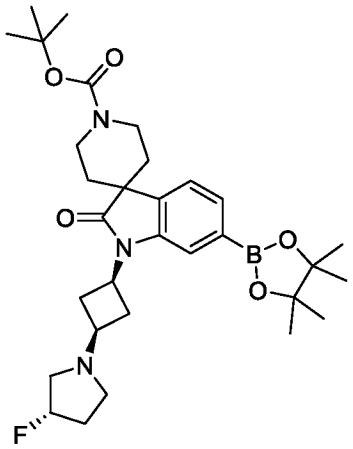
3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



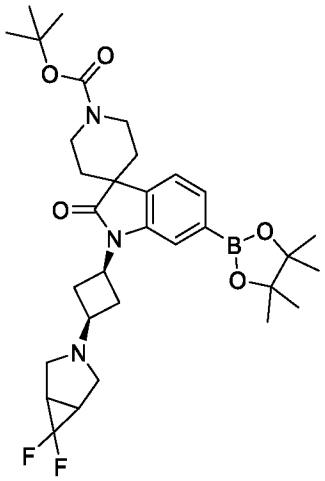
8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



(R)-3-фторпирролидин был использован для получения трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата

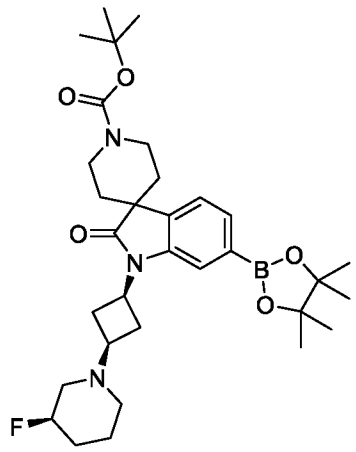


(S)-3-фторпирролидин был использован для получения трет-бутил 1-((1R,3s)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан был использован для получения трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата

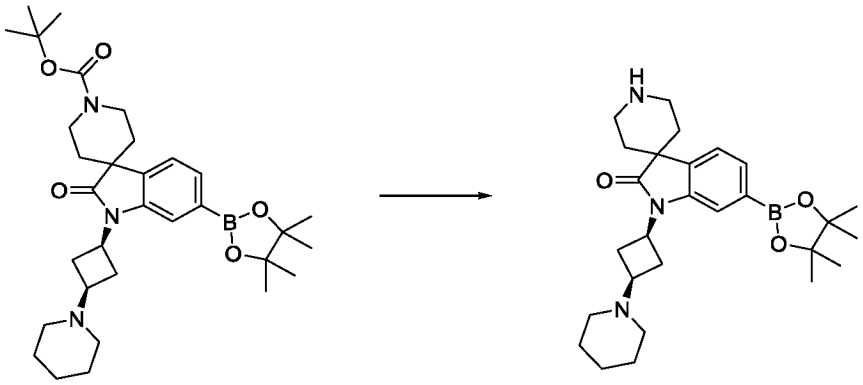
C. Получение трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



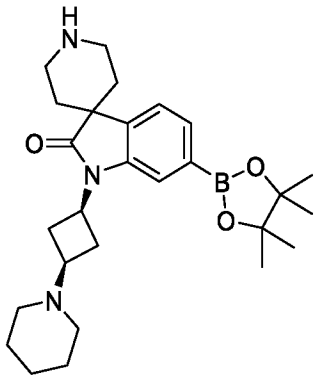
[0611] К раствору трет-бутил 2-оксо-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (250 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли (R)-3-фторпиперидина гидрохлорид (211 мг, 1,5 ммоль), хлорид цинка (103 мг, 0,76 ммоль) и цианоборгидрид натрия (95 мг, 1,5 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ и ДХМ и энергично перемешивали в течение пяти минут. Затем органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с

получением трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

Процедура 10: Получение соединений формулы (18) согласно реакционной схеме IV

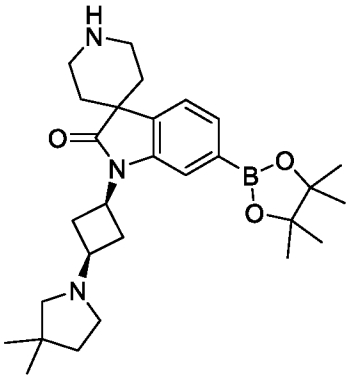


A. Получение 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

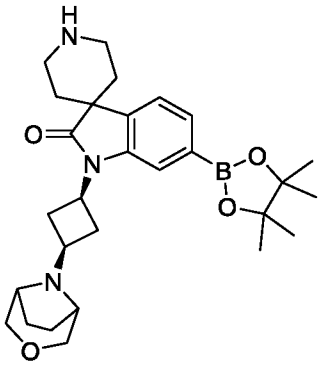


[0612] К раствору трет-бутил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (2,27 г, 4,01 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли 4М раствор соляной кислоты (19,07 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего по ЖХ-МС показала полное превращение. Смесь концентрировали, и следовые количества кислоты удаляли на роторном испарителе с использованием метанола (три раза). Остаток растворяли в минимальном количестве ДХМ, а затем разбивали эфиром и гексанами. Осадки фильтровали и промывали гексанами с получением 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

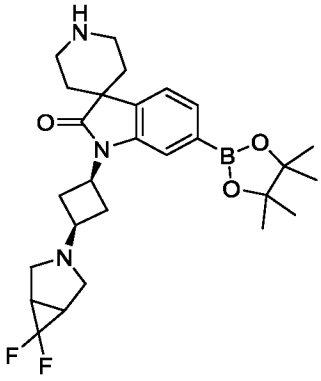
[0613] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедуре 9, были использованы вместо трет-бутил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:



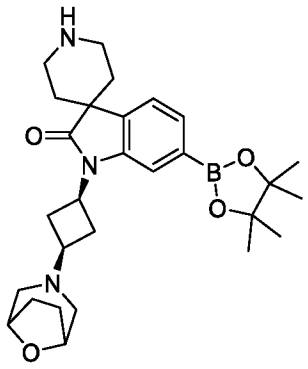
1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



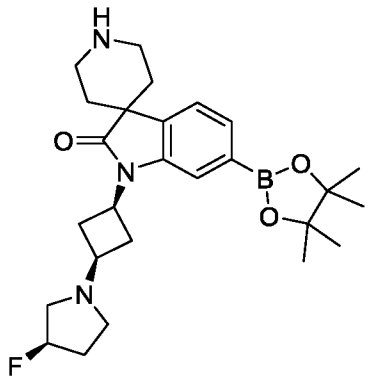
1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



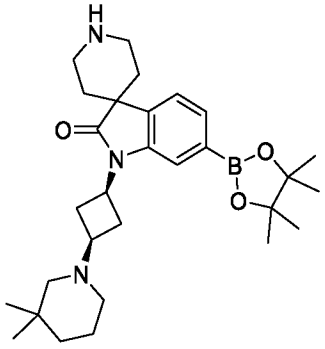
1-((1s,3s)-3-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

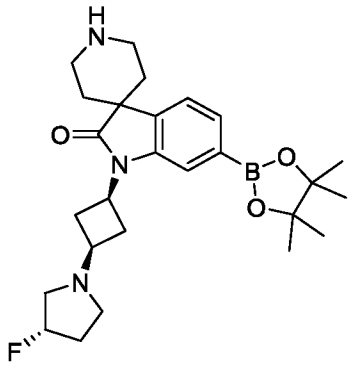


1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

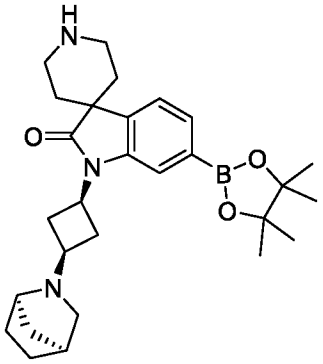


1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

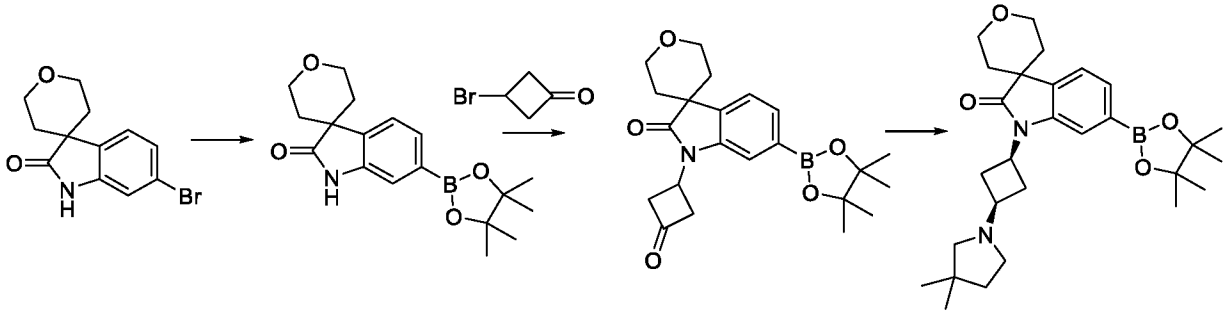


1-((1R,3s)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

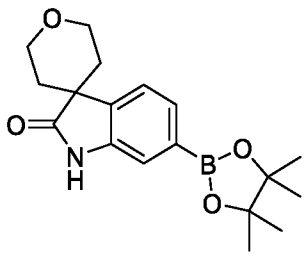


1-((1S,3s)-3-(1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

Процедура 11: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I

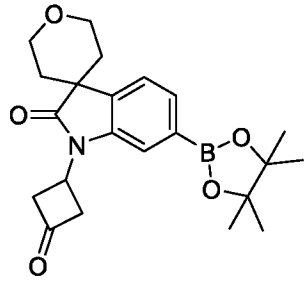


A. Получение 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она



[0614] К перемешиваемому раствору 6-бром-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она (4 г, 16,5 ммоль) в ДМСО (1160 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (20,1 г, 24,7 ммоль), ацетат калия (80,7 г, 822 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (20,1 г, 24,7 ммоль). Через полученную суспензию барботировали газообразный азот в течение 5 минут, а затем суспензию нагревали при 90 °C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали рассолом. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали, растирали с петролейным эфиром/EtOAc и фильтровали с получением 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она.

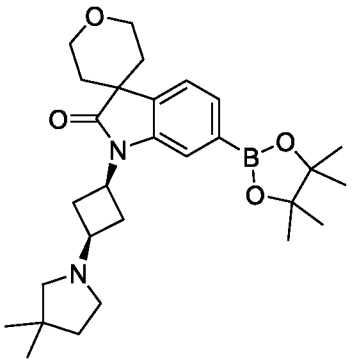
B. Получение 1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она



[0615] К перемешиваемому раствору 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она (67,0 г, 203 ммоль) в ДМФА (500 мл) добавляли карбонат калия (70,3 г, 509 ммоль). После перемешивания при 50 °C в течение 4 часов к смеси добавляли 3-бромциклобутанон (60,6 г, 407 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 50 °C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (петролейный эфир/EtOAc) с получением 1-(3-оксоциклобутил)-6-

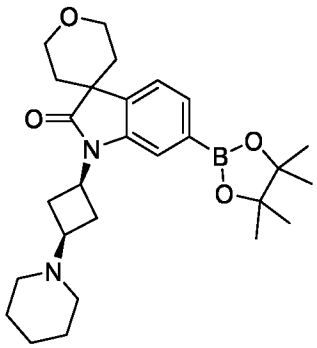
(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она.

C. Получение 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она



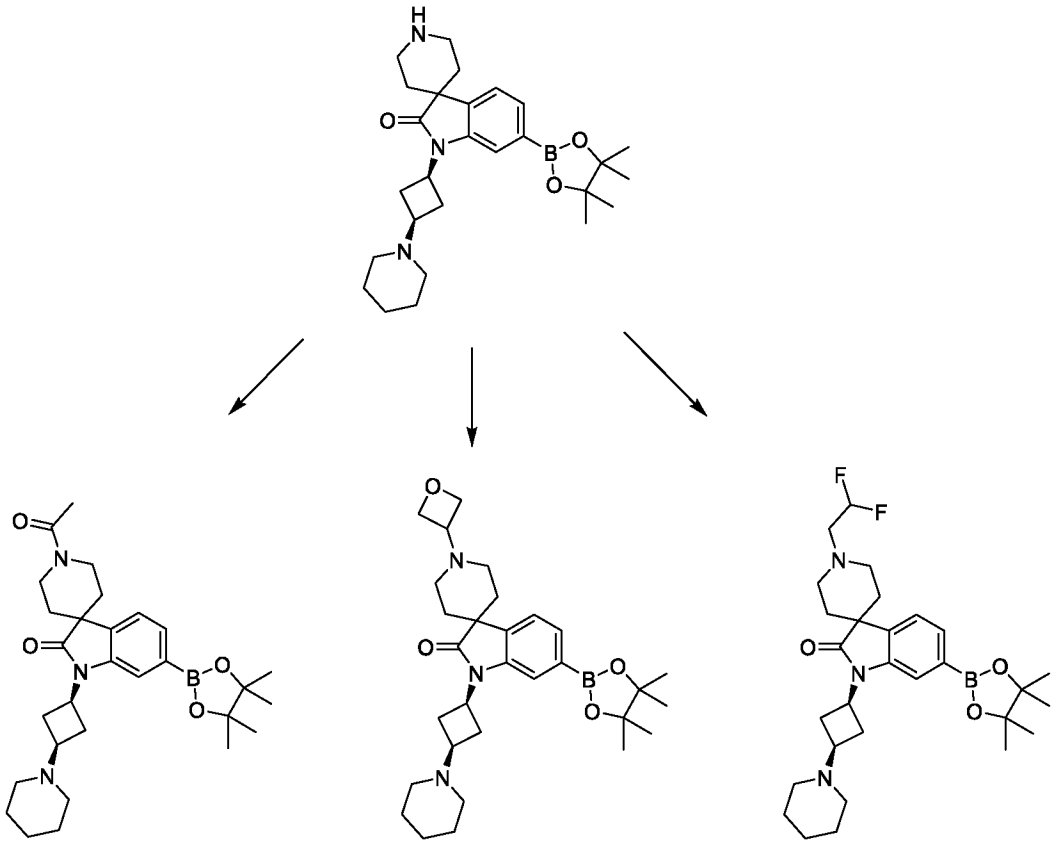
[0616] К раствору 1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она (3,0 г, 8,4 ммоль) в дихлорэтане (30 мл) добавляли 3,3-диметилпирролидин (1,5 г, 15,1 ммоль), уксусную кислоту (1,4 мл, 22,7 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,4 г, 11,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 часов реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы промывали насыщенным $NaHCO_3$, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

[0617] Следующее соединение получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 3,3-диметилпирролидина использовали пиперидин:

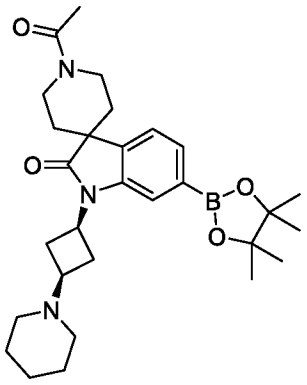


1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-он

Процедура 12: Получение соединений формулы (I-B) согласно реакционной схеме IV

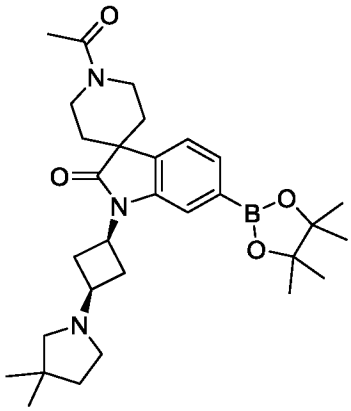


A. Получение 1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

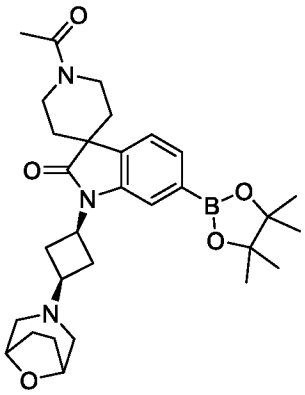


[0618] К суспензии 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (1810 мг, 3,89 ммоль) и триэтиламина (5,42 мл, 38,89 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,55 мл, 5,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ и водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали рассолом и концентрировали с получением 1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

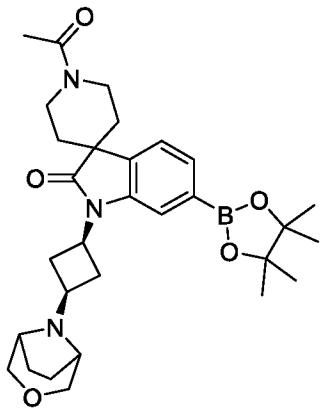
[0619] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедуре 10, были использованы вместо 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.



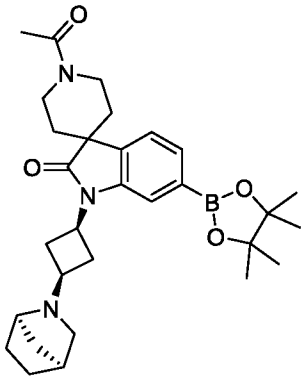
1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклобутил)-1'-ацетил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



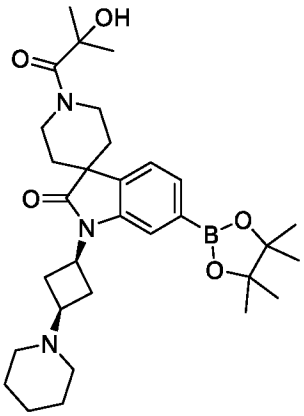
1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклобутил)-1'-ацетил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-1'-ацетил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

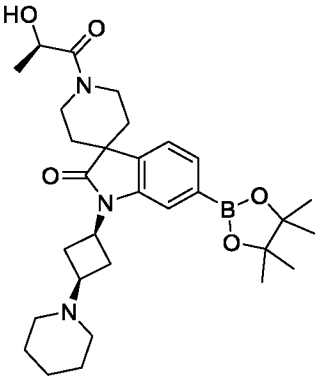
B. Получение 1'-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-

3,4'-пиперидин]-2-она

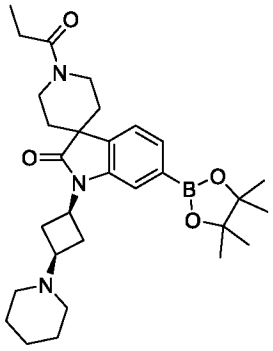


[0620] В пробирку объемом 20 мл помещали 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (200,0 мг, 0,4 ммоль), 2-гидрокси-2-метилпропановую кислоту (103,7 мг, 1,0 ммоль), HATU (364,6 мг, 1,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 4,0 ммоль) в ACN (9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 16 часов. Затем смесь гасили насыщенным $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

[0621] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что указанные ниже карбоновые кислоты были использованы вместо 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты:

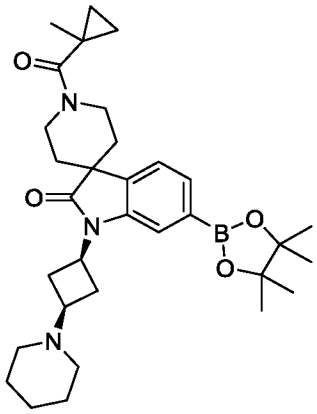


(R)-2-гидроксипропановую кислоту использовали для получения 1'-((R)-2-гидроксипропаноил)-1-((1s,3S)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



Пропионовая кислота была использована для получения 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-пропионил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

C. Получение 1'-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

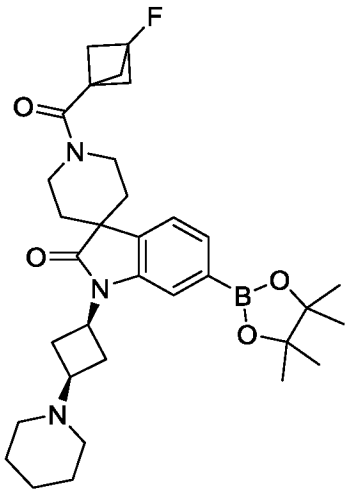


[0622] К суспензии 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (0,3 г, 0,6 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,12 г, 1,2 ммоль), DIEA (1,04 мл, 5,97 ммоль), затем 50% раствор пропилфосфонового ангидрида (T3P) в EtOAc (0,31 мл, 0,53 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем смесь гасили водой и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали с получением 1'-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

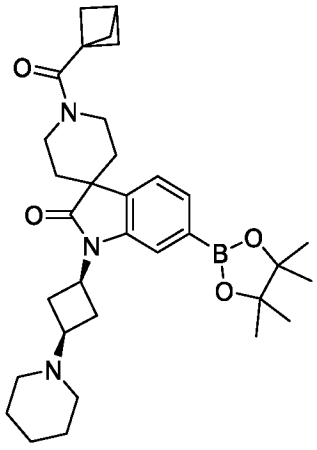
ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она, который использовали на следующей стадии шаг без очистки.

[0623] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

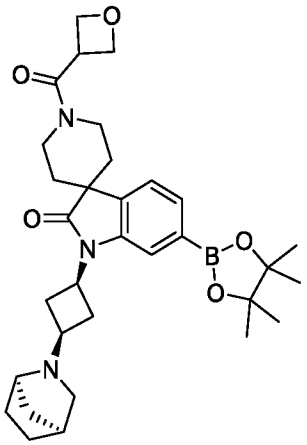
- указанные ниже карбоновые кислоты использовали вместо 1-метилциклопропан-1-карбоновой кислоты; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 10, использовали вместо 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она:



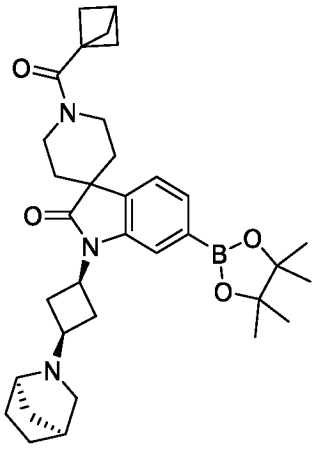
3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту использовали для получения 1'-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



Бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту использовали для получения (бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

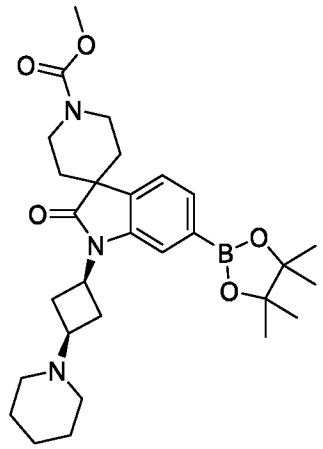


Оксетан-3-карбоновая кислота была использована для получения 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-карбонил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



Бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая кислота была использована для получения 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-1'-(бицикло[1.1.1]пентан-1-карбонил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

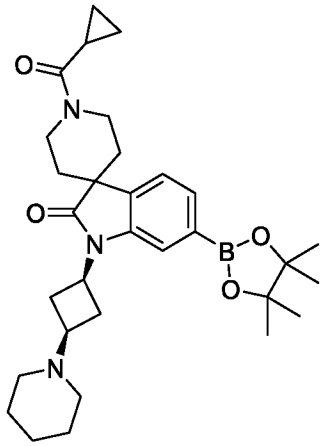
D. Получение метил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



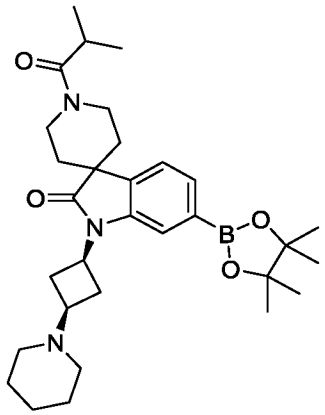
[0624] К суспензии 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (0,3 г, 0,6 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли DIEA (1,0 мл, 5,6 ммоль) и метилкарбонохлоридат (0,1 г, 1,1 ммоль). Смесь перемешили при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением метил 2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без очистки.

[0625] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

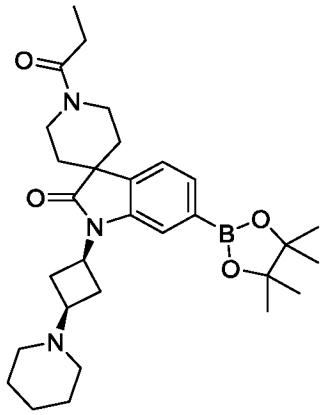
- хлорид карбоновой кислоты, указанный ниже, использовали вместо метилкарбонохлоридата; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 10, использовали вместо 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она:



Циклопропанкарбонилхлорид был использован для получения 1'-(циклопропанкарбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

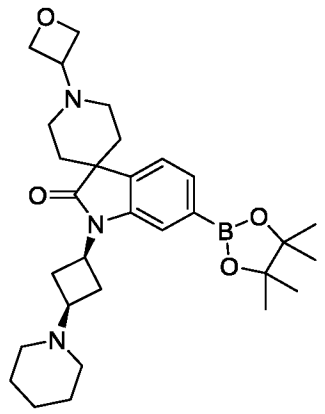


Изобутирилхлорид был использован для получения 1'-изобутирил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



Пропионилхлорид был использован для получения 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-пропионил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

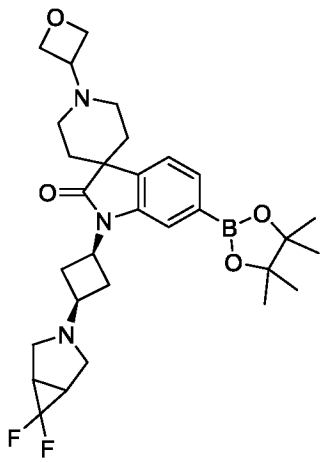
E. Получение 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



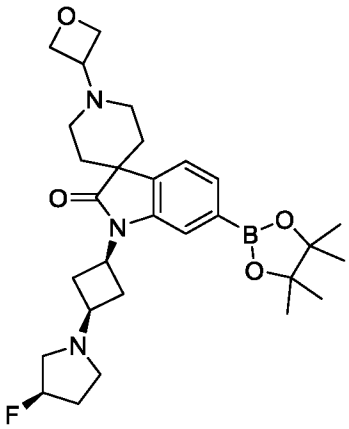
[0626] К суспензии 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (1,50 г, 2,79 ммоль) и 3-оксетанона (0,49 мл, 0,60 г, 8,4 ммоль) в метаноле (28 мл) добавляли хлорид цинка (570 мг, 4,18 ммоль), затем цианоборгидрид натрия (525 мг, 8,36 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали до 40 °C при перемешивании в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOAc, еще раз промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме с получением 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

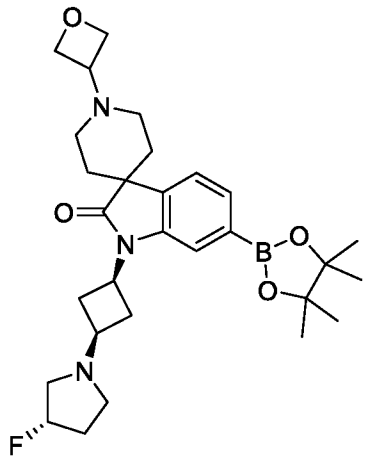
[0627] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедуре 10, были использованы вместо 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.



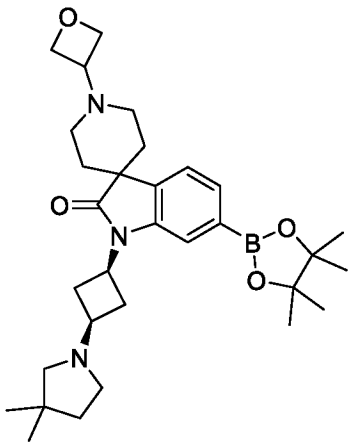
1-((1s,3s)-3-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

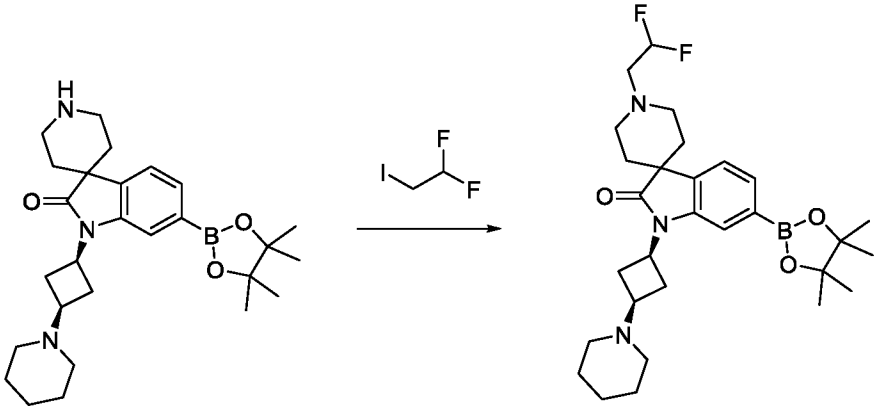


1-((1R,3s)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



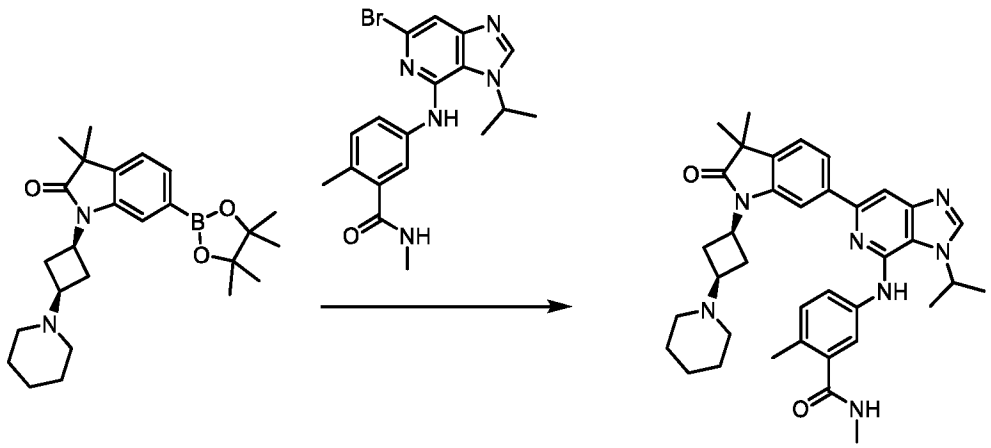
1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

F. Получение 1'-(2,2-дифторэтил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

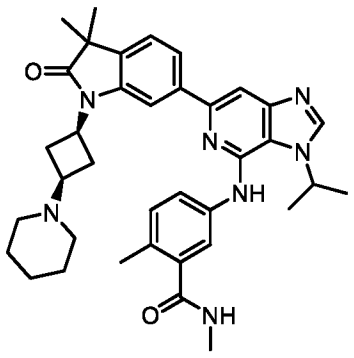


[0628] Смесь 1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (1,00 г, 1,86 ммоль), 1,1-дифтор-2-иодэтана (196 мкл, 2,23 ммоль) и карбоната калия (1,03 г, 7,43 ммоль) в ДМФА (1,3 мл) помещали в запаянную пробирку и перемешивали при 70 °C в течение ночи. После перемешивания в течение ночи реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1'-(2,2-дифторэтил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

Процедура 13: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме I



A. Получение 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (**Пример 1**)

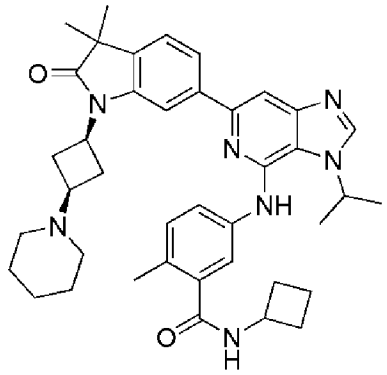
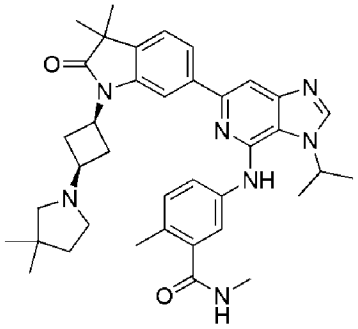


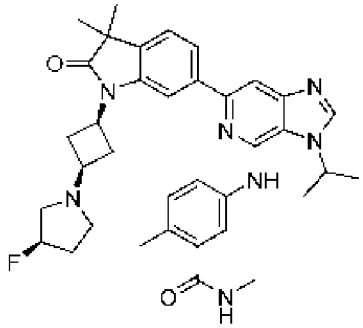
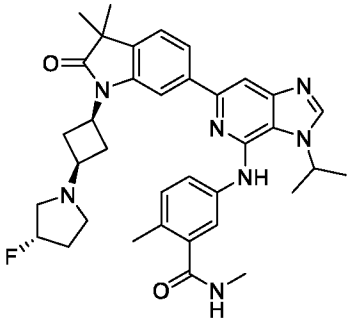
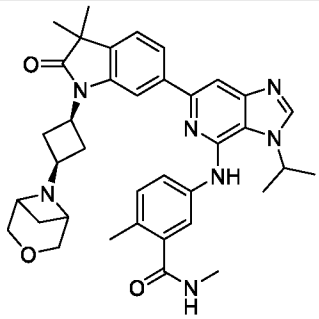
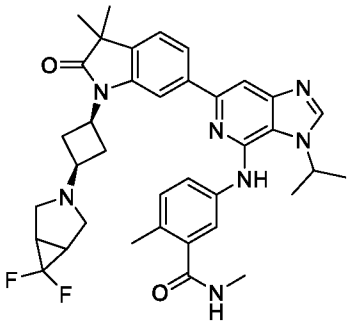
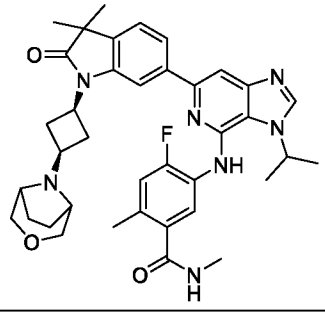
[0629] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-

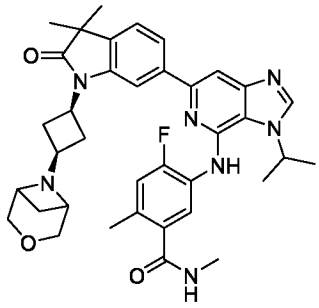
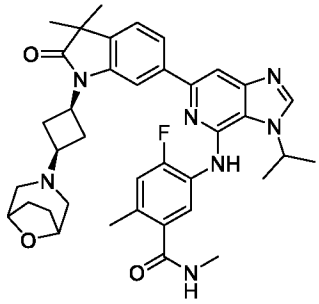
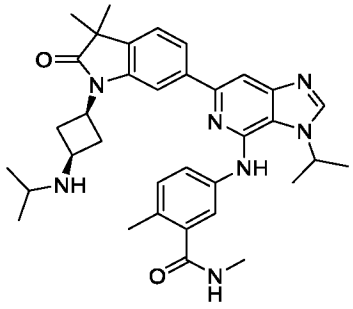
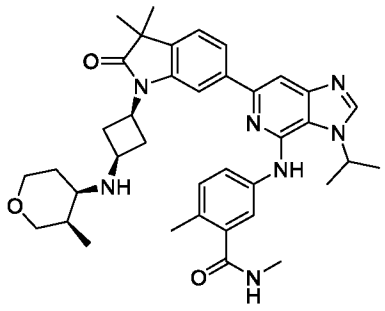
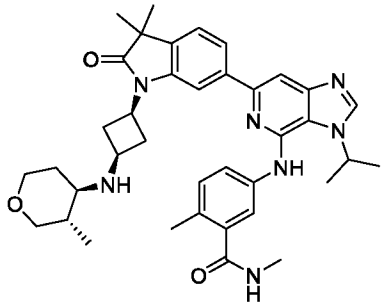
N,2-диметилбензамид (50 мг, 0,12 ммоль), 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (52,75 мг, 0,12 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (10,05 мг, 0,01 ммоль) и карбонат цезия (80,99 мг, 0,25 ммоль) в DME (2 мл)/H2O (1 мл). Смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 125 °C в течение 25 мин. Затем смесь очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 50% MeOH в ДХМ) и хроматографией с обращенной фазой с получением 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

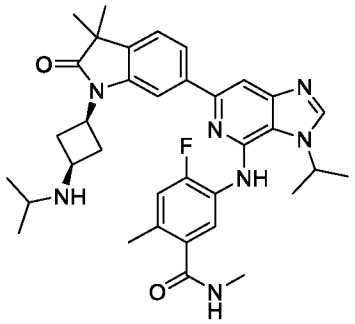
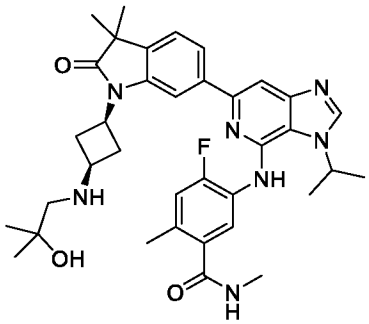
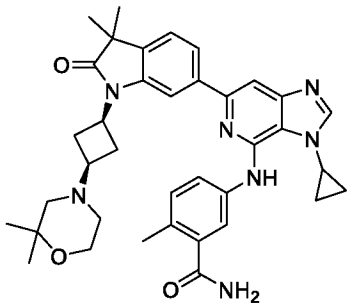
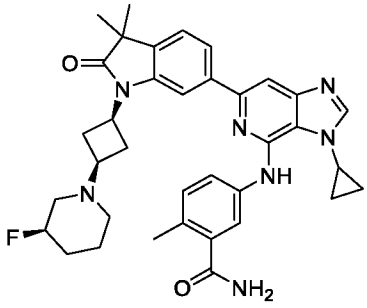
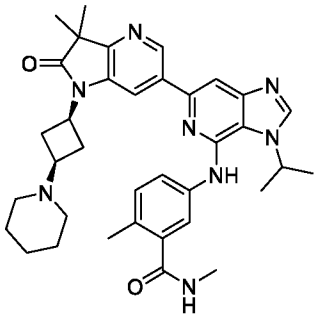
[0630] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

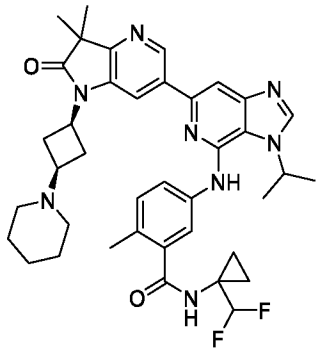
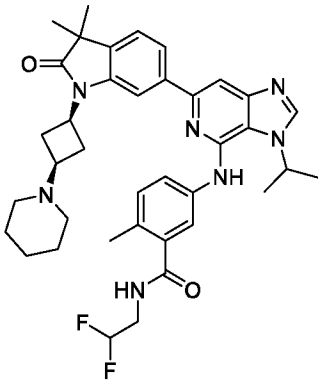
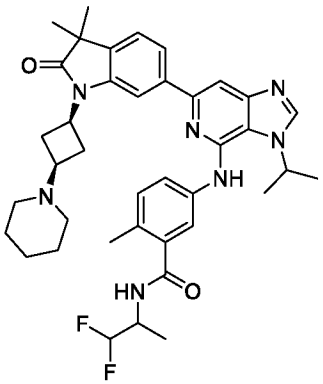
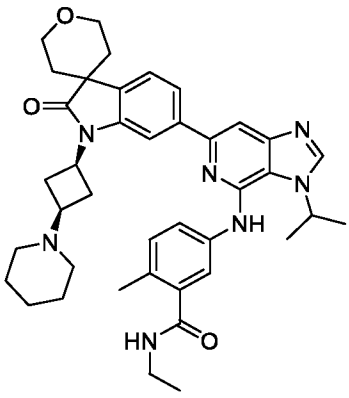
- соединения, перечисленные в Процедурах 3, 4 или 5, использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или
- соединения, перечисленные в Процедурах 6, 7, 8, 9, 11, 12, 34 или 35, использовали вместо 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она:

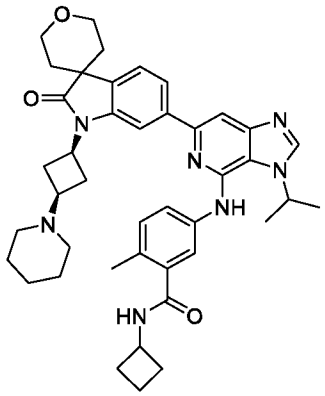
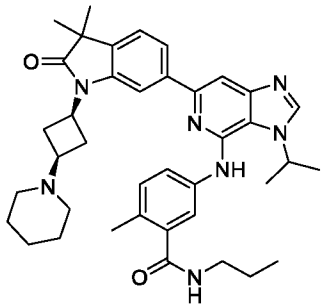
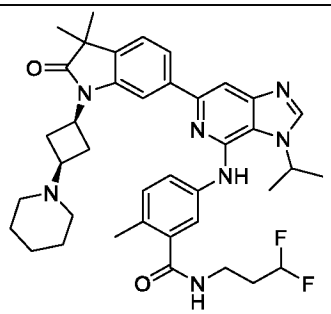
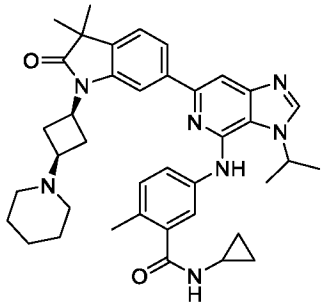
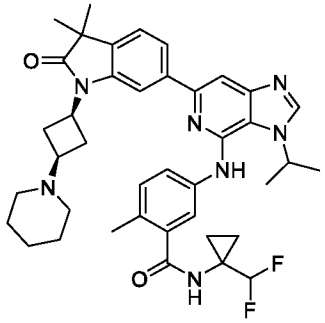
Структура	Пример №
	**2**
	**3**

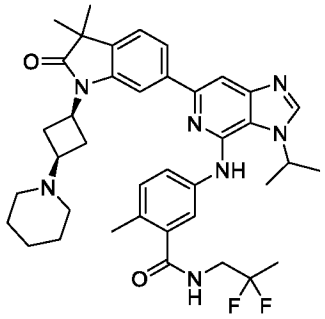
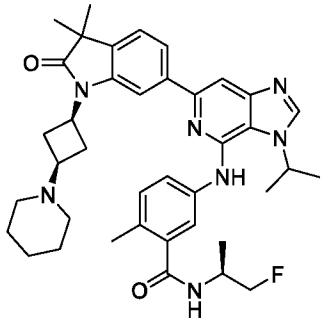
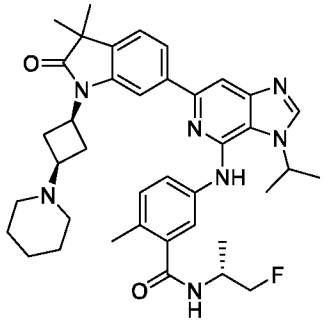
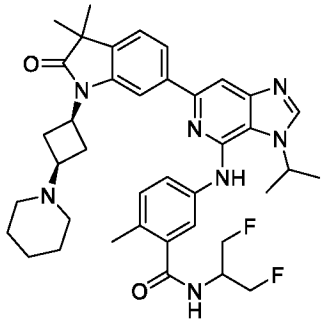
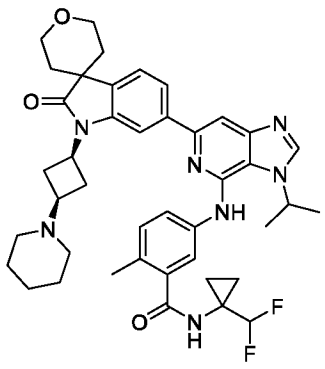
Структура	Пример №
	**4**
	**5**
	**6**
	7
	**8**

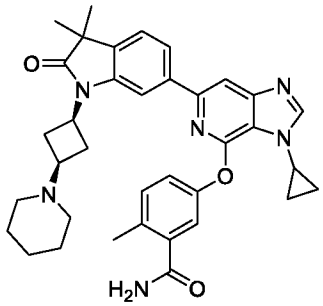
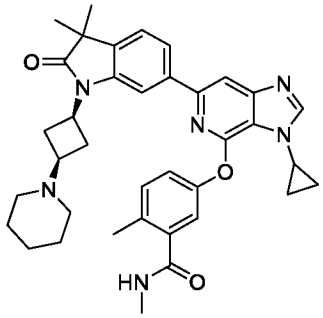
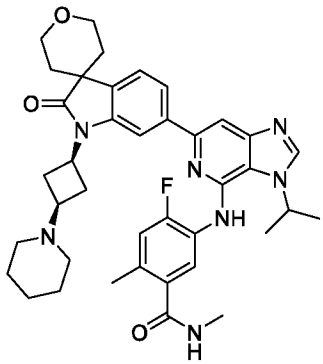
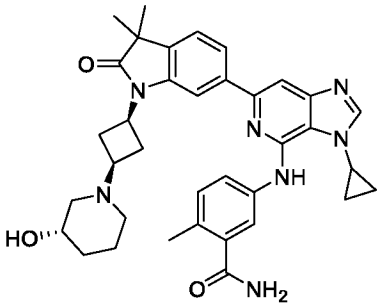
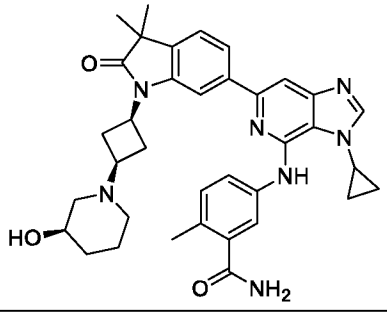
Структура	Пример №
	**9**
	**10**
	**11**
	**12**
	**13**

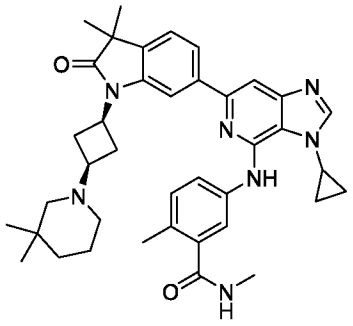
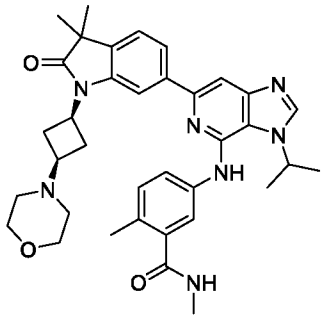
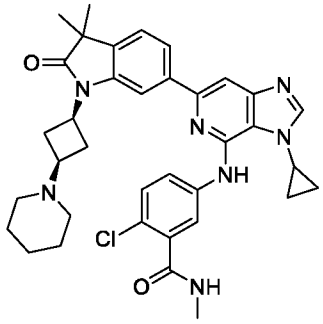
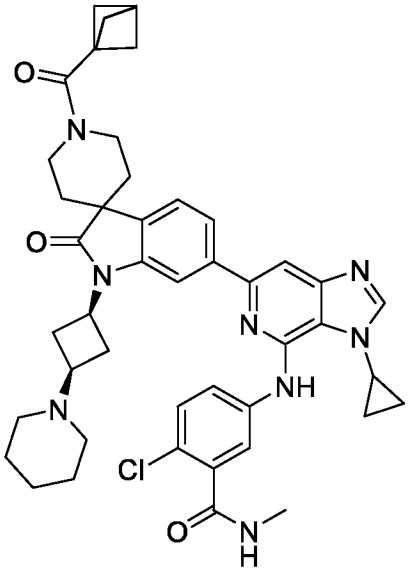
Структура	Пример №
	**14**
	**15**
	**16**
	**17**
	**18**

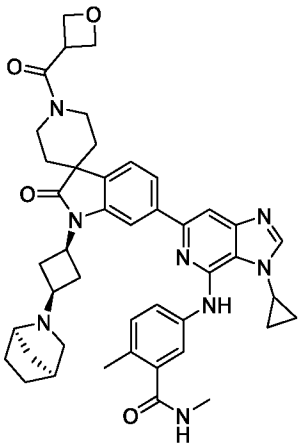
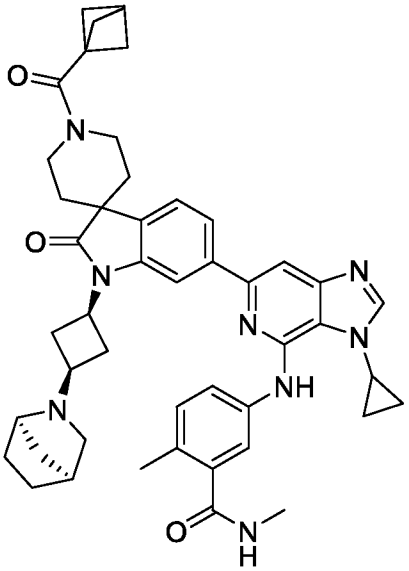
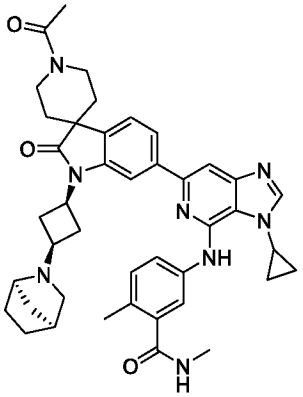
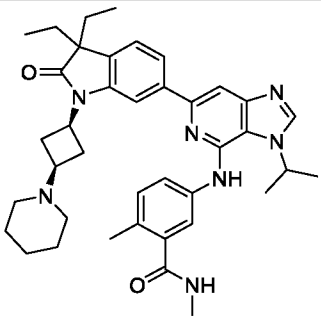
Структура	Пример №
	**19**
	**20**
	**21**
	**22**

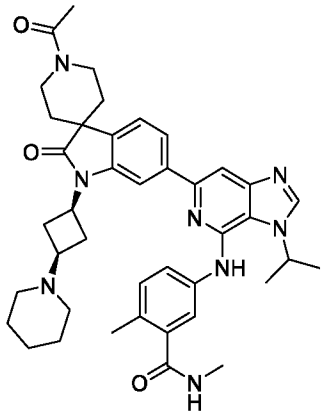
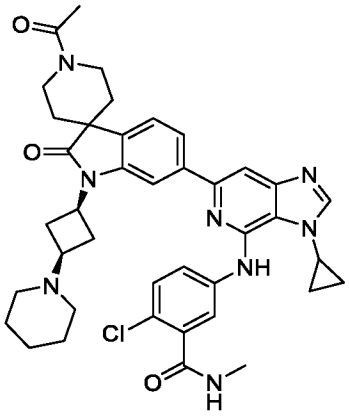
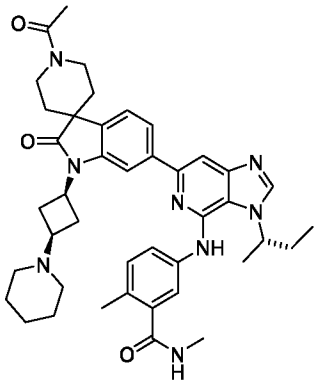
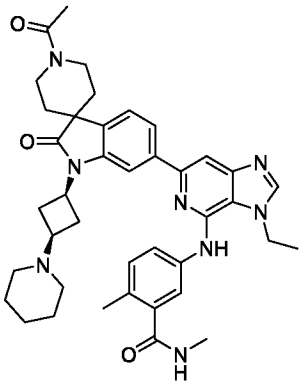
Структура	Пример №
	**23**
	**24**
	**25**
	**26**
	**27**

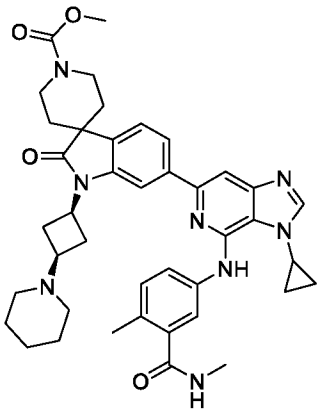
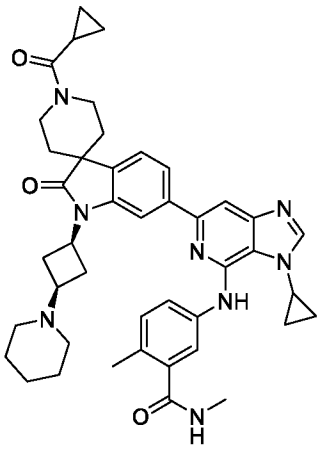
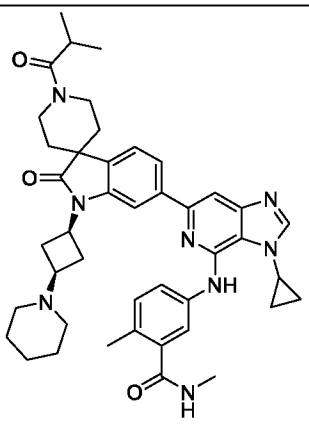
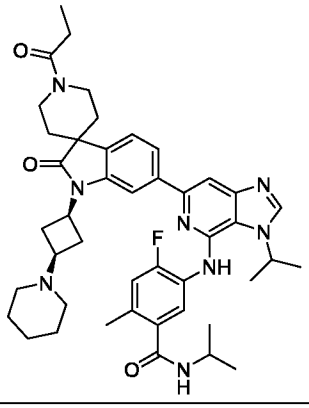
Структура	Пример №
	**28**
	**29**
	**30**
	**31**
	**32**

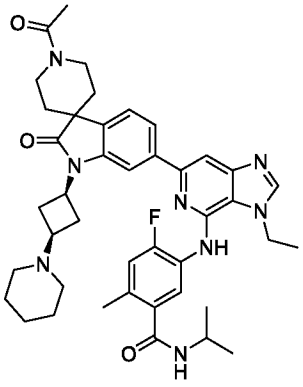
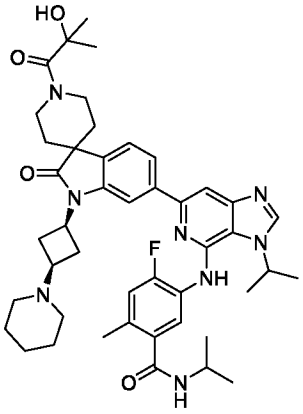
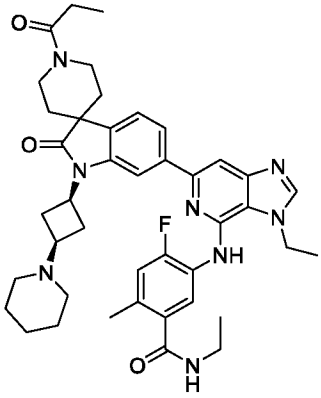
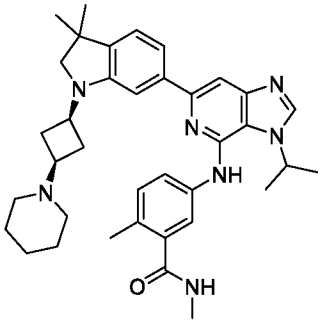
Структура	Пример №
	**33**
	**34**
	**35**
	**36**
	**37**

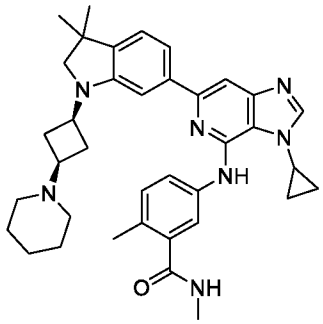
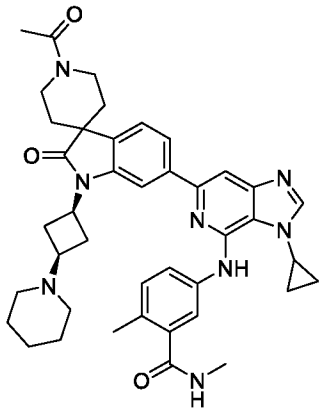
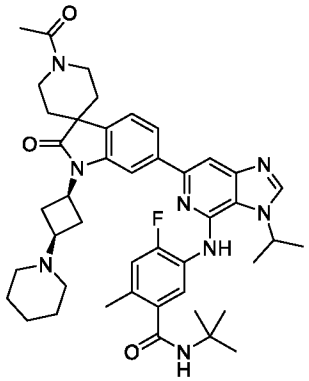
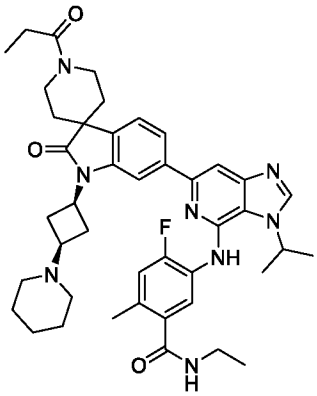
Структура	Пример №
	**38**
	**39**
	**40**
	**41**

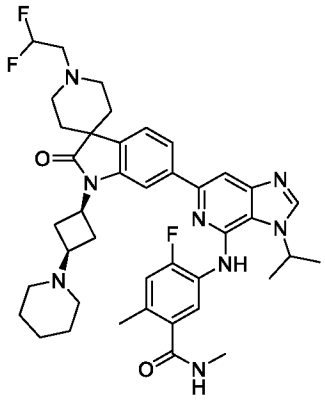
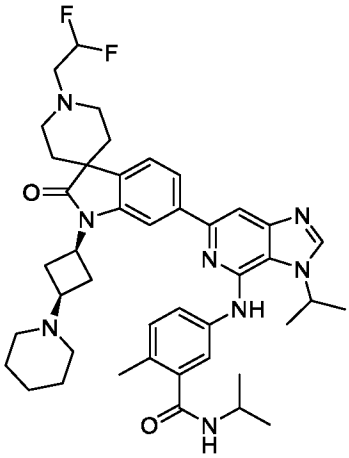
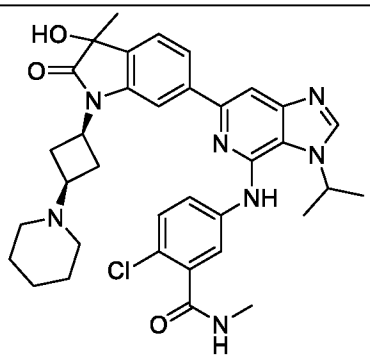
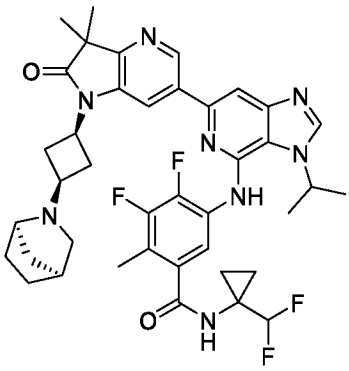
Структура	Пример №
	**42**
	**43**
	**44**
	**45**

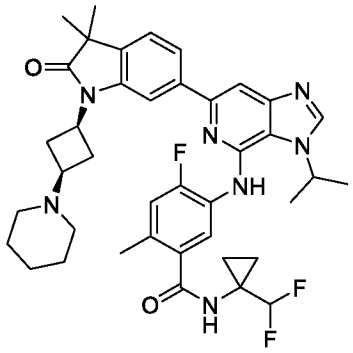
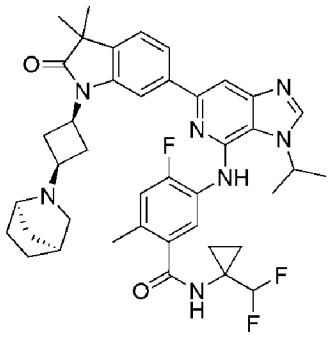
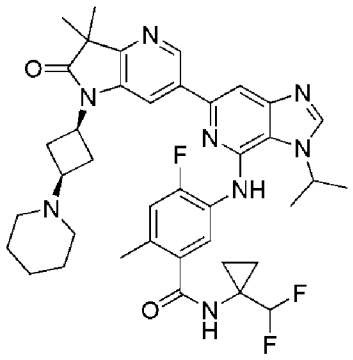
Структура	Пример №
	**46**
	**47**
	**48**
	**49**

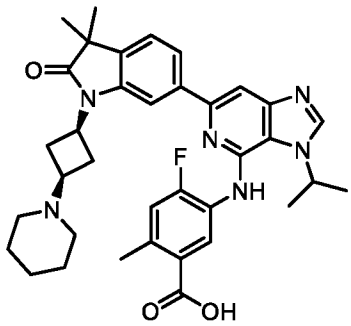
Структура	Пример №
	**50**
	**51**
	**52**
	**53**

Структура	Пример №
	**54**
	**55**
	**56**
	**57**

Структура	Пример №
	**58**
	**58a** Для получения этого соединения смесь диоксана и воды использовали в качестве растворителя вместо смеси DME и воды.
	**59** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3
	**60** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3

Структура	Пример №
	**61** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3
	**62** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3
	**63** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3
	**64** Для получения этого соединения в качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3

Структура	Пример №
	**65**
	**66**
	**67**

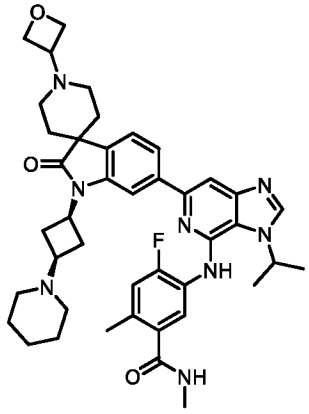


[0631] 5-(((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойная кислота была использована вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида для получения 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты.

B. Получение 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамида (**Пример 244**)

[0632] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N, 2-диметилбензамида.

C. Получение 6-(4-((3-фторпиридин-4-ил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (**Пример 68**)

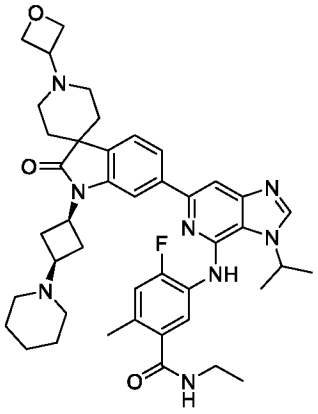
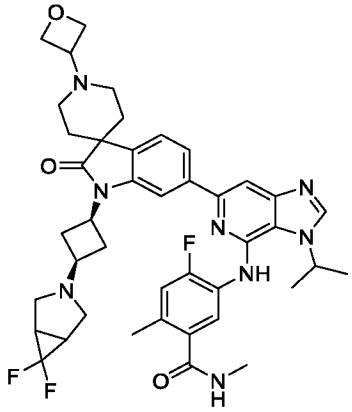


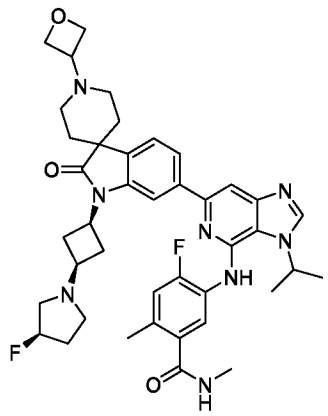
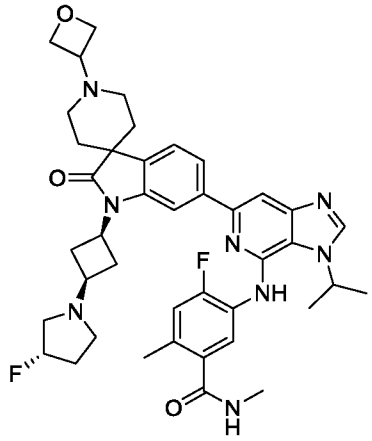
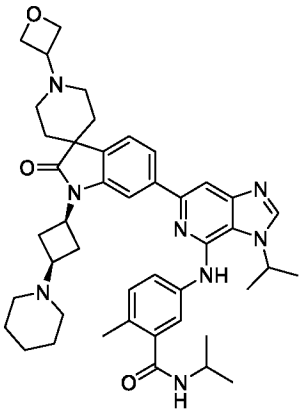
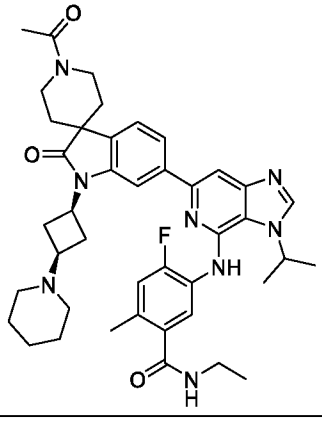
[0633] В сцинтилляционный флакон помещали 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил)-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (78 мг, 0,15 ммоль), 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамид (82 мг, 0,195 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (17 мг, 0,015 ммоль, 0,1 экв.) в DME (0,6 мл) и Na_2CO_3 (0,3 мл, 0,6 ммоль, 4,0 экв., 2,0 M в воде). Смесь продували азотом, герметично закрывали и перемешивали в течение ночи при 100 ° C. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили 1 M K_2CO_3. Смесь экстрагировали ДХМ/MeOH, фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный материал очищали при помощи системы combiflash (колонка с золотом 12 г, от ДХМ до 15% MeOH в ДХМ до от 50% до 100% MeOH), затем проводили ВЭЖХ с обращенной фазой с получением 6-(4-((3-

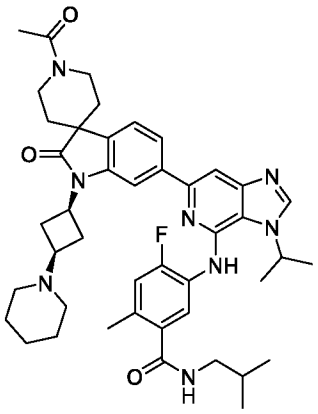
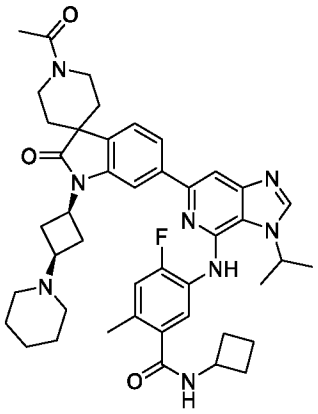
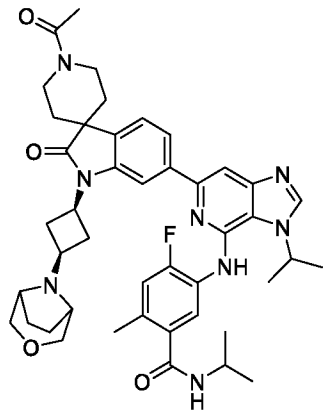
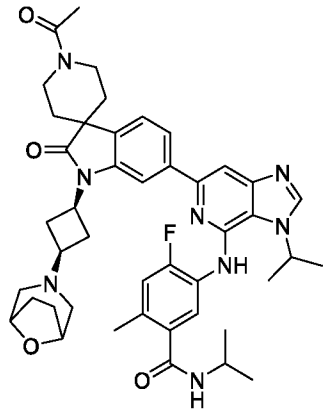
фторпиридин-4-ил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

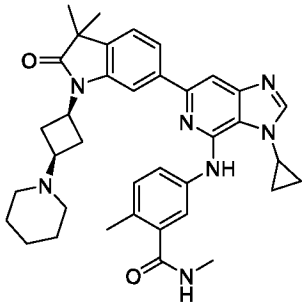
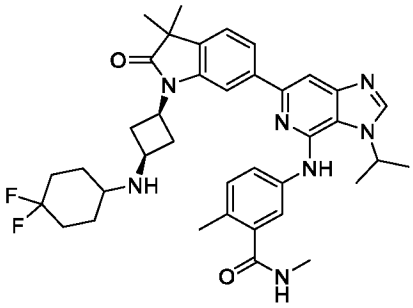
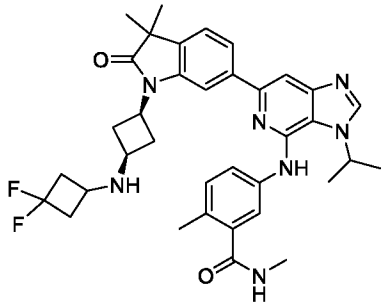
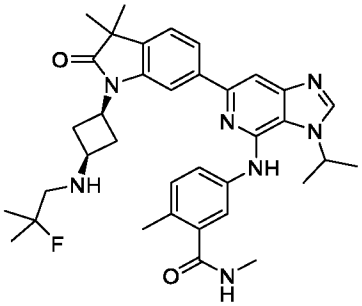
[0634] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

- соединения, перечисленные в Процедурах 3, 4 или 5, использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамида
- соединения, перечисленные в Процедурах 6 или 12, использовали вместо 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она:

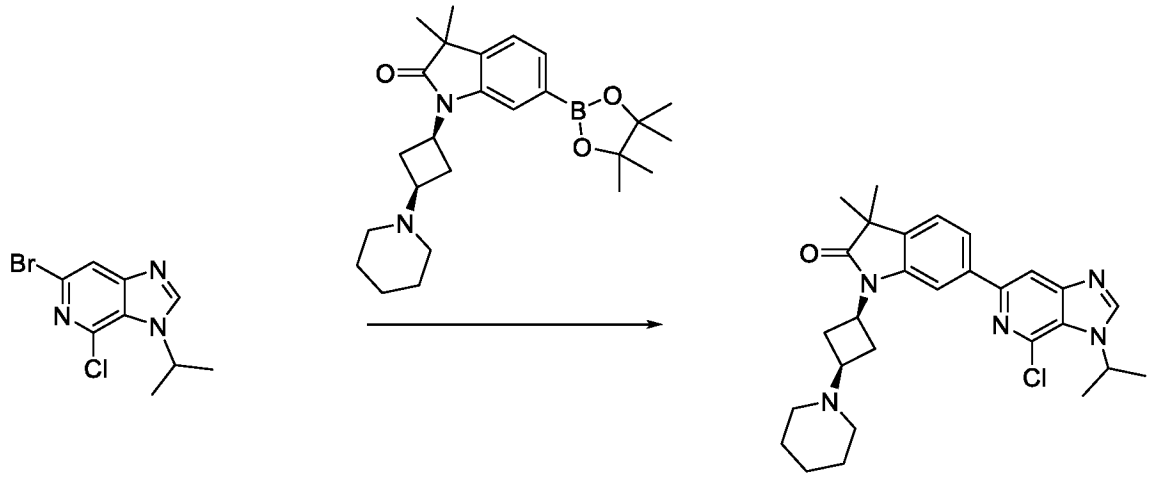
Структура	Пример №
	**69**
	**70**

Структура	Пример №
	**71**
	**72**
	**73**
	**74**

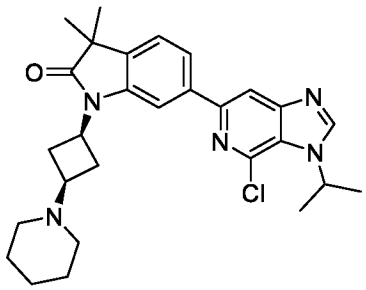
Структура	Пример №
	**75**
	**76**
	77
	**78**

Структура	Пример №
	**79**
	**80** Для получения этого соединения использовали смесь DMAc и воды в качестве растворителя и K_3PO_4 в качестве основания вместо смеси DME и воды и Na_2CO_3, соответственно.
	**81** Для получения этого соединения использовали смесь DMAc и воды в качестве растворителя и K_3PO_4 в качестве основания вместо смеси DME и воды и Na_2CO_3, соответственно.
	**82** Для получения этого соединения использовали смесь DMAc и воды в качестве растворителя и K_3PO_4 в качестве основания вместо смеси DME и воды и Na_2CO_3, соответственно.

Процедура 14: Получение соединений формулы (14) согласно реакционной схеме II



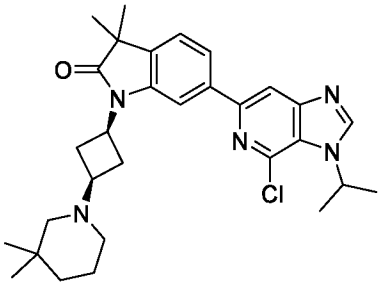
A. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она



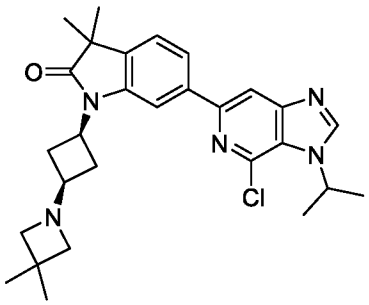
[0635] К раствору 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (1,0 г, 0,305 ммоль) в DME (100 мл) добавляли 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин (0,97 г, 3,53 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (55 мг, 0,047 ммоль) и 2M Na_2CO_3 (1,77 мл, 3,53 ммоль). Полученную смесь дегазировали, пропуская через нее газообразный аргон в течение 3 мин, а затем реакционный сосуд герметично закрывали. После нагревания при 90 °C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали, затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH 50%) с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

[0636] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

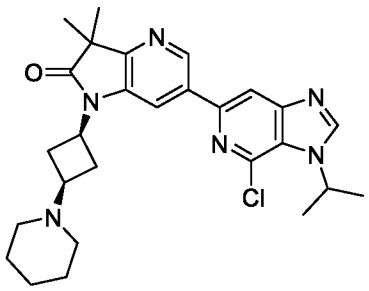
- соединения, перечисленные в Процедуре 1, использовали вместо 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина; и/или
- соединения, перечисленные в Процедурах 6, 7, 9, 11 или 36, использовали вместо 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она; и/или
- Cs_2CO_3 использовали в качестве основания для соединений, указанных ниже:



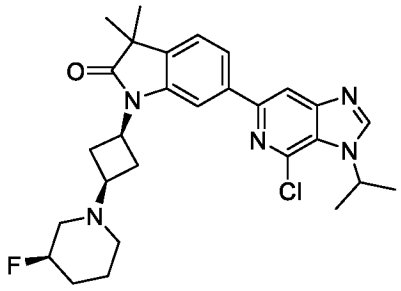
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он



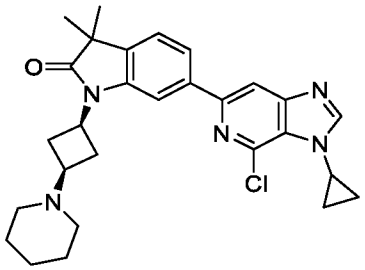
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилазетидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он



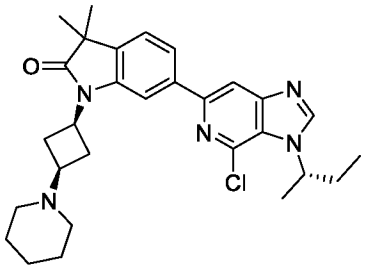
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



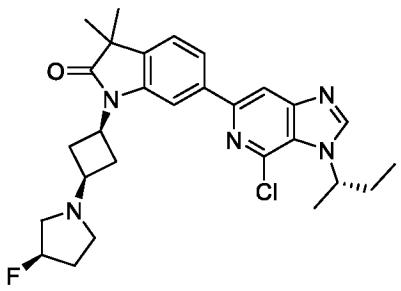
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он



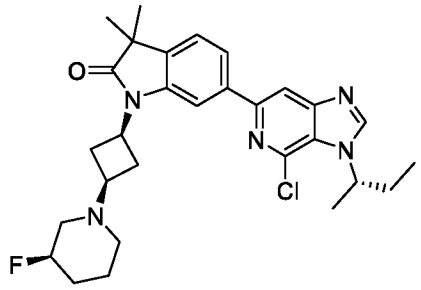
2M Cs_2CO_3 использовали в качестве основания вместо 2M Na_2CO_3 для получения 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она



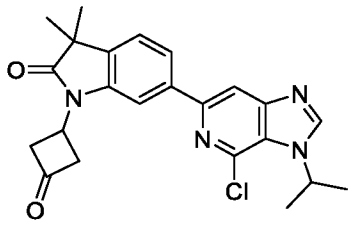
2M Cs_2CO_3 использовали в качестве основания вместо 2M Na_2CO_3 для получения 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3R)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она



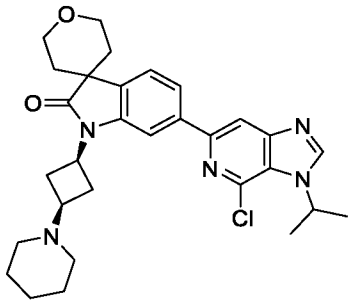
6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он



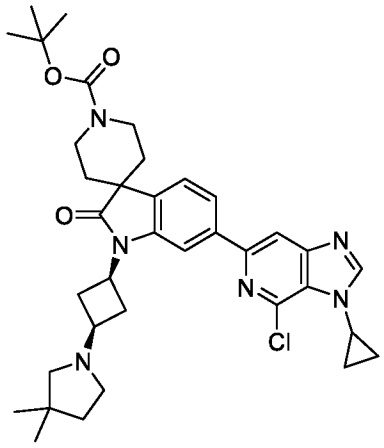
6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он



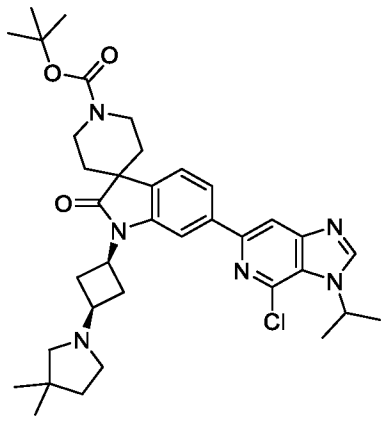
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он



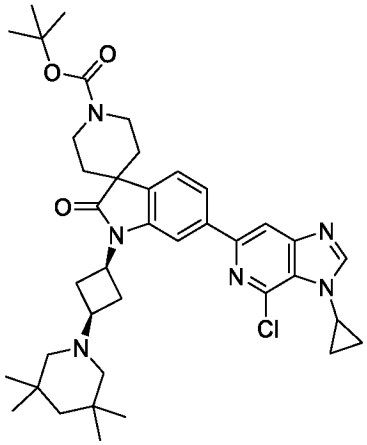
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-он



трет-бутил 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

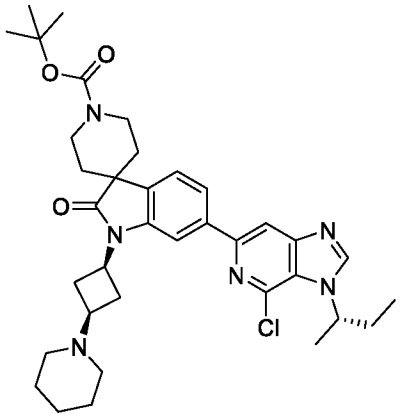


трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

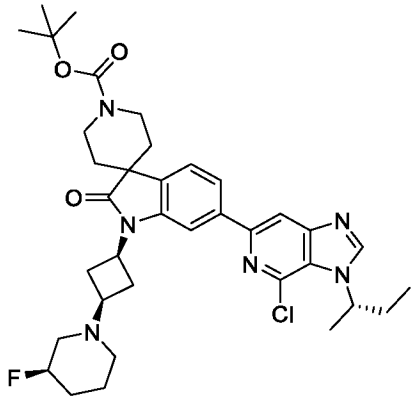


трет-бутил 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-

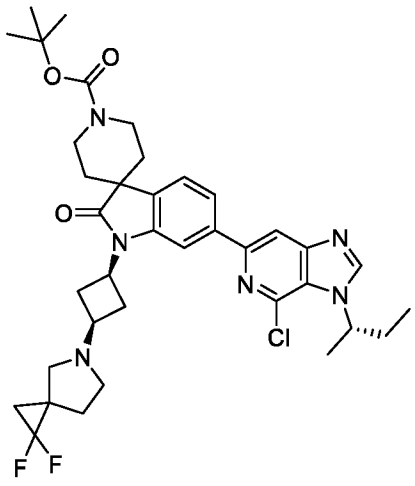
3-(3,3,5,5-тетраметилпиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



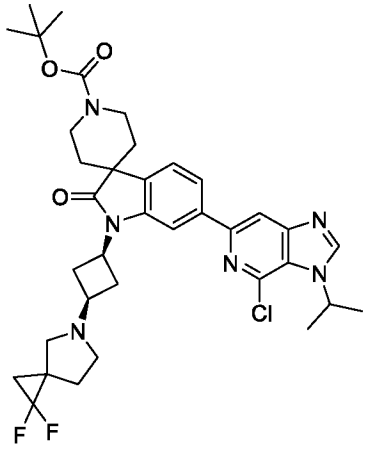
трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3R)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



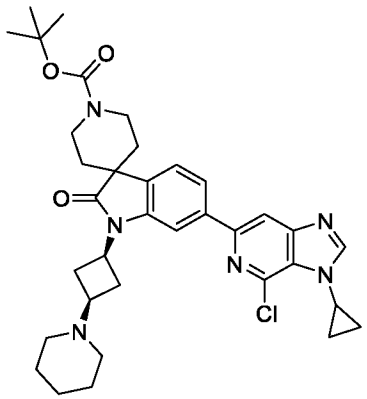
трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



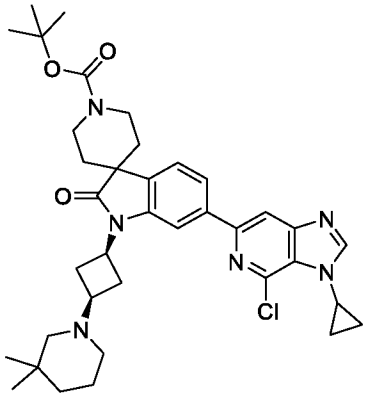
трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3R)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



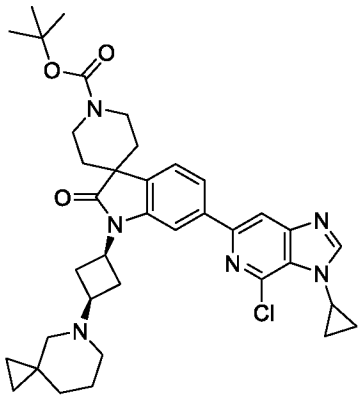
трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



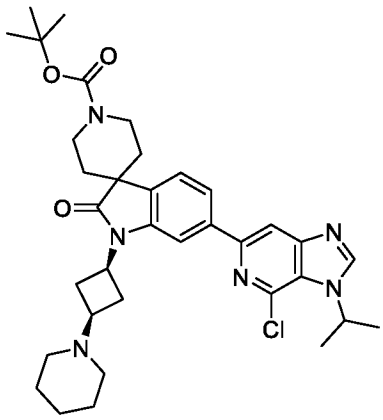
трет-бутил 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



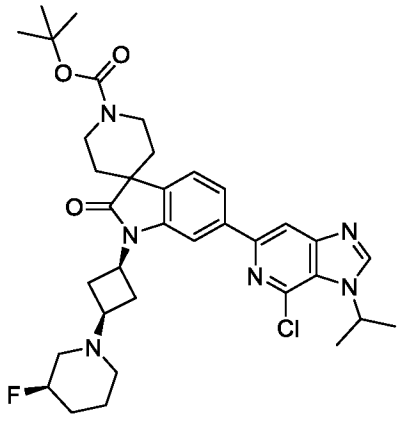
трет-бутил 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



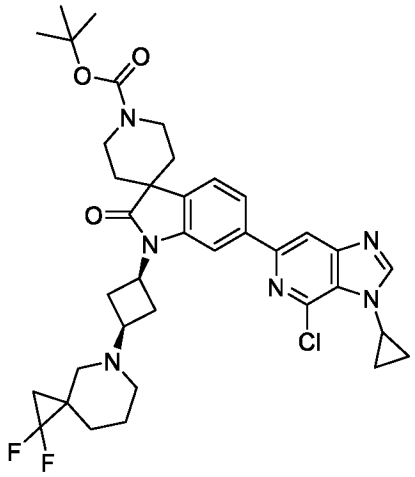
трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



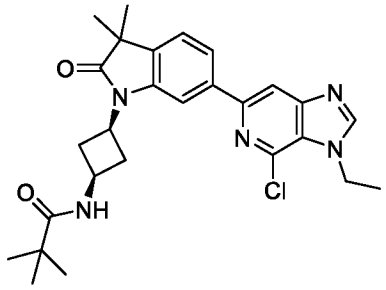
2M Cs_2CO_3 использовали в качестве основания вместо 2M Na_2CO_3 для получения трет-бутила 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



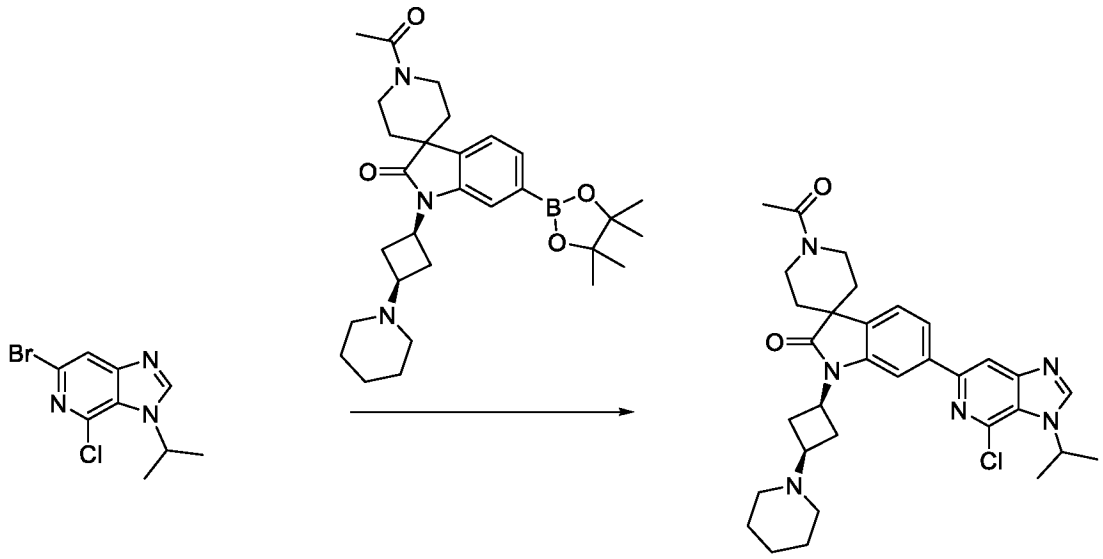
трет-бутил 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



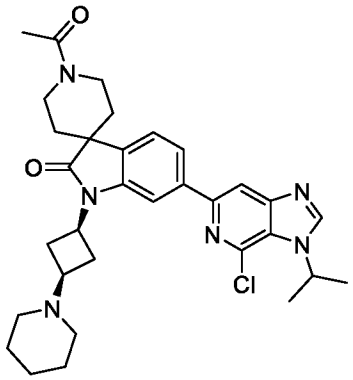
N-((1s,3s)-3-(3,3-диметил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)циклобутил)пиваламид (синтез описан в Процедуре 36) и 6-бром-4-хлор-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин использовали вместо 3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-

2-она и 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина, соответственно, для получения N-((1s,3s)-3-(6-(4-хлор-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)циклобутил)пиваламида

Процедура 15: Получение соединений формулы (14) согласно реакционной схеме II



A. Получение 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

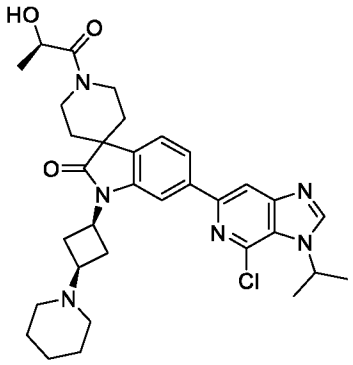


[0637] В круглодонную колбу помещали 1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (0,8 г, 1,6 ммоль), 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин (866 мг, 3,2 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (91 мг, 0,08 ммоль) и карбонат цезия (668 мг, 6,3 ммоль). К этой смеси добавляли DME (10 мл) и воду (3 мл), и полученную смесь нагревали до 120 °C в течение 1 часа в атмосфере азота. Затем его разбавляли EtOAc и водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при

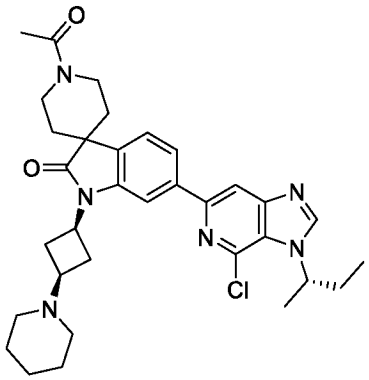
пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (0-10% ДХМ/MeOH) с получением 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

[0638] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

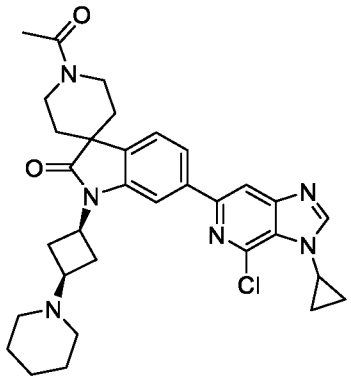
- соединения, перечисленные в Процедуре 1, использовали вместо 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина; и/или
- соединения, перечисленные в Процедурах 11, 12 или 36, использовали вместо 1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она:



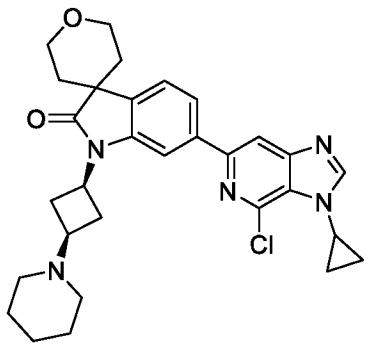
6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-((R)-2-гидроксипропаноил)-1-((1s,3S)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



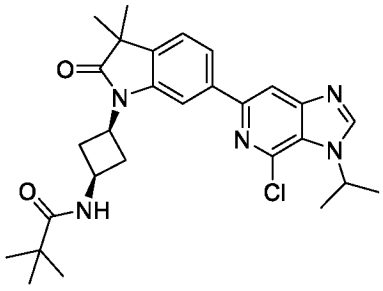
1'-ацетил-6-(3-((S)-втор-бутил)-4-хлор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3R)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



В качестве основания использовали Na_2CO_3 вместо Cs_2CO_3 для получения 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

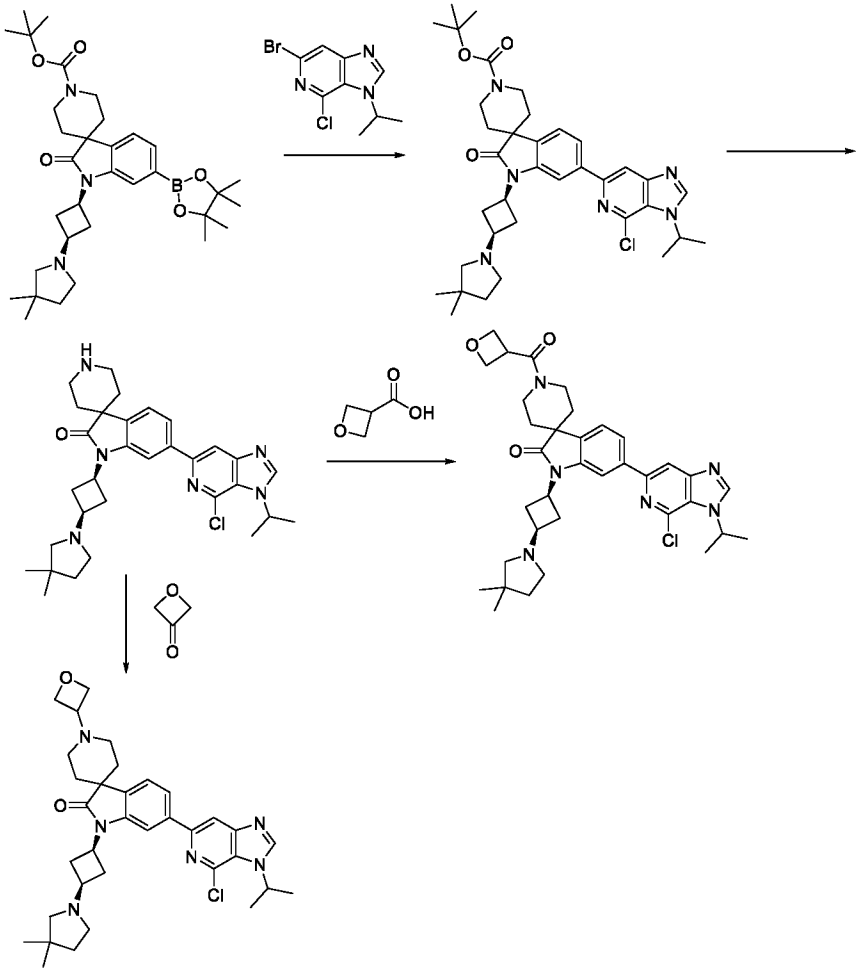


6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[индолин-3,4'-пиран]-2-он

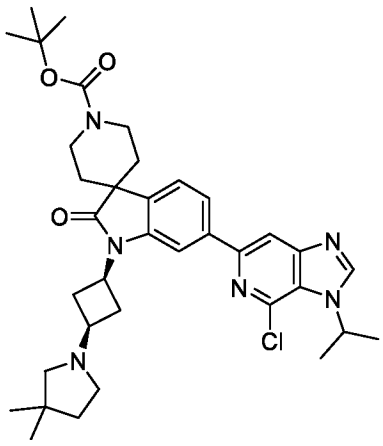


N-((1s,3s)-3-(6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)циклобутил)пиваламид

Процедура 16: Получение соединений формулы (I-B) согласно реакционным схемам II и IV

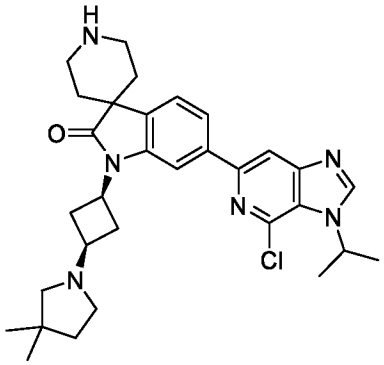


A. Получение трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



[0639] В колбу загружали трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (1,0 г, 1,7 ммоль), 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин (0,9 г, 3,4 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (0,2 г, 0,17 ммоль) и карбонат цезия (2,0 г, 6,8 ммоль). Добавляли DME (10 мл) и воду (3 мл), и реакционную смесь нагревали до 120 °C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией (от 100% ДХМ до 10% MeOH/ДХМ) с получением трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

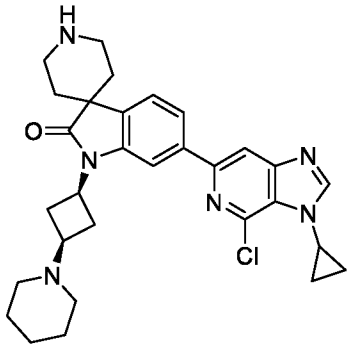
B. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]2-она



[0640] К суспензии трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (550 мг, 0,85 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

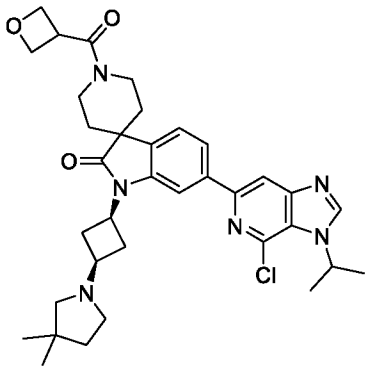
[0641] Следующие ниже соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедуре 14, были использованы вместо трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-

(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:



6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

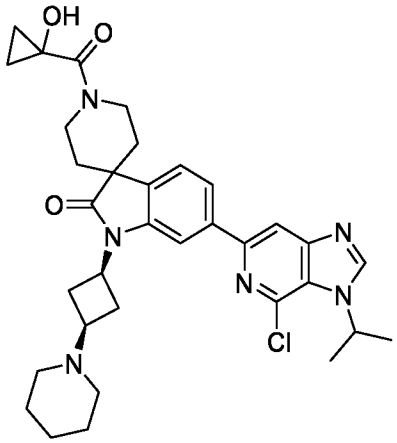
C. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-карбонил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



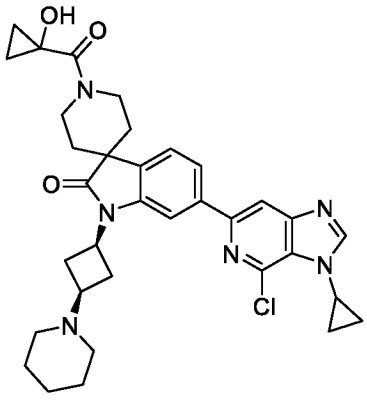
[0642] В колбу помещали 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин)-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (82 мг, 0,14 ммоль), оксетан-3-карбоновую кислоту (17 мг, 0,17 ммоль) и DIPEA (0,70 мл, 0,12 ммоль) в ДМФА (1 мл). К этой смеси добавляли HATU (80 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-карбонил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

[0643] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением:

- соединения, перечисленные в Процедуре 1, использовали вместо 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 10, использовали вместо трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата; и/или
- указанные ниже карбоновые кислоты были использованы вместо оксетан-3-карбоновой кислоты:

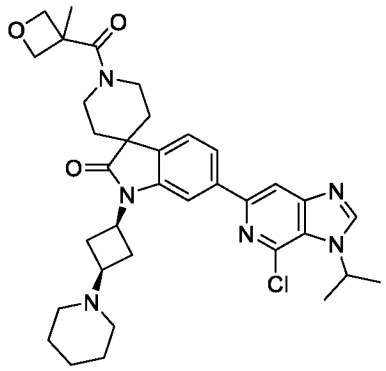


1-гидроксициклопропан-1-карбоновая кислота была использована для получения 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

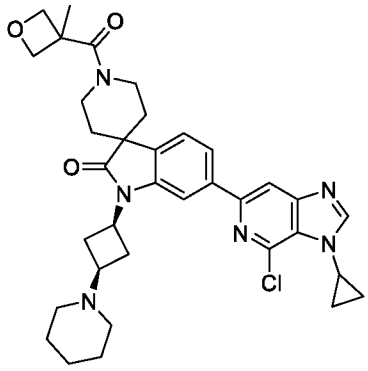


1-гидроксициклопропан-1-карбоновая кислота была использована для получения 6-(4-

хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(1-гидроксициклопропан-1-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

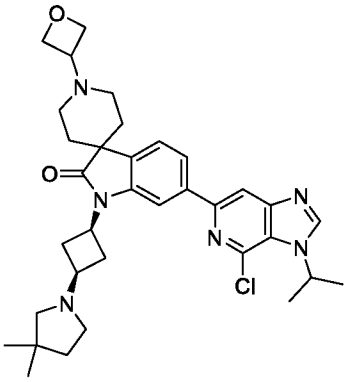


3-метилоксетан-3-карбоновая кислота была использована для получения 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(3-метилоксетан-3-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



3-метилоксетан-3-карбоновая кислота была использована для получения 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(3-метилоксетан-3-карбонил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

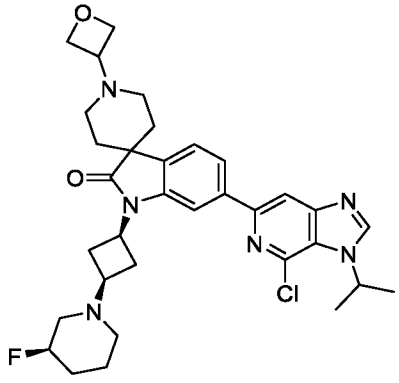
D. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



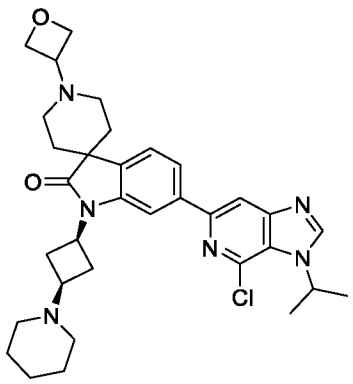
[0644] В колбу, загруженную 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин)-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-оном (460 мг, 0,84 ммоль) и 3-оксетаноном (182 мг, 2,5 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли хлорид цинка (172 мг, 1,3 ммоль), а затем цианоборгидрид натрия (159 мг, 2,5 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали до 40 °C, перемешивали в течение 2 часов, охлаждали и затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

[0645] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

- соединения, перечисленные в Процедуре 9, использовали вместо трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:

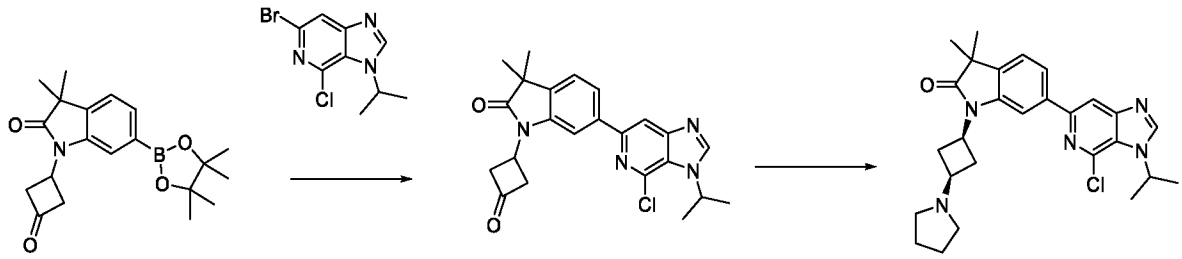


6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

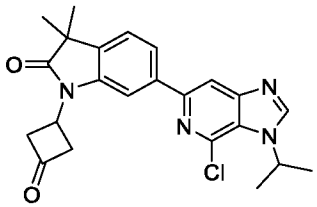


6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он

Процедура 17: Получение соединений формулы (22) согласно реакционной схеме V



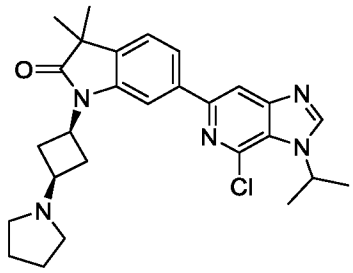
A. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.



[0646] К раствору 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (2 г, 7,29 ммоль) в DME (30 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (589 мг, 0,51 ммоль), 2M Na_2CO_3 (18,2 мл, 36 ммоль) и 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (3,1 г, 8,74 ммоль). Полученную суспензию

дегазировали, барботируя газообразным аргоном (2 мин), герметично закрывали, затем нагревали до 90 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc) с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.

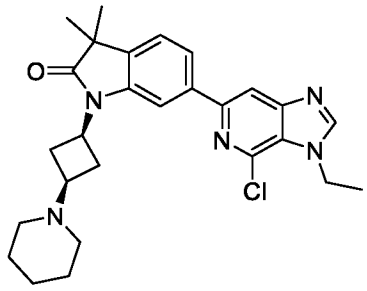
B. Получение 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пирролидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она



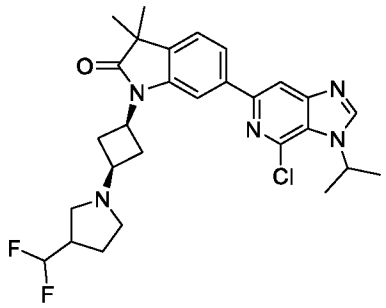
[0647] К перемешиваемому раствору 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она (200 мг, 0,47 ммоль) в DCE (5 мл) добавляли пирролидин (67 мг, 0,95 ммоль), $Na(OAc)_3BH$ (150 мг, 0,79 ммоль) и AcOH (0,081 мл, 1,42 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, затем концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc) с получением 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пирролидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

[0648] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

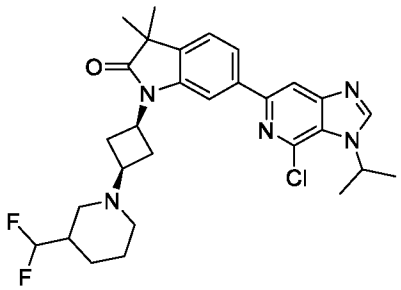
- указанные ниже амины использовали вместо пирролидина; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 1, использовали вместо 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина:



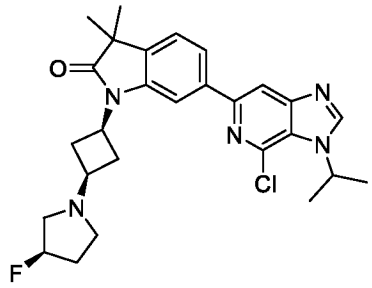
Пиперидин был использован для получения 6-(4-хлор-3-этил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она



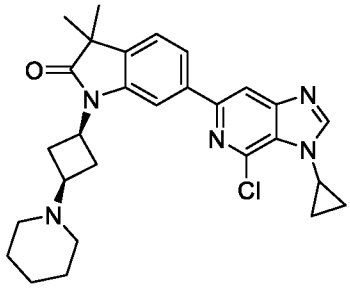
3-(дифторметил)пирролидин использовали для получения 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-она



3-(дифторметил)пиперидин использовали для получения 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-она

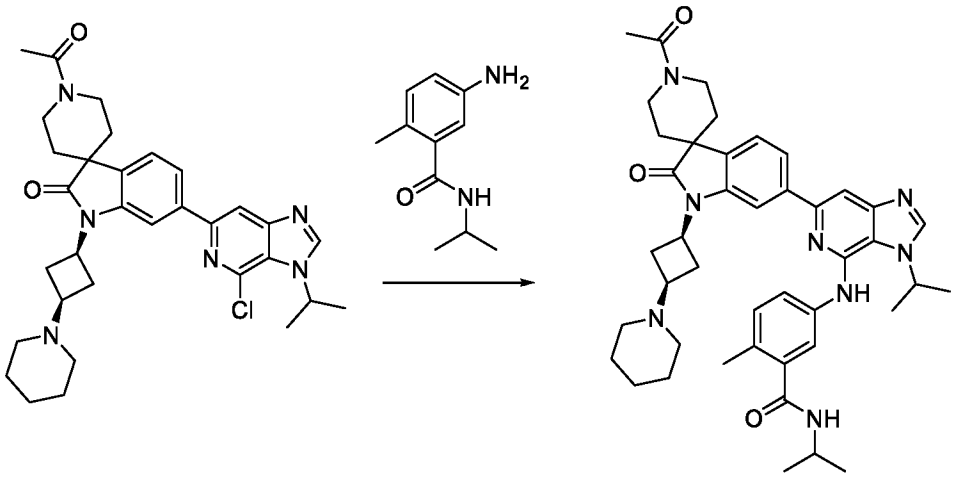


(R)-3-фторпирролидин использовали для получения 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-она

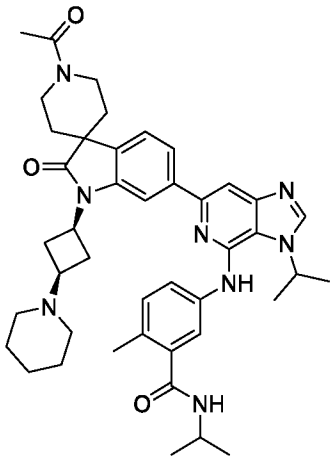


Пиперидин был использован для получения 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она

Процедура 18: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме II



A. Получение 5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамида (**Пример 83**)

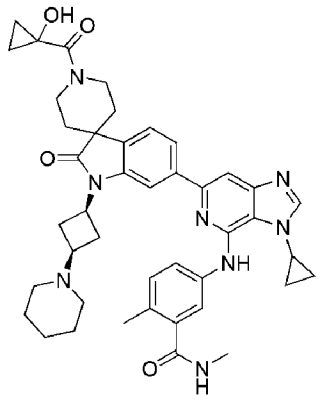
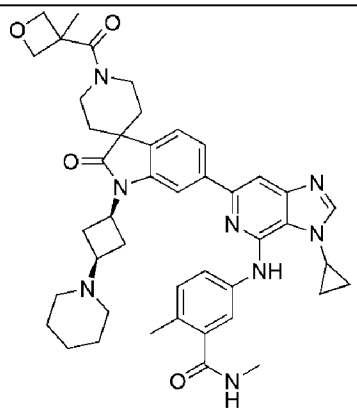
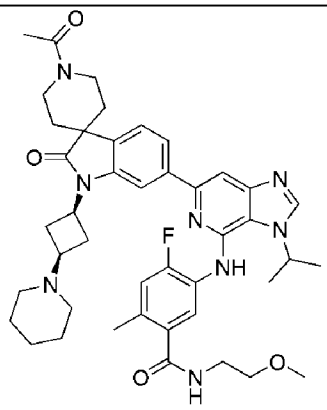
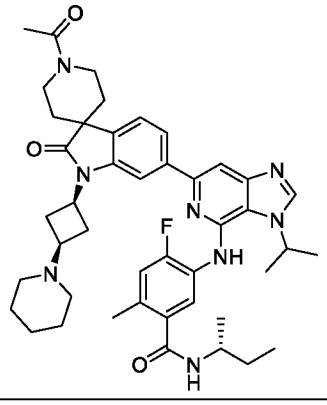


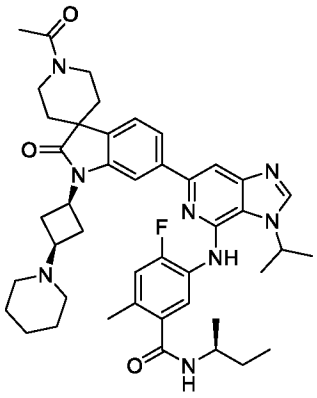
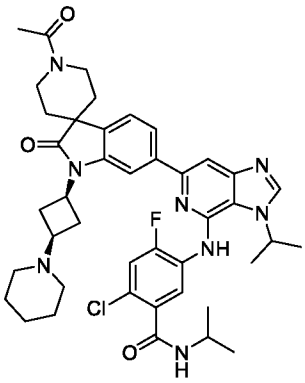
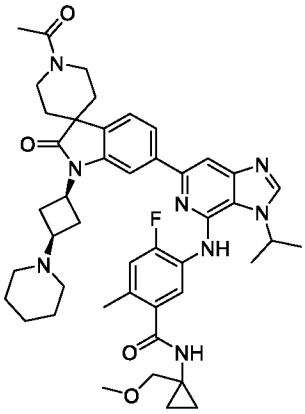
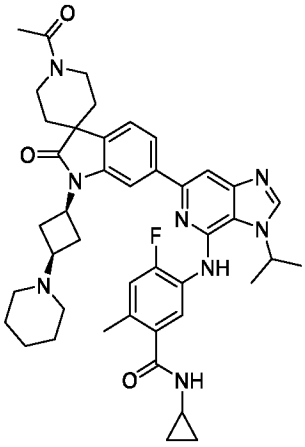
[0649] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения объемом 40 мл помещали 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (880 мг, 1,53 ммоль), 5-амино-N-изопропил-2-метилбензамид (588,33 мг, 3,06 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (98,08 мг, 0,11 ммоль), ксанфос (110,25 мг, 0,21 ммоль) и Cs_2CO_3 (1995,15 мг, 6,12 ммоль) в диоксане (6 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком и дегазировали в течение 15 секунд, помещали в микроволновый реактор и нагревали при 150 °C в течение 1 часа. Затем смесь очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 80% MeOH в ДХМ) с последующей хроматографией с обращенной фазой с получением 5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамида.

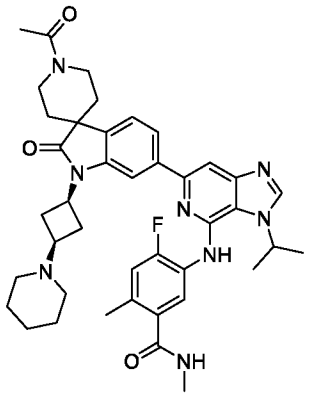
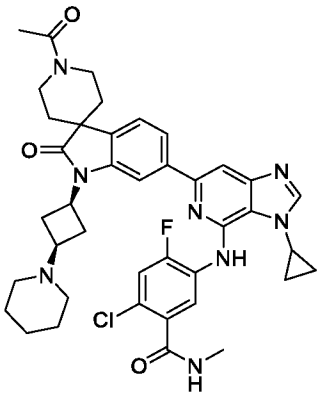
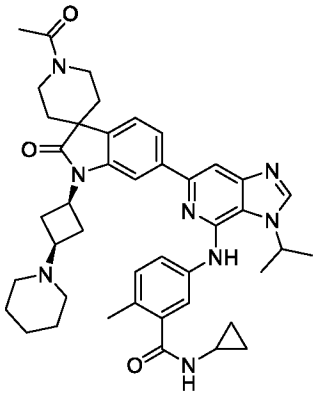
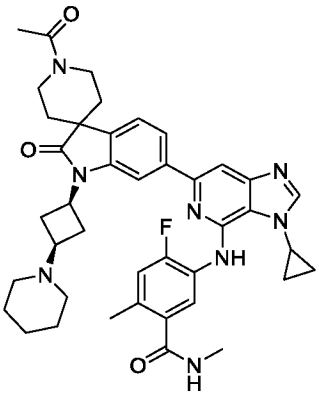
[0650] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

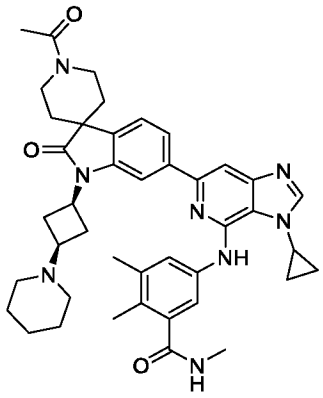
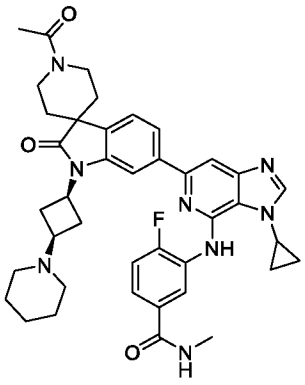
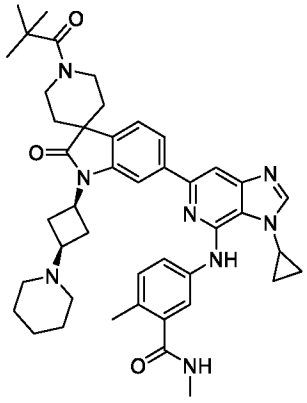
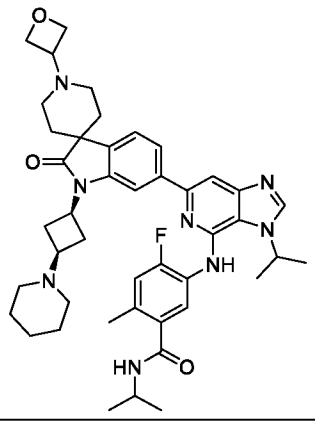
- соединения, перечисленные в Процедурах 14, 15, 16, 17 или 37, использовали вместо 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она; и/или
- необязательно замещенные бензамиды, доступные коммерчески, такие как 5-амино-N,2-диметилбензамид, 5-амино-4-фтор-N,2-диметилбензамид, 5-амино-2-хлор-N-метилбензамид и 5-амино-2-хлор-N-изопропилбензамид, или могут быть получены способами, известными в данной области, например, соединения, перечисленные в Процедуре 27, были использованы вместо 5-амино-N-изопропил-

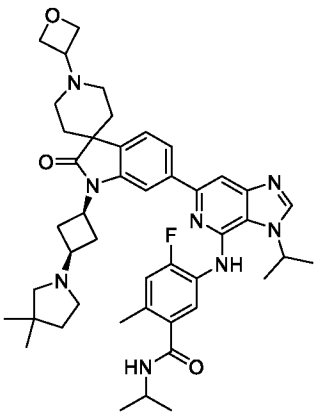
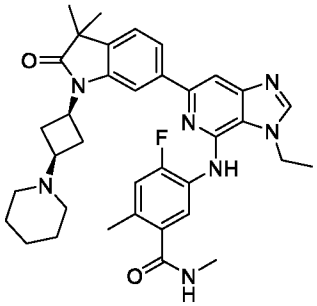
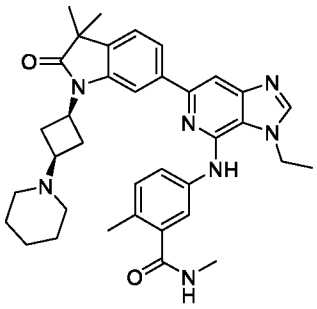
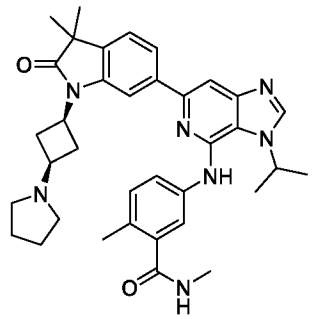
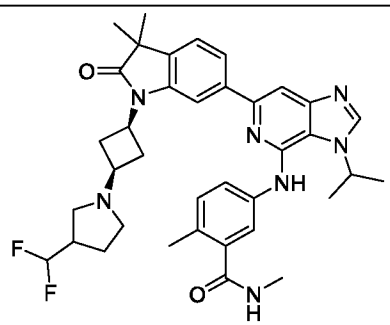
2-метилбензамида:

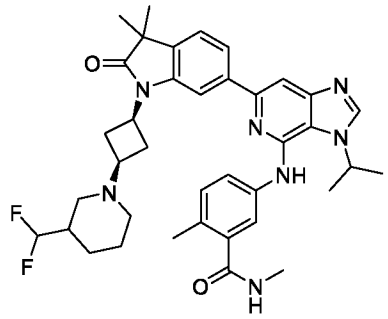
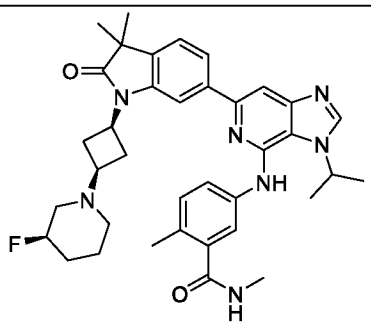
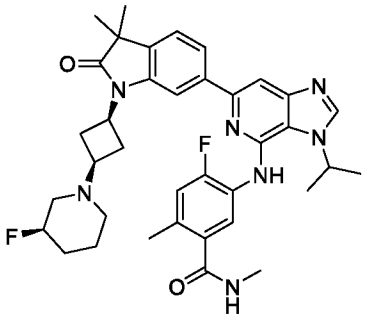
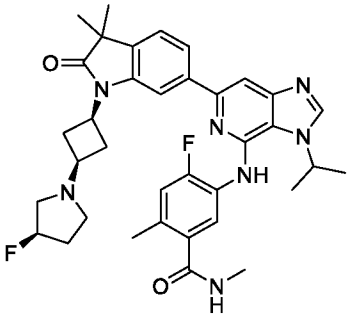
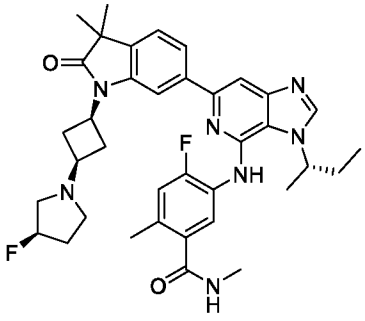
Структура	Пример №
	**84**
	**85**
	**86**
	**87**

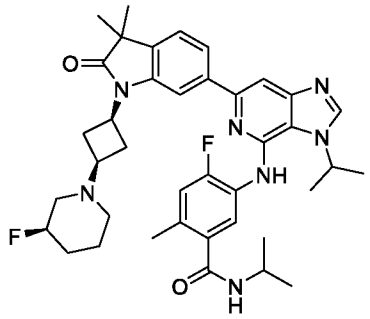
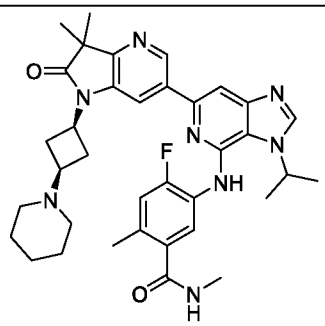
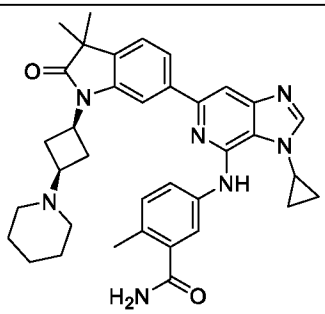
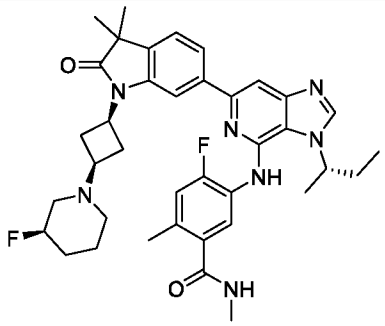
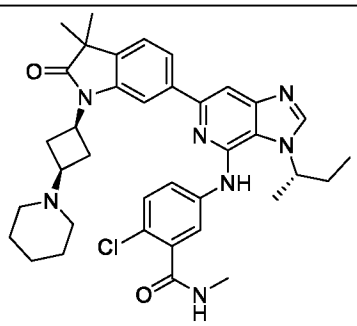
Структура	Пример №
	**88**
	**89**
	**90**
	**91**

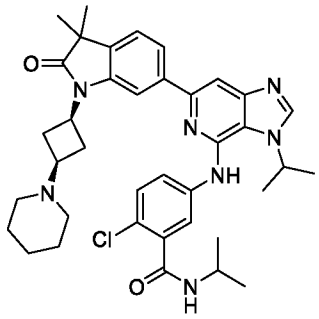
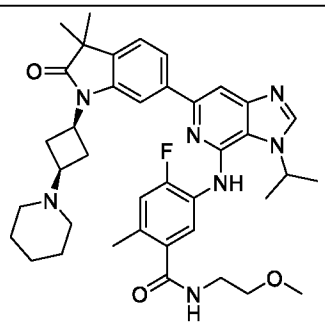
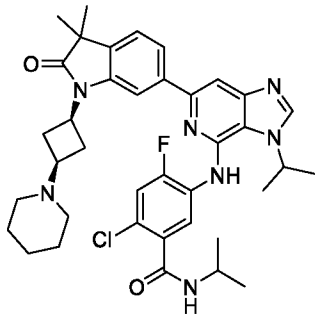
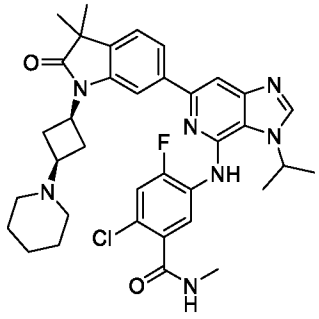
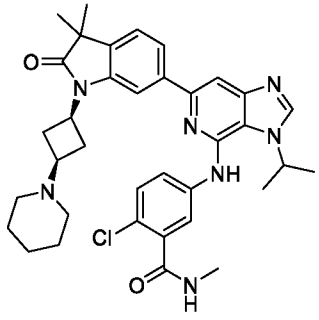
Структура	Пример №
	**92**
	**93**
	**94**
	**95**

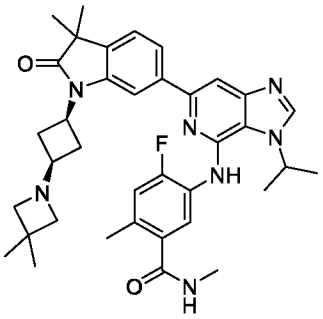
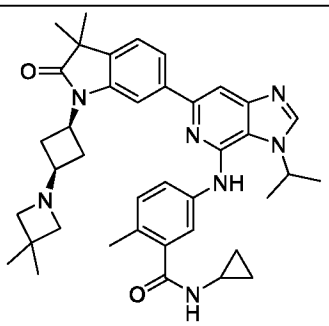
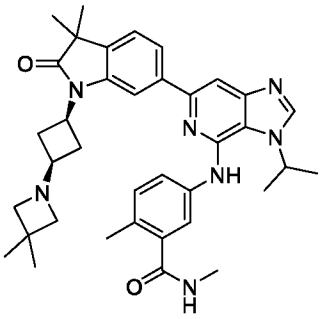
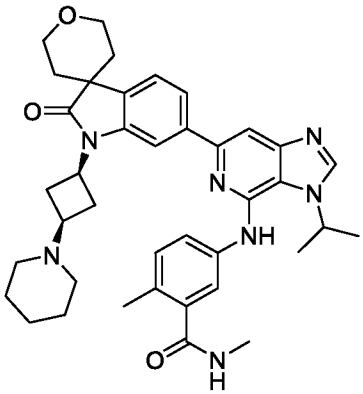
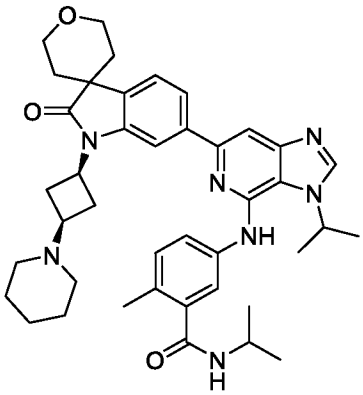
Структура	Пример №
	**96**
	**97**
	**98**
	**99**

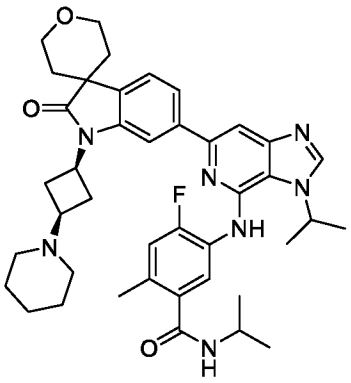
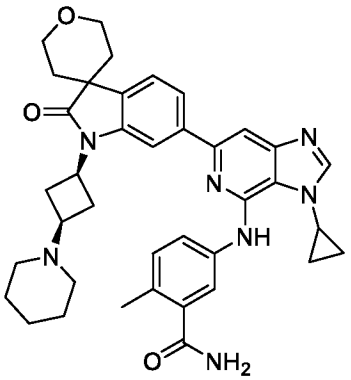
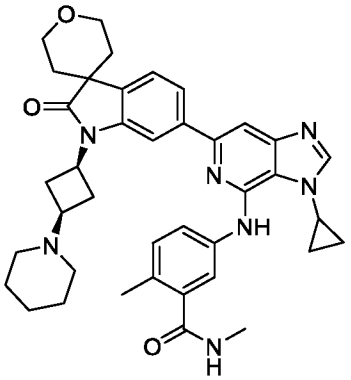
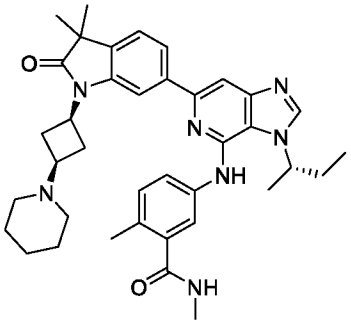
Структура	Пример №
	**100**
	**101**
	**102**
	**103**
	**104**

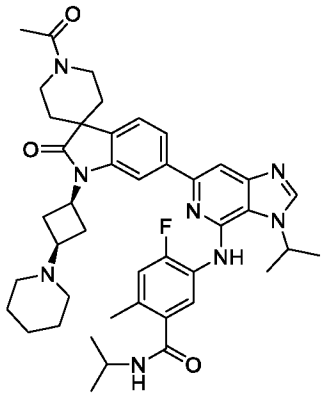
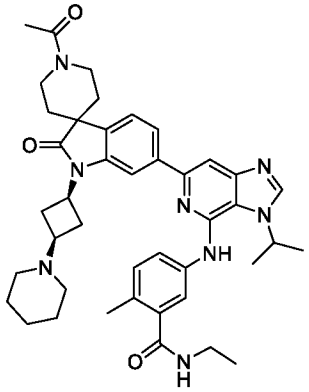
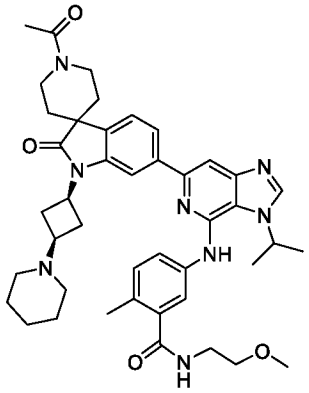
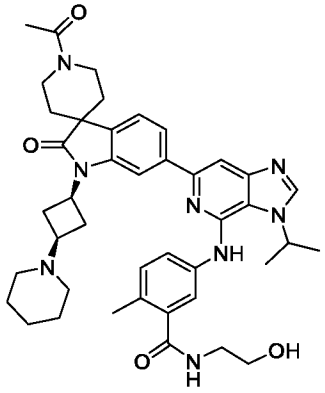
Структура	Пример №
	**105**
	**106**
	**107**
	**108**
	**109**

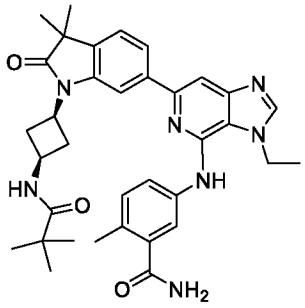
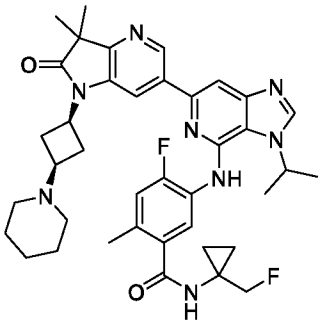
Структура	Пример №
	**110**
	**111**
	**112**
	**113**
	**114**

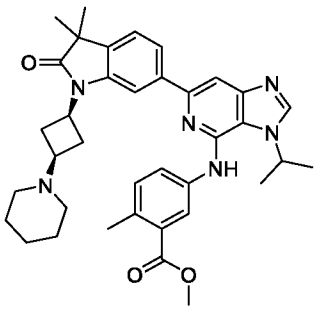
Структура	Пример №
	**115**
	**116**
	**117**
	**118**
	**119**

Структура	Пример №
	**120**
	**121**
	**122**
	**123**
	**124**

Структура	Пример №
	**125**
	**126**
	**127**
	**128**

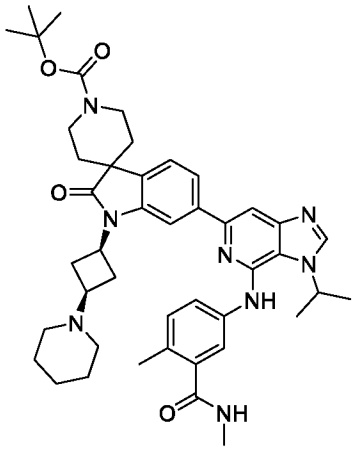
Структура	Пример №
	**129**
	**130**
	**131**
	**132**

Структура	Пример №
	**133**
	**134**



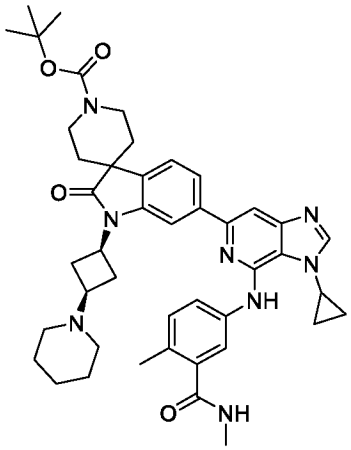
Метил 5-амино-2-метилбензоат и 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он использовали вместо 5-амино-N-изопропил-2-метилбензамида и 1'-ацетил-6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она, соответственно, для получения метил 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензоата

B. Получение трет-бутил 6-(3-изопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата

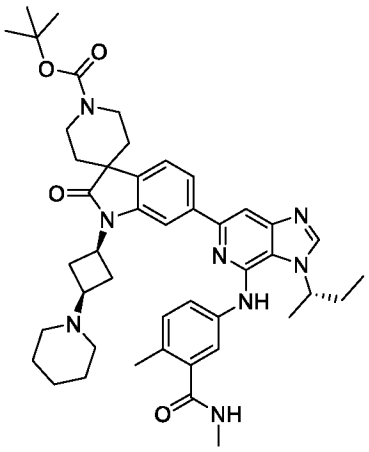


[0651] К раствору трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (0,7 г, 1,1 ммоль) в диоксане (9 мл) добавляли 5-амино-N,2-диметилбензамид (0,91 г, 5,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,11 г, 0,11 ммоль), ксанфос (0,13 г, 0,22 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,8 г, 5,5 ммоль). Полученную смесь дегазировали, пропуская через нее газообразный азот в течение нескольких минут, а затем реакционный сосуд герметично закрывали. После нагревания в течение 30 минут при 150 °C в микроволновой печи реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (от 100% ДХМ до 50% MeOH в ДХМ) с получением трет-бутил 6-(3-изопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

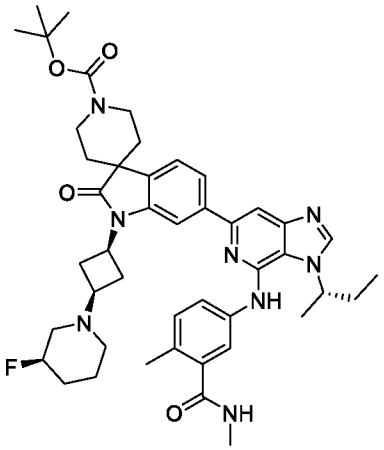
[0652] Следующие ниже соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в Процедуре 14, были использованы вместо трет-бутил 6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:



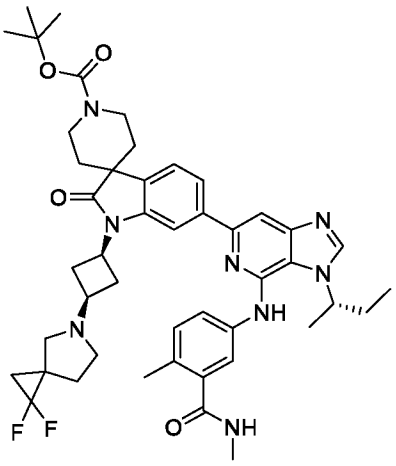
трет-бутил 6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3R)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

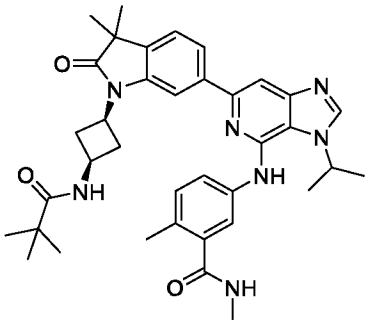


трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



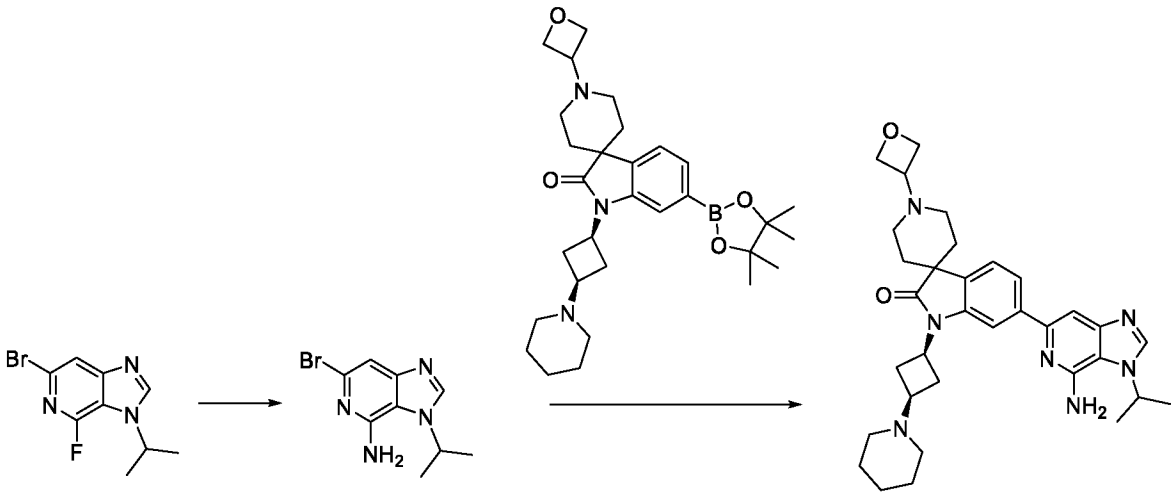
трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3R)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

C. Получение 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-пиваламидоциклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида (**Пример 135**)

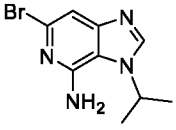


[0653] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали N-((1s,3s)-3-(6-(4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)циклобутил)пиваламид (83 мг, 0,5 ммоль), 5-амино-N,2-диметилбензамид (103 мг, 0,2 ммоль), аддукт метил-трет-бутилового эфира RuPhos Pd G1 (10 мг 0,01 ммоль) и Cs2CO3 (130 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (2 мл). Смесь дегазировали азотом, помещали в микроволновый реактор и нагревали при 150 °C в течение 1 ч. Затем очищали флэш-хроматографией (от 100% EtOAc до 60% MeOH в EtOAc) с получением 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-пиваламидоциклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида.

Процедура 19: Получение соединений формулы (16) согласно реакционной схеме III

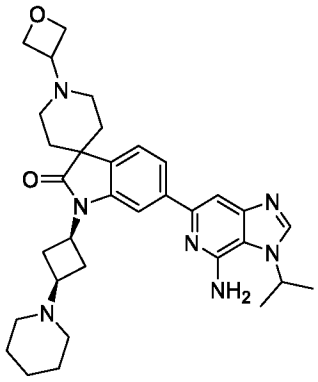


A. Получение 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина.



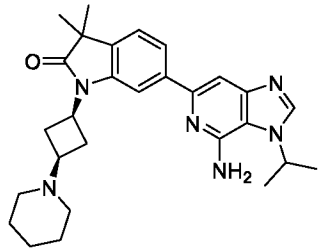
[0654] В сосуд высокого давления на 500 мл, оборудованный магнитной мешалкой, загружали 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин (10,0 г, 38,8 ммоль), а затем N-метилпирролидон (100 мл). Полученный раствор обрабатывали раствором гидроксида аммония (28% NH_3, 54 мл, 390,0 ммоль). Сосуд герметично закрывали, и смесь перемешивали при 80 °C в нагревательном блоке в течение 48 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно выливали в воду (900 мл). Смесь дополнительно охлаждали на ледяной бане при перемешивании, а затем смесь фильтровали с получением 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина.

B. Получение 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

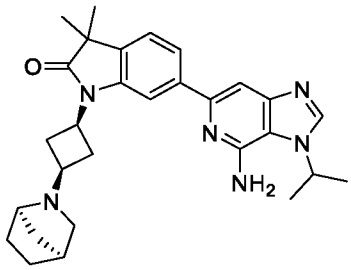


[0655] Суспензию 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (736 мг, 1,41 ммоль), 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амина (300 мг, 1,18 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (136 мг, 118 мкмоль) в 1:1 ДМФА/DME (12 мл) обрабатывали 2 М водным раствором Na_2CO_3 (4,1 мл, 8,2 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 1 мин, затем герметично закрывали и интенсивно перемешивали при 120 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и трижды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с градиентным элюированием (0-100% EtOAc/гексаны, затем 0-100% MeOH/ДХМ) с получением 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

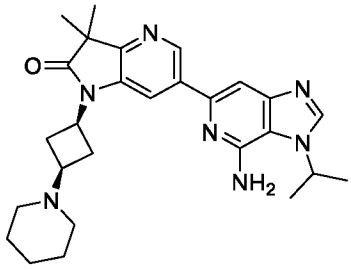
[0656] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в процедурах 6, 7, 8, 9, 12 или 35, были использованы вместо 1'-(оксетан-3-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она:



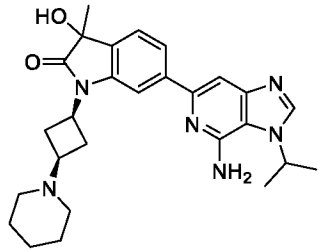
6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он



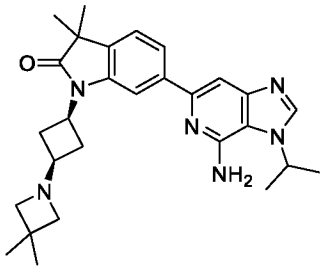
1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметилиндолин-2-он



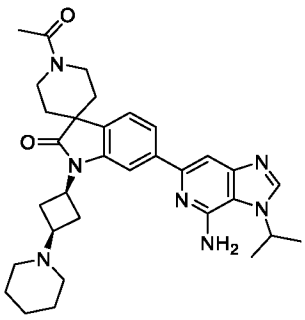
6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



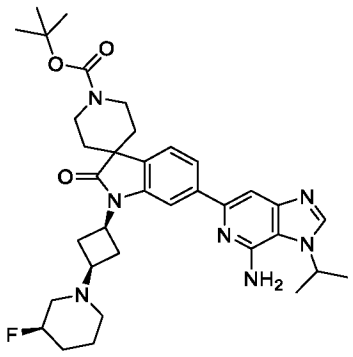
6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3-гидрокси-3-метил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он



6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилазетидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметилиндолин-2-он

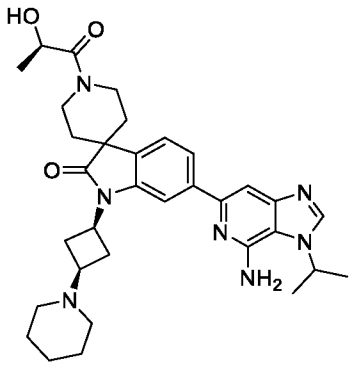


1'-ацетил-6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он



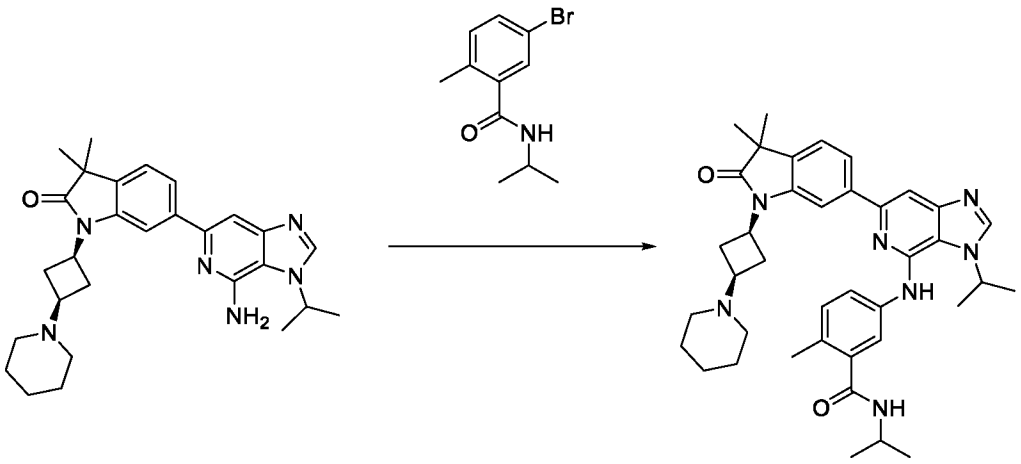
трет-бутил 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

C. Получение 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-((R)-2-гидроксипропаноил)-1-((1s,3S)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она

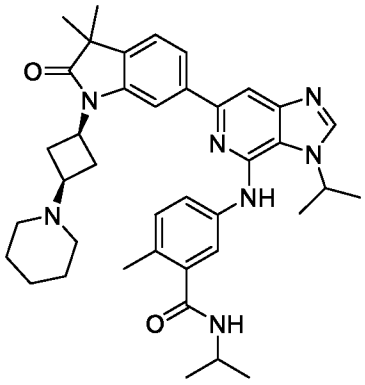


[0657] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 1'-((R)-2-гидроксипропаноил)-1-((1s,3S)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он (130 мг, 0,242 ммоль), 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин (62 мг, 0,242 ммоль), тетракис палладия (28 мг, 0,024 ммоль) и карбонат цезия (154 мг, 0,726 ммоль) в DMAc (2 мл) и воде (0,4 мл). Смесь дегазировали N_2, герметизировали и нагревали до 90 ° C в течение 2 часов, распределяли между EtOAc и водой и затем экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH/NEt_3) с получением 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1'-((R)-2-гидроксипропаноил)-1-((1s,3S)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она.

Процедура 20: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме III



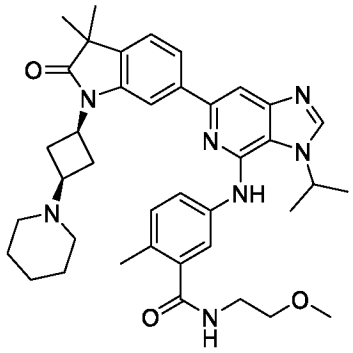
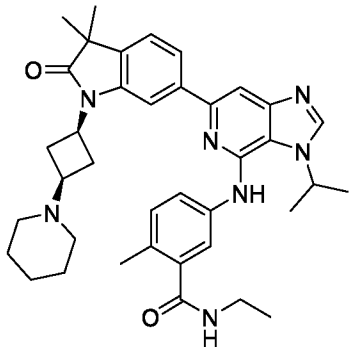
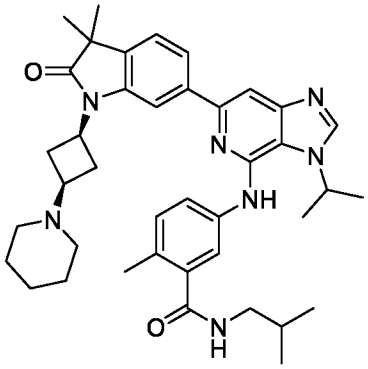
A. Получение 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамида (**Пример 136**)

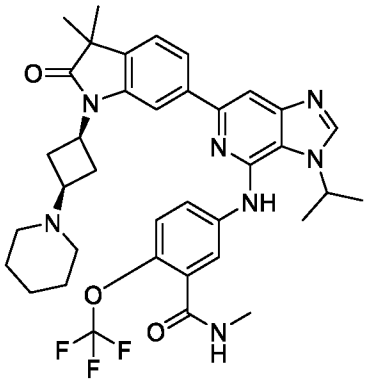
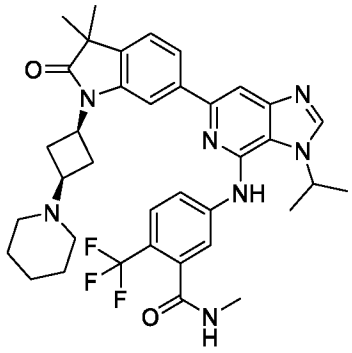
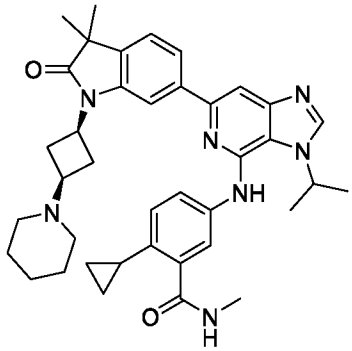
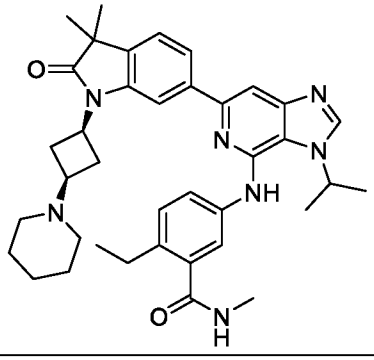


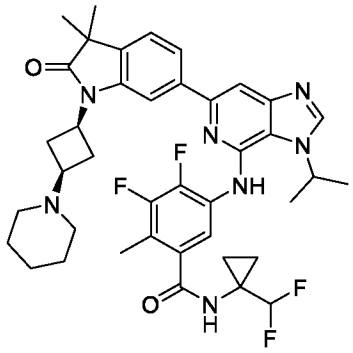
[0658] К смеси 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида (44 мг, 0,171 ммоль), 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она (80 мг, 0,114 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (11 мг, 0,011 ммоль), ксантфоса (13 мг, 0,023 ммоль) и Cs_2CO_3 (186 мг, 0,571 ммоль) добавляли свежедегазированный диоксан. Реакционную смесь нагревали до 90 ° C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (0-80% MeOH/ДХМ с 0,5% NEt_3) и ВЭЖХ (0-75% ACN/H_2O) с получением 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамида.

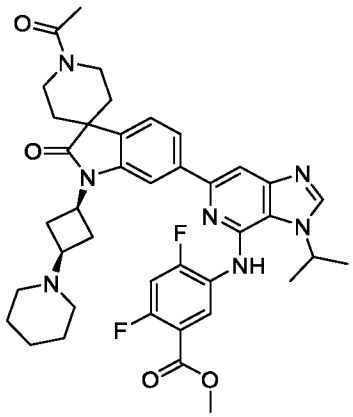
[0659] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

- соединения, перечисленные в Процедуре 19, использовали вместо 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она; и/или
- бензамиды, перечисленные в Процедуре 28, использовали вместо 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида:

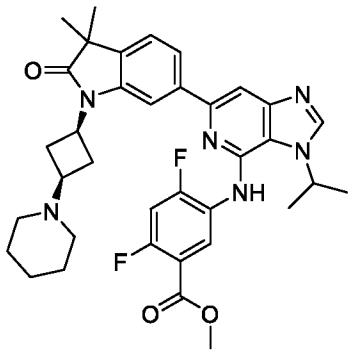
Структура	Пример №
	**137**
	**138**
	**139**

Структура	Пример №
	**140**
	**141**
	**142**
	**143**

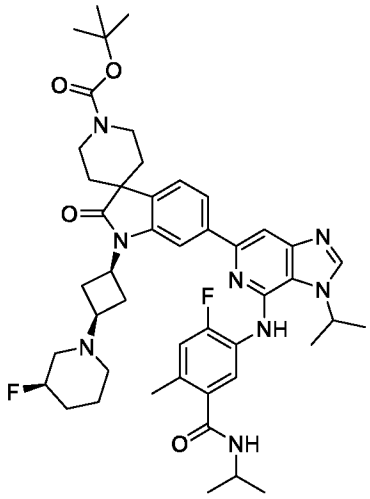
Структура	Пример №
	**144**



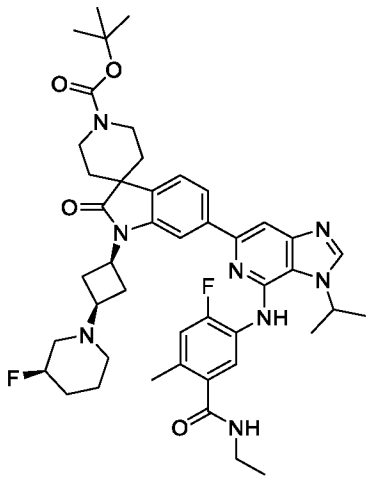
Коммерчески доступные метил 5-бром-2,4-дифторбензоат и 1'-ацетил-6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-он использовали вместо 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида и 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она, соответственно, для получения метил 5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензоата



Доступный коммерчески метил-5-бром-2,4-дифторбензоат использовали вместо 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида для получения метил 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензоата

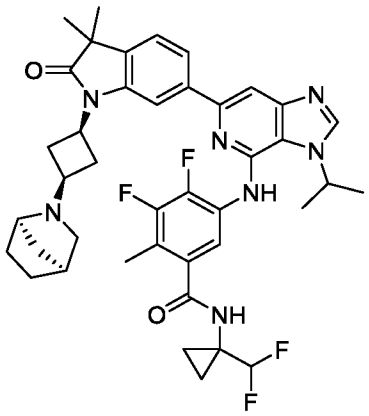


5-бром-4-фтор-N-изопропил-2-метилбензамид и трет-бутил 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат использовали вместо 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида и 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она, соответственно, для получения трет-бутил 6-(4-((2-фтор-5-(изопропилкарбамоил)-4-метилфенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата



5-бром-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид и трет-бутил 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат использовали вместо 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида и 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она, соответственно, для получения трет-бутил 6-(4-((5-(этилкарбамоил)-2-фтор-4-метилфенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата

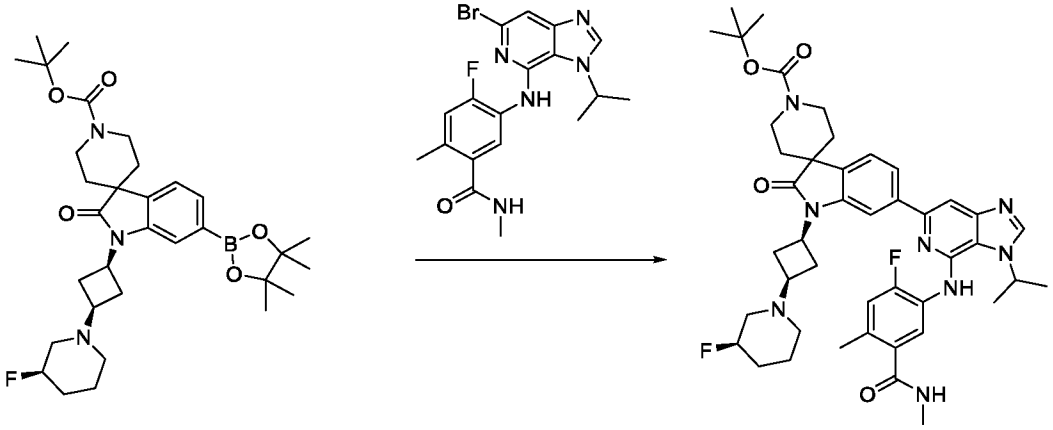
B. Получение 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (**Пример 145**)



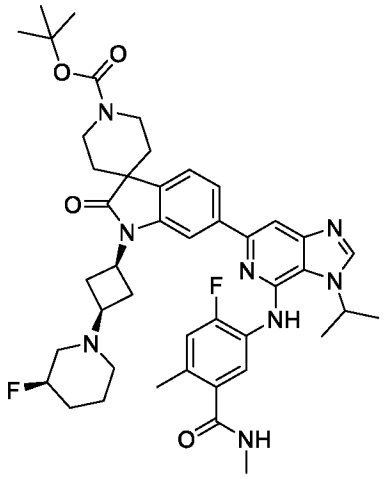
[0660] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметилиндолин-2-он (85,21 мг, 0,18 ммоль), 5-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (46 мг, 0,14 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ x $CHCl_3$ (6,19 мг, 0,01 ммоль), ксантфос (7,83 мг, 0,01 ммоль) и карбонат цезия 99,9% (132,2 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (1 мл). Смесь дегазировали азотом, помещали в микроволновый реактор и нагревали при 150 °C в течение 30 мин. Смесь очищали хроматографией на силикагеле (от 100% ДХМ до 100% MeOH) и хроматографией с обращенной фазой с получением 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-

изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

Процедура 21: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме I



A. Получение трет-бутил 6-(4-((2-фтор-4-метил-5-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата

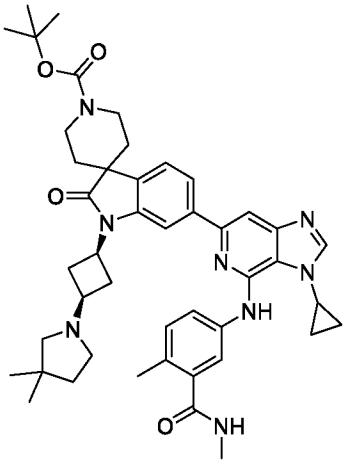


[0661] В колбу помещали трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат (192 мг, 0,33 ммоль), 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамид (115 мг, 0,27 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (22 мг, 0,02 ммоль) и карбонат натрия (116 мг, 1,0 ммоль) в DME (3 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь продували газообразным азотом и нагревали при 120 °C в

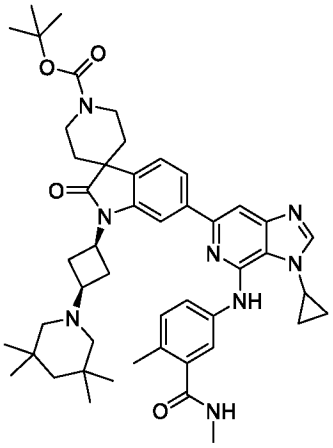
микроволновом реакторе в течение 25 минут. Реакционную смесь фильтровали через слой целита с MeOH, концентрировали и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением трет-бутил 6-(4-((2-фтор-4-метил-5-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата.

[0662] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

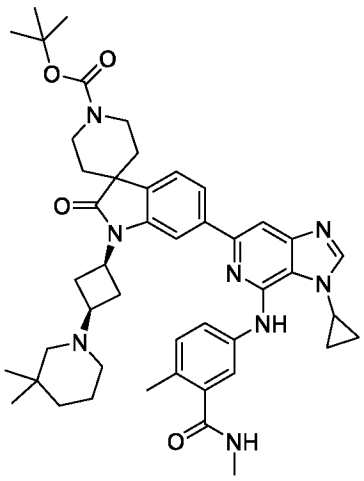
- соединения, перечисленные в Процедуре 3 или 34, использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N,2-диметилбензамида; и/или
- соединения, перечисленные в Процедуре 9, использовали вместо трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:



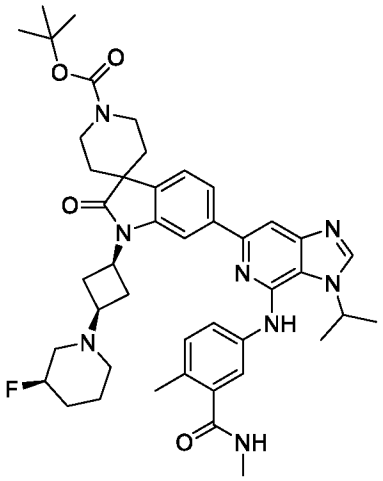
трет-бутил 6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



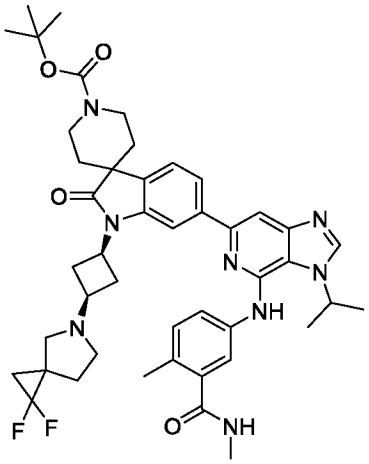
трет-бутил 6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-тетраметилпиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



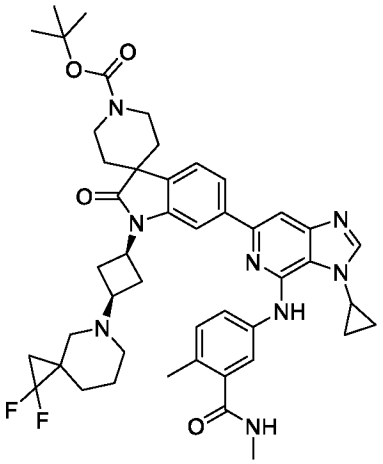
трет-бутил 6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



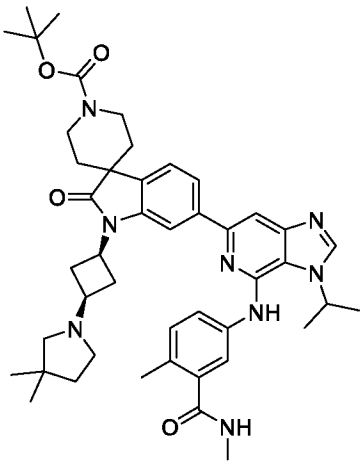
трет-бутил 1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(3-изопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



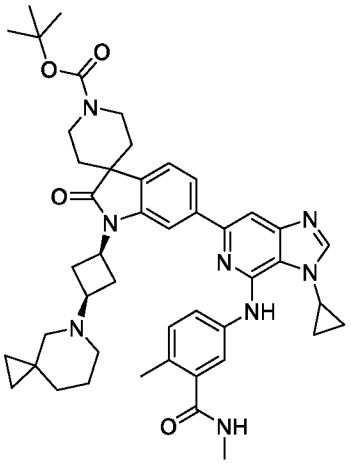
трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-6-(3-изопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



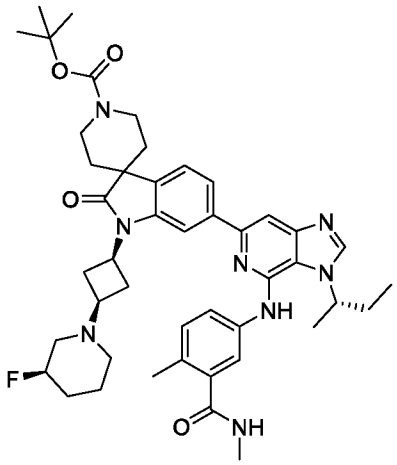
трет-бутил 6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



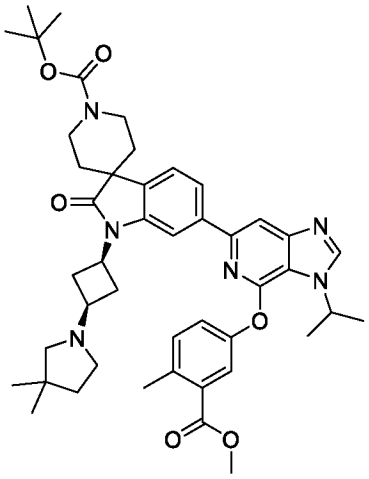
трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(3-изопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат



трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-6-(3-циклопропил-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

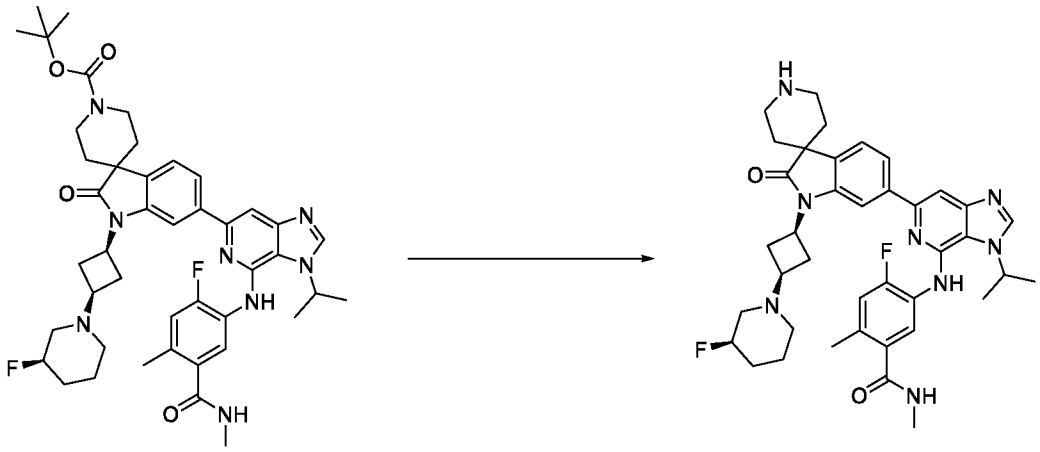


трет-бутил 6-(3-((S)-втор-бутил)-4-((4-метил-3-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

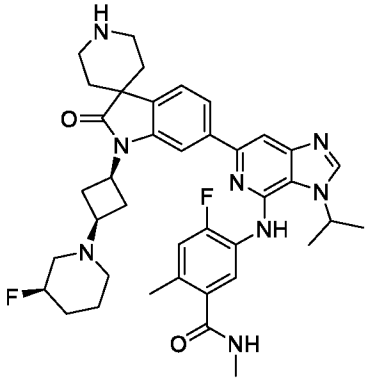


трет-бутил 1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-6-(3-изопропил-4-(3-(метоксикарбонил)-4-метилфенокси)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилат

Процедура 22: Получение соединений формулы (18) согласно реакционной схеме IV

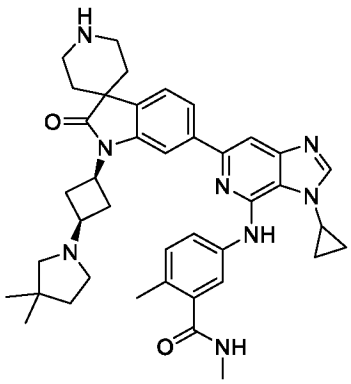


A. Получение 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида



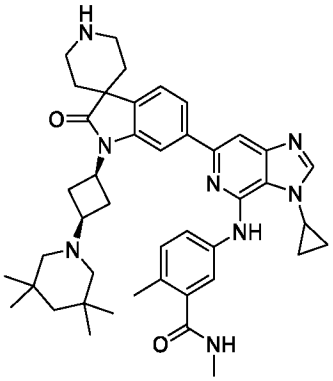
[0663] К раствору трет-бутил 6-(4-((2-фтор-4-метил-5-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата (110 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1)-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

[0664] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре, за исключением того, что соединения, перечисленные в Процедурах 18, 20 или 21, были использованы вместо трет-бутил 6-(4-((2-фтор-4-метил-5-(метилкарбамоил)фенил)амино)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1'-карбоксилата:

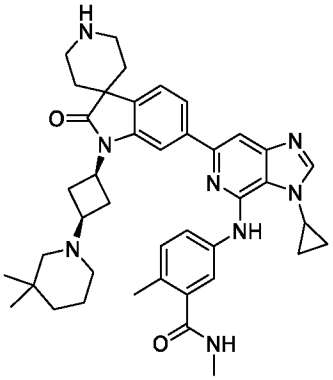


5-((3-циклопропил-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-

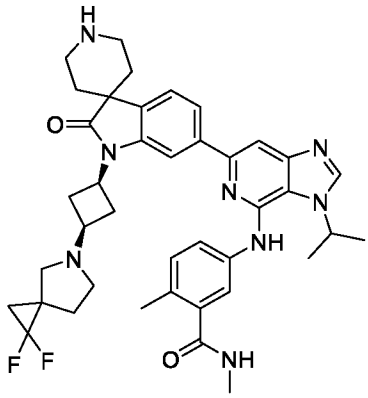
диметилбензамид



5-((3-циклопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(3,3,5,5-тетраметилпиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид

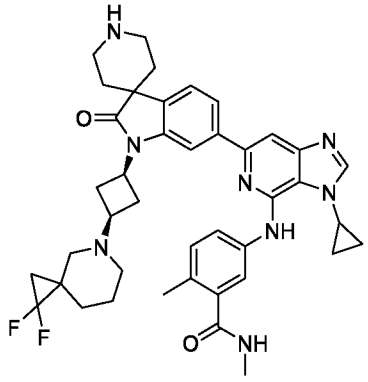


5-((3-циклопропил-6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид

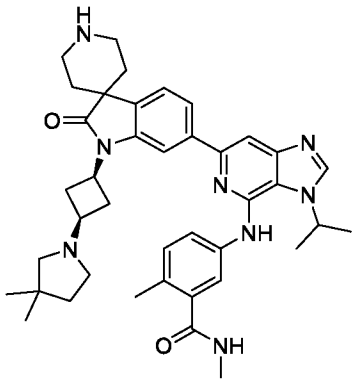


5-((6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4')-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-

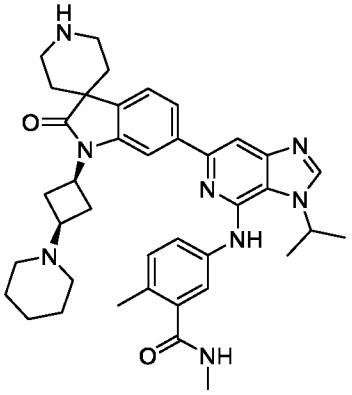
ил)амино)-N,2-диметилбензамид



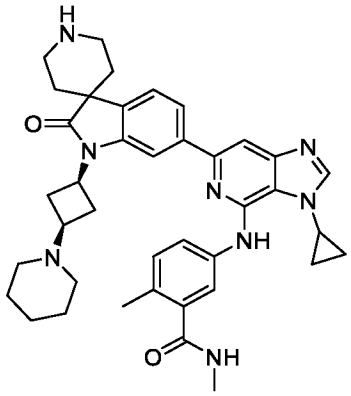
5-((3-циклопропил-6-(1-((1s,3s)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



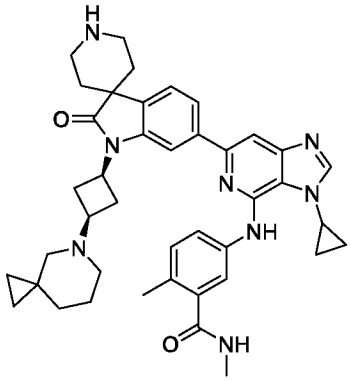
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



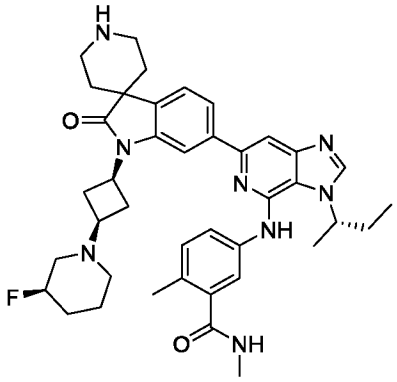
5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



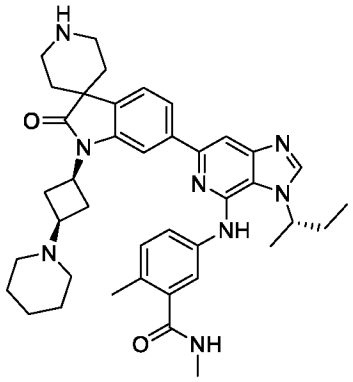
5-((3-циклопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



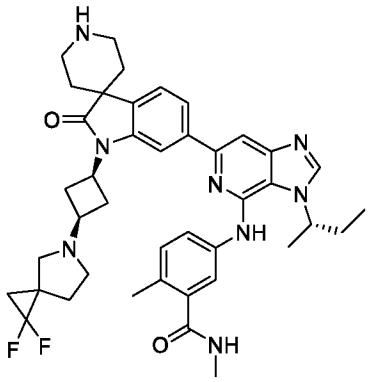
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



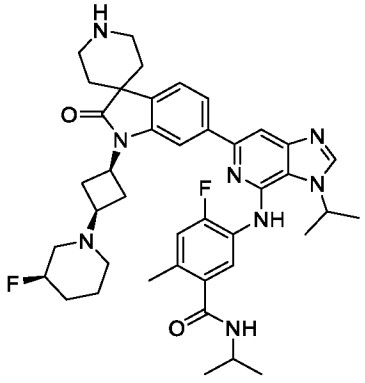
5-((3-((S)-втор-бутил)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)N,2-диметилбензамид



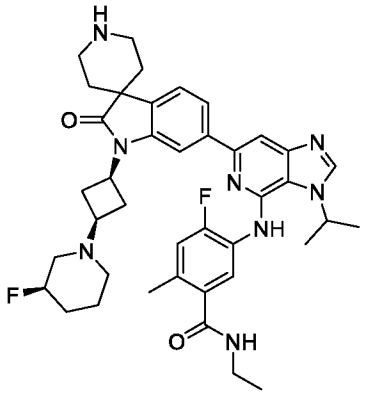
5-((3-((S)-втор-бутил)-6-(2-оксо-1-((1s,3R)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



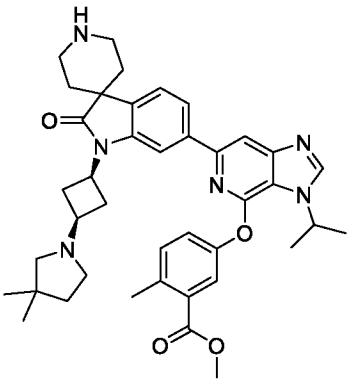
5-((3-((S)-втор-бутил)-6-(1-((1s,3R)-3-(1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид



4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамид

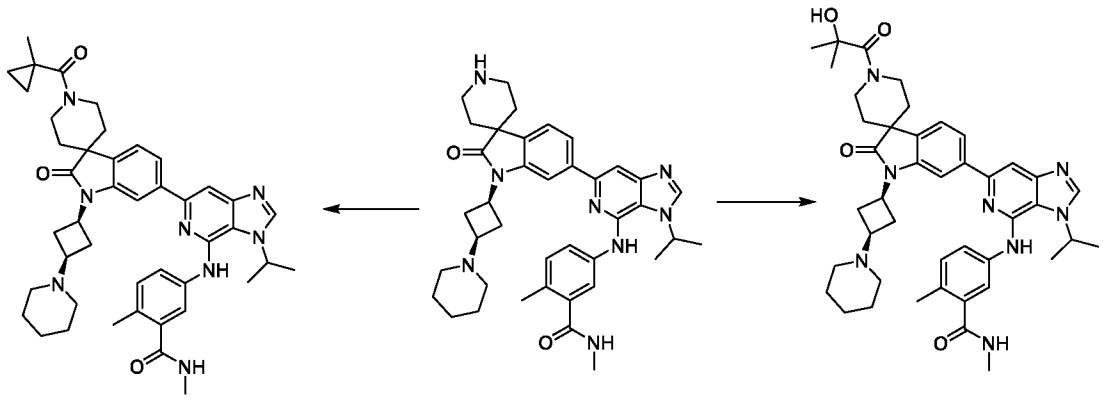


N-этил-4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид

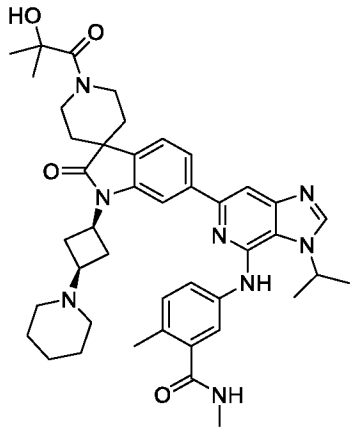


метил-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоат

Процедура 23: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме IV



A. Получение 5-((6-(1'-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (**Пример 146**)

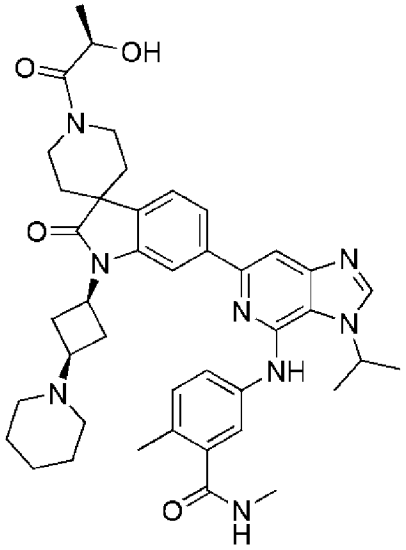
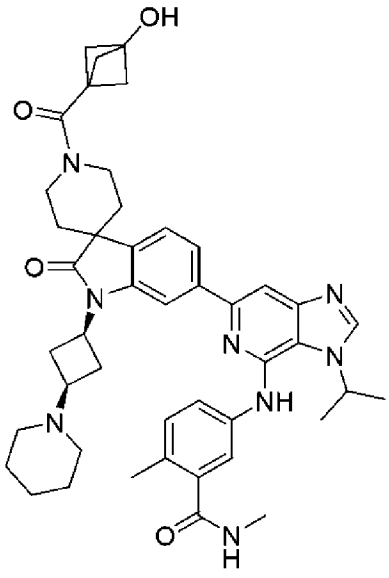


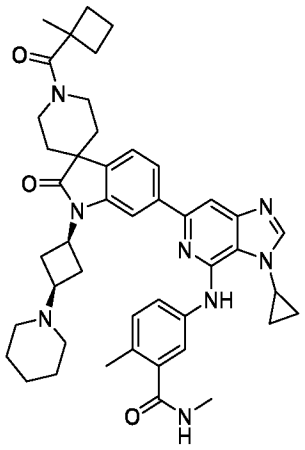
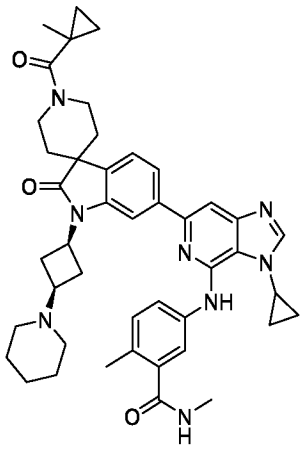
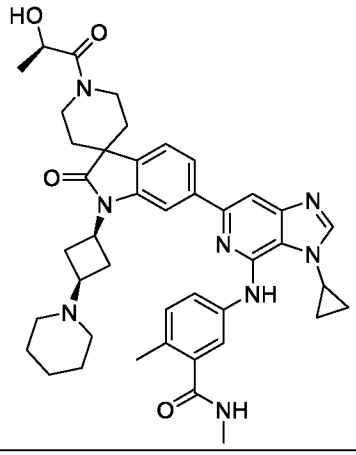
[0665] К раствору 5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (0,10 г, 0,11 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 2-гидрокси-2метилпропановую кислоту (0,024 г, 0,23 ммоль), DIEA (0,2 мл, 1,1 ммоль) и HATU (0,087 г, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,01% ТФК в ACN/0,01% ТФК в воде) с получением 5-((6-(1'-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

[0666] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

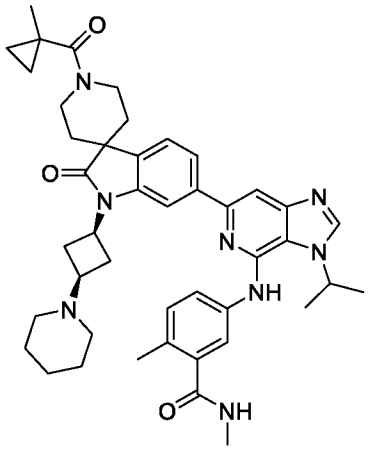
- соединения, перечисленные в Процедуре 22, использовали вместо 5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или
- карбоновые кислоты, которые являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными в данной области техники, такие как (R)-2-гидроксипропановая кислота, 3-гидроксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновая

кислота, 1-метилциклобутан-1-карбоновая кислота и 1-метилциклопропан-1-карбоновая кислота были использованы вместо 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты:

Структура	Пример №
	**147**
	**148**

Структура	Пример №
	**149**
	**150**
	**151**

B. Получение 5-((3-изопропил-6-(1'-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (**Пример 152**)

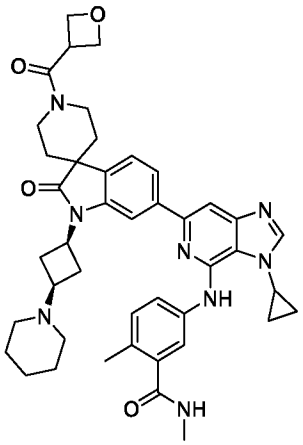
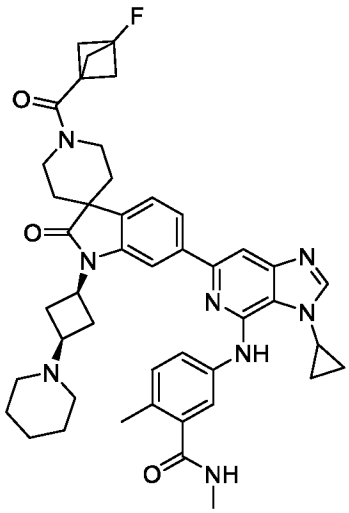
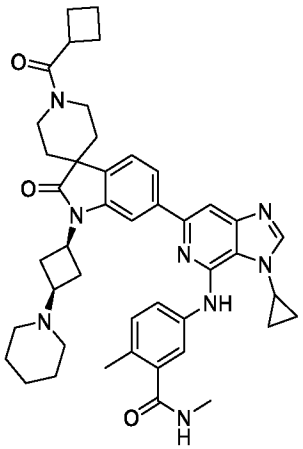


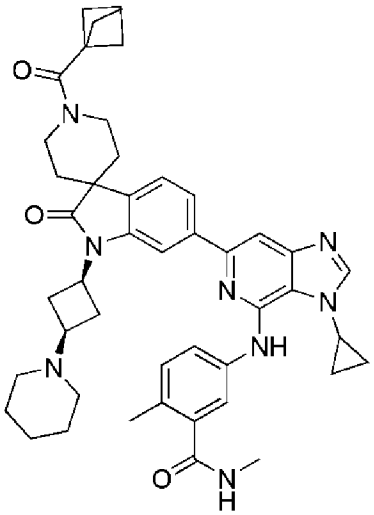
[0667] К раствору 5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин])-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (0,11 г, 0,11 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляли 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,023 г, 0,23 ммоль), DIEA (0,2 мл, 1,1 ммоль) и 50% раствор пропилфосфонового ангидрида (T3P) в EtOAc (0,14 мл, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10% NH_4OH в MeOH/EtOAc/гексаны) с последующей хроматографией с обращенной фазой (0,01% ТФК в ACN/0,01 % ТФК в воде) с получением 5-((3-изопропил-6-(1'-(1-метилциклопропан-1-карбонил)-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1)-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

[0668] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

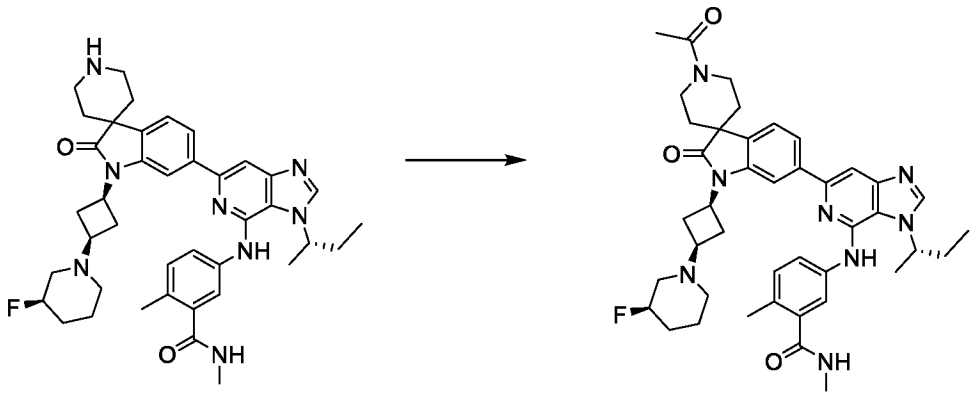
- соединения, перечисленные в Процедуре 22, использовали вместо 5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или
- карбоновые кислоты, которые являются коммерчески доступными или могут быть получены способами, известными в данной области техники, такие как 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту, оксетан-3-карбоновую кислоту, 3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту, циклобутанкарбоновую

кислоту и бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновую кислоту использовали вместо 2-гидрокси-2-метилпропановой кислоты:

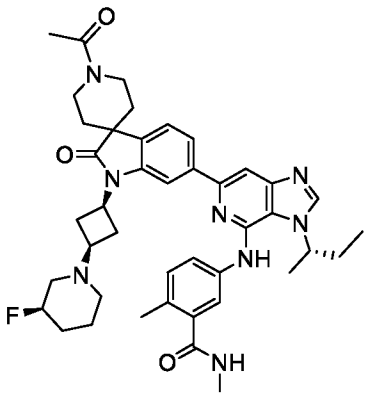
Структура	Пример №
	**153**
	**154**
	**155**

Структура	Пример №
	**156**

Процедура 24: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме IV



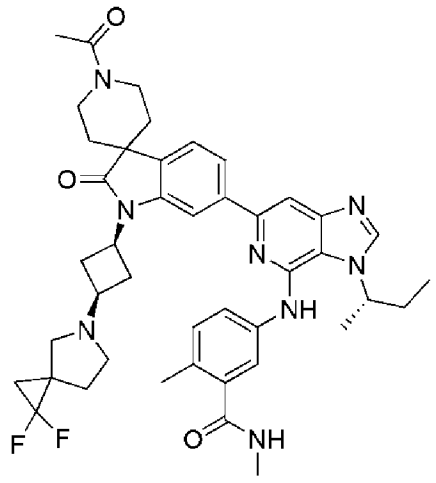
A. Получение 5-((6-(1'-ацетил-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-((S)-втор-бутил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (**Пример 157**)

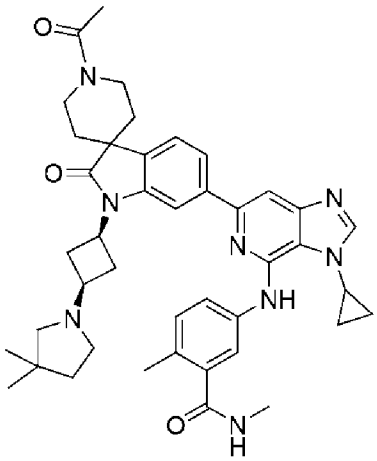
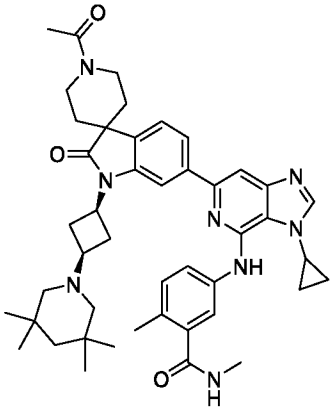
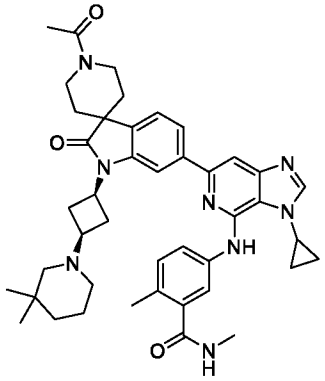
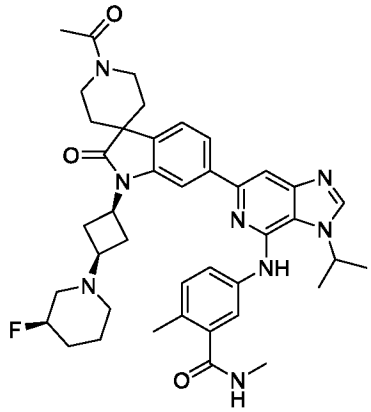


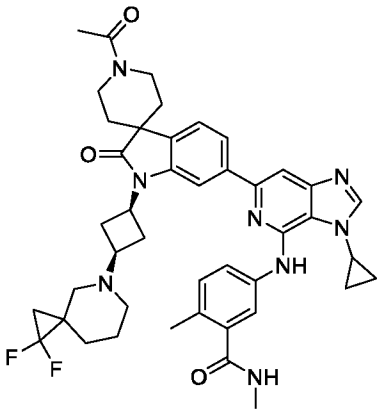
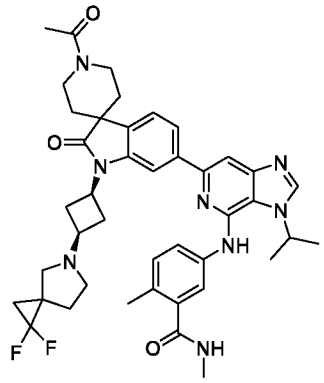
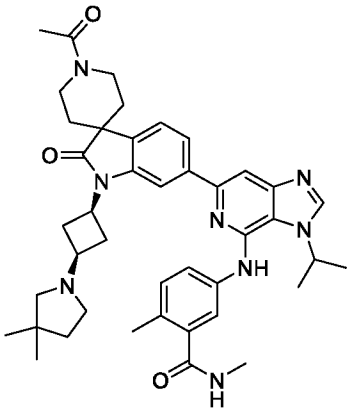
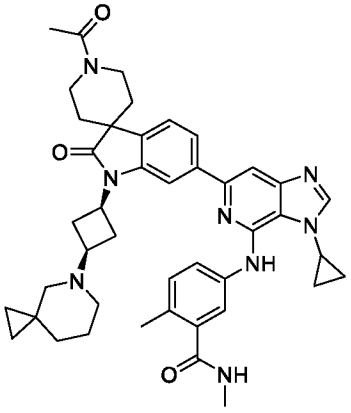
[0669] К смеси 5-((3-((S)-втор-бутил)-6-(1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (45 мг, 0,07 ммоль) и триэтиламина (0,1 мл, 0,64 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 минут реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 5-((6-(1'-ацетил-1-((1S,3R)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-((S)-втор-бутил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

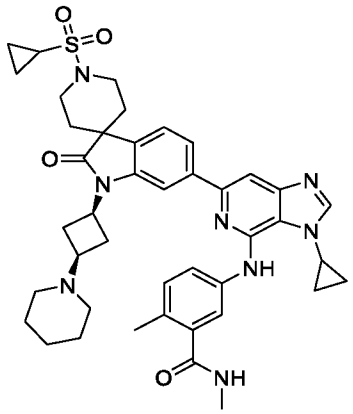
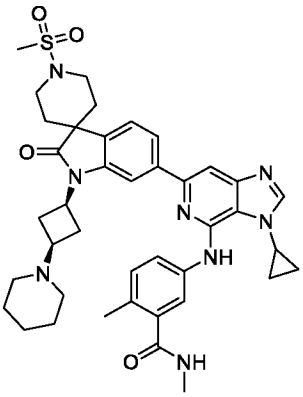
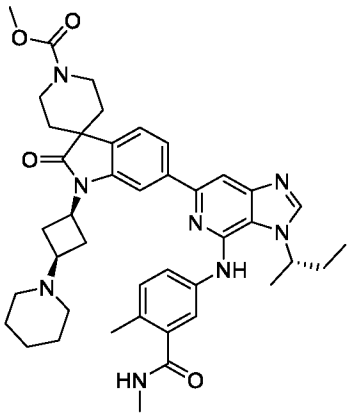
[0670] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

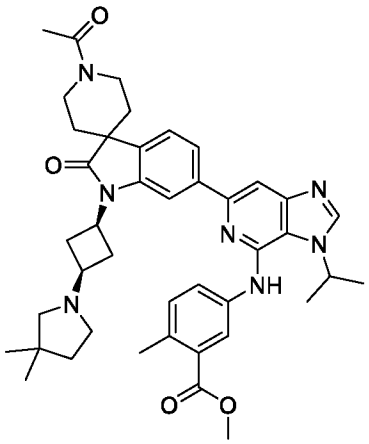
- соединения, перечисленные в Процедуре 22, использовали вместо 5-((3-изопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или
- Вместо уксусного ангидрида использовали алкилсульфонилхлориды, такие как циклопропансульфонилхлорид и метансульфонилхлорид:

Структура	Пример №
	**158**

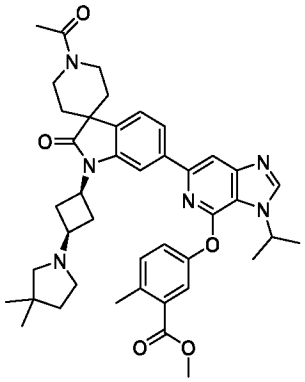
Структура	Пример №
	**159**
	**160**
	**161**
	**162**

Структура	Пример №
	**163**
	**164**
	**165**
	**166**

Структура	Пример №
	**167**
	**168**
	**169** Для получения этого соединения вместо уксусного ангидрида использовали метилхлорформиат.

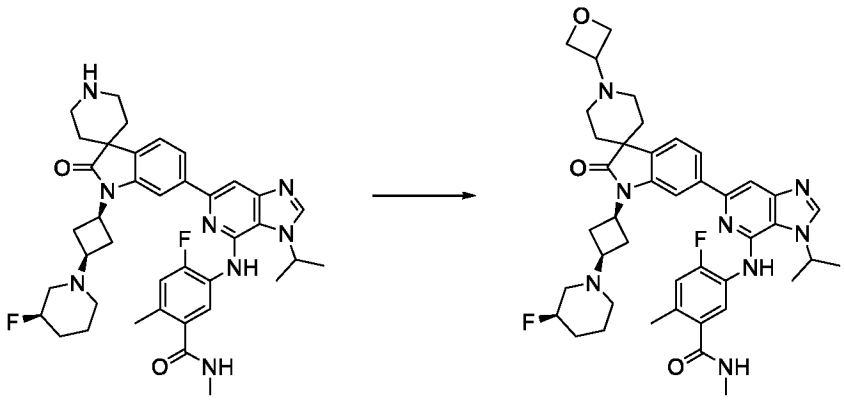


метил 5-((6-(1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензоат

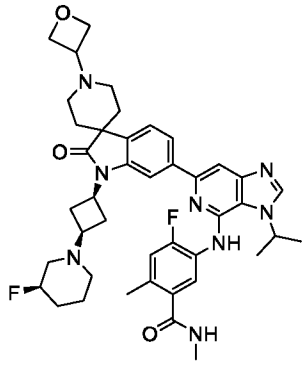


метил 5-((6-(1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоат

Процедура 25: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме IV



A. Получение 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (**Пример 170**)



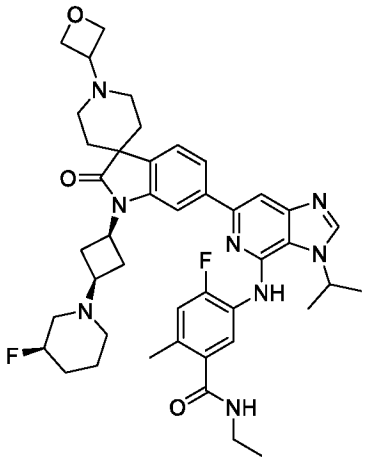
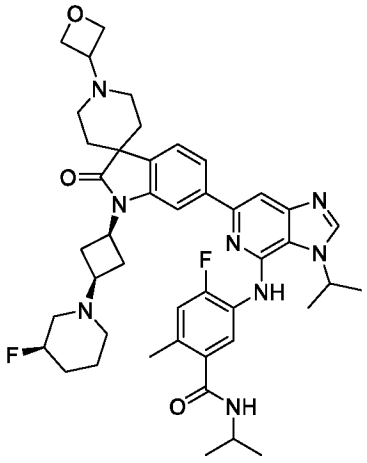
[0671] К смеси 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида (70 мг, 0,10 ммоль) и 3-оксетанона (21 мг, 0,30 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли хлорид цинка (21 мг, 0,15 ммоль), а затем цианоборгидрид натрия (19 мг, 0,30 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали при 50 ° C в течение 16 ч, затем охлаждали, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (Gilson) с получением 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-(оксетан-3-ил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N, 2-диметилбензамида.

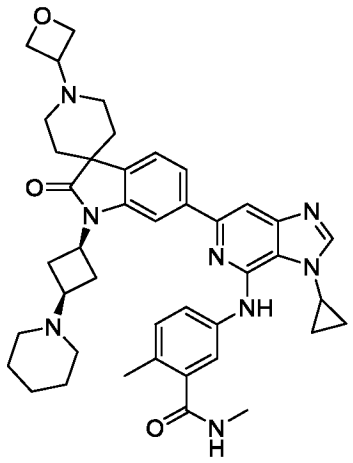
[0672] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

- 5-((3-циклопропил-6-(2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид использовали вместо 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или
- N-этил-4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид и 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-

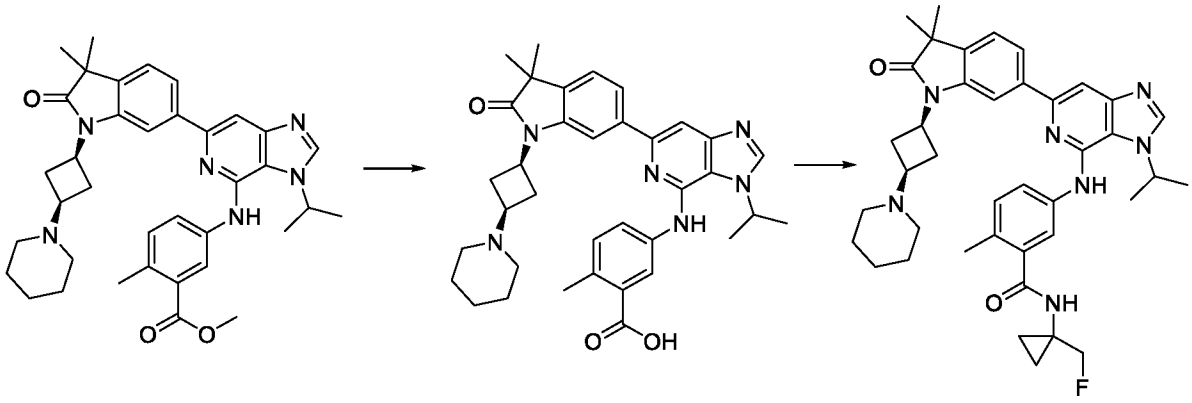
изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамид использовали вместо 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида; и/или

- 4-фтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-изопропил-2-метилбензамид:

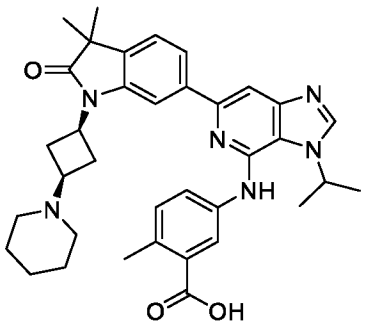
Структура	Пример №
	**171**
	**172**

Структура	Пример №
	**173**

Процедура 26: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме II



A. Получение 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойная кислота

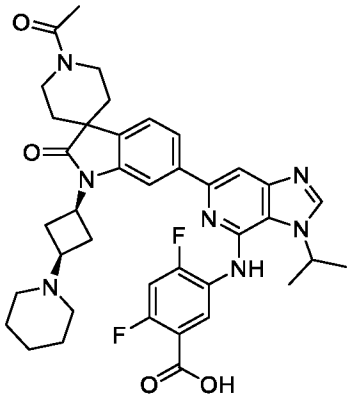


[0673] К перемешиваемому раствору метил-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-

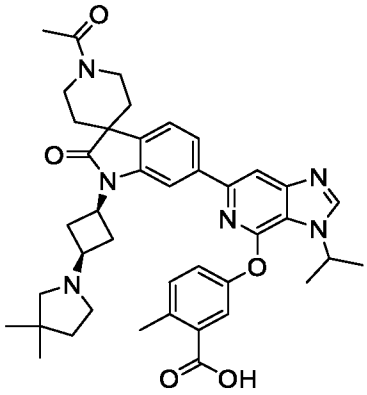
ил)амино)-2-метилбензоата (430 мг, 0,69 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (10 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (33 мг, 1,39 ммоль). Полученную смесь нагревали до 40 °C, а затем перемешивали в течение 2 дней. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с получением 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0674] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

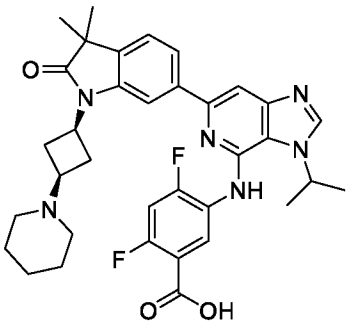
- NaOH использовался вместо LiOH; и/или
- Метил-5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензоат использовали вместо метил-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензоата; и/или
- Метил-5-((6-(1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоат использовали вместо метил-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензоата; и/или
- Метил-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензоат использовали вместо метил-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензоата:



5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензойная кислота



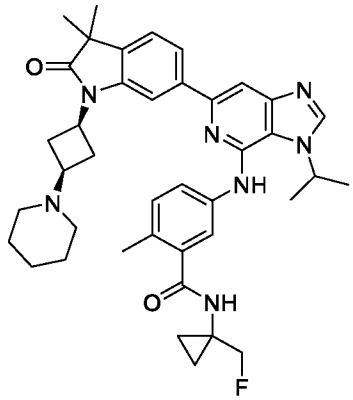
5-((6-(1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензойная кислота



5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензойная кислота

B. Получение 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-

ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамида (**Пример 174**)



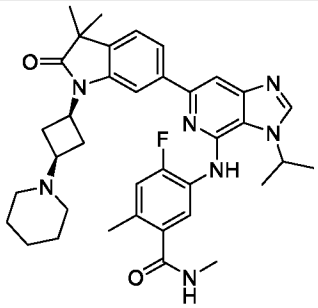
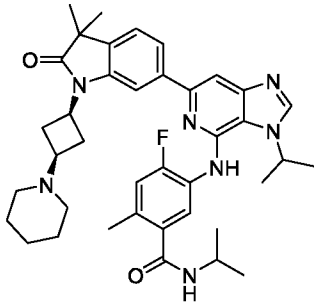
[0675] К перемешиваемому раствору 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты (1,45 г, 2,4 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 1-(фторметил)циклопропан-1-амингидрохлорид (300 мг, 2,4 ммоль), HATU (1,8 г, 4,7 ммоль) и DIEA (2,5 мл, 14,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали до тех пор, пока исходный материал не израсходовался в достаточной степени. Реакционный раствор гасили водой, водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали обращенно-фазовой хроматографией (ACN/вода) с получением 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамида.

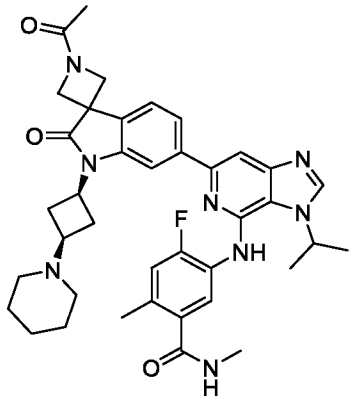
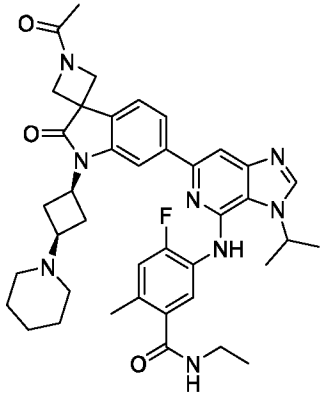
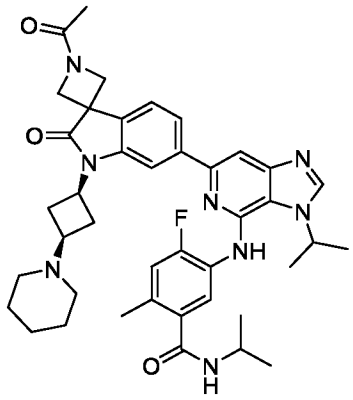
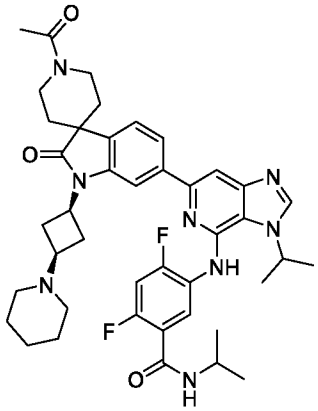
[0676] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

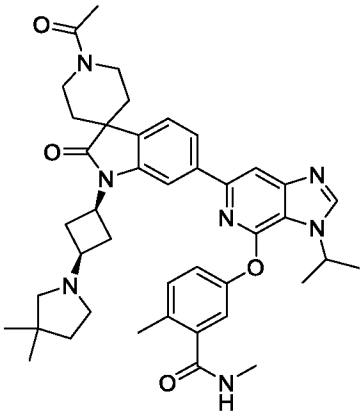
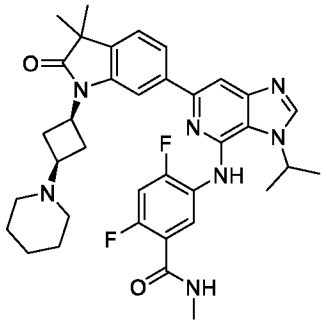
- 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойная кислота была использована вместо 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты; или
- 5-((6-(1-ацетил-2'-оксо-1'-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-6ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойную кислоту использовали вместо 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-

((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты; или

- 5-((6-(1'-ацетил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензойную кислоту использовали вместо 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты; или
- 5-((6-(1'-ацетил-1-((1s,3s)-3-(3,3-диметилпирролидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензойную кислоту использовали вместо 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты; или
- 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,4-дифторбензойная кислота была использована вместо 5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензойной кислоты; и
- Вместо 1-(фторметил)циклопропан-1-амингидрохлорида использовали коммерчески доступные амины, такие как метиламин, этиламин и изопропиламин:

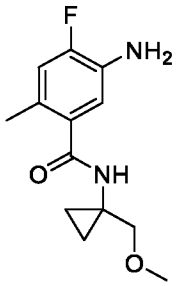
Структура	Пример №
	**175**
	**176**

Структура	Пример №
	**177**
	**178**
	**179**
	**180**

Структура	Пример №
	**181**
	**182**

Процедура 27: Получение соединений формулы (8) согласно реакционной схеме I

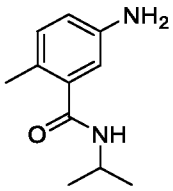
A. Получение 5-амино-4-фтор-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-2-метилбензамида.



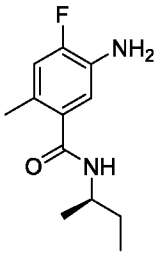
[0677] К смеси 5-амино-4-фтор-2-метилбензойной кислоты (200,0 мг, 1,2 ммоль), 1-(метоксиметил)циклопропан-1-амина (235,4 мг, 2,4 ммоль) и DIPEA (1,0 мл, 5,9 ммоль) добавляли T3P (1,4 мл, 2,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 часов реакцию гасили водой и органические слои экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 5-амино-4-фтор-N-(1-(метоксиметил)циклопропил)-2-метилбензамида, который использовали на следующей стадии без очистки.

[0678] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

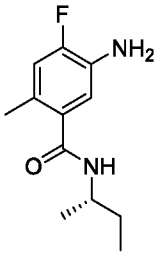
- указанные ниже амины использовали вместо 1-(метоксиметил)циклопропан-1-амина; и/или
- указанные ниже бензойные кислоты были использованы вместо 5-амино-4-фтор-2-метилбензойной кислоты:



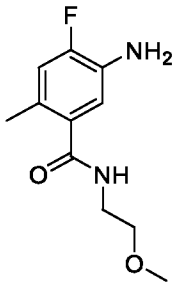
изопропиламин и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N-изопропил-2-метилбензамида.



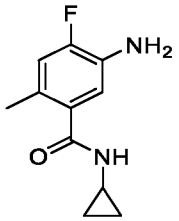
(R)-бутан-2-амин использовали для получения (R)-5-амино-N-(втор-бутил)-4-фтор-2-метилбензамида.



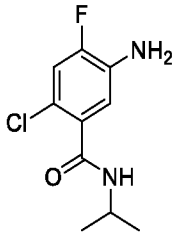
(S)-бутан-2-амин использовали для получения (S)-5-амино-N-(втор-бутил)-4-фтор-2-метилбензамида.



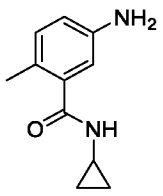
2-метоксиэтан-1-амин был использован для получения 5-амино-4-фтор-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензамида.



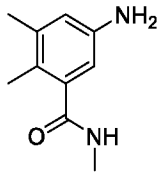
Циклопропанамин был использован для получения 5-амино-N-циклопропил-4-фтор-2-метилбензамида.



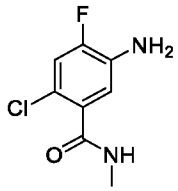
Изопропиламин и 5-амино-2-хлор-4-фторбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-2-хлор-4-фтор-N-изопропилбензамида.



Циклопропиламин и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N-циклопропил-2-метилбензамида.

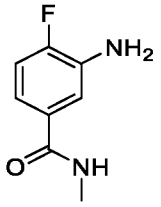


Метиламин и 5-амино-2,3-диметилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N,2,3-триметилбензамида.



Метиламин и 5-амино-2-хлор-4-фторбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N,2,3-триметилбензамида.

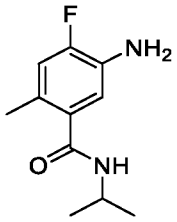
B. Получение 3-амино-4-фтор-N-метилбензамида



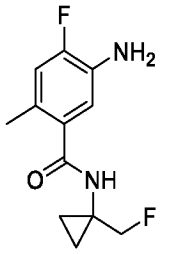
[0679] К смеси 3-амино-4-фторбензойной кислоты (100,0 мг, 0,7 ммоль) и TEA (0,2 мл, 1,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (367,67 мг, 0 моль), а затем метиламин в 1 М ТГФ (1,9 мл, 1,9 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакцию гасили водой и органические слои экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 3-амино-4-фтор-N-метилбензамида, который использовали на следующей стадии без очистки.

[0680] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

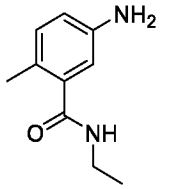
- указанные ниже амины использовали вместо метиламина; и/или
- указанные ниже бензойные кислоты были использованы вместо 3-амино-4-фторбензойной кислоты:



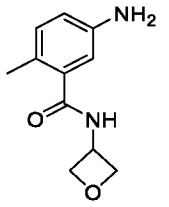
изопропиламин и 5-амино-4-фтор-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-4-фтор-N-изопропил-2-метилбензамида.



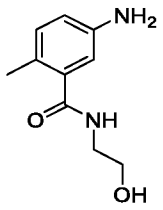
1-(фторметил)циклопропан-1-амин и 5-амино-4-фтор-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамида.



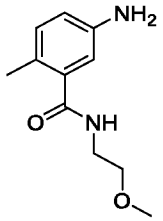
Этиламин и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N-этил-2-метилбензамида.



Оксетан-3-амин и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-2-метил-N-(оксетан-3-ил)бензамида.



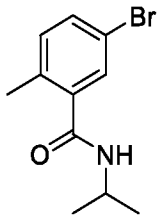
2-аминоэтан-1-ол и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N-(2-гидроксиэтил)-2-метилбензамида.



2-метоксиэтан-1-амин и 5-амино-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-амино-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензамида.

Процедура 28: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме III

A. Получение 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида

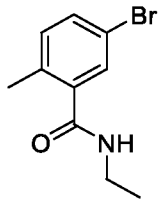


[0681] К раствору 5-бром-2-метилбензойной кислоты (0,50 г, 2,33 ммоль), HATU (1,77 г) и изопропиламина (0,499 мл, 5,81 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли DIPEA (1,01 мл, 5,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли воду, полученный осадок отделяли фильтрованием и промывали раствором 1 н. HCl с получением 5-бром-N-изопропил-2-метилбензамида.

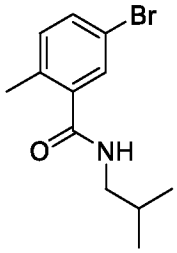
[0682] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре со следующими модификациями:

- указанные ниже амины использовали вместо изопропиламина; и/или
- указанные ниже бензойные кислоты были использованы вместо 5-амино-2-

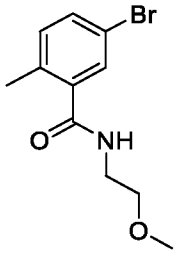
метилбензойной кислоты



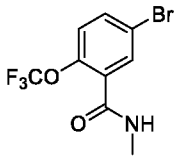
Этиламин был использован для получения 5-бром-N-этил-2-метилбензамида.



Изобутиламин был использован для получения 5-бром-N-изобутил-2-метилбензамида



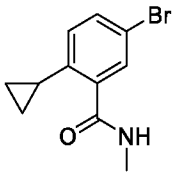
2-метоксиэтан-1-амин использовали для получения 5-бром-N-(2-метоксиэтил)-2-метилбензамида



Метиламин и 5-бром-2-(трифторметокси)бензойная кислота были использованы для получения 5-бром-N-метил-2-(трифторметокси)бензамида.



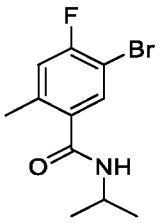
Метиламин и 5-бром-2-(трифторметил)бензойная кислота были использованы для получения 5-бром-N-метил-2-(трифторметил)бензамида.



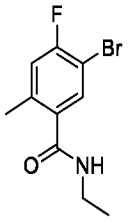
Метиламин и 5-бром-2-циклопропилбензойная кислота были использованы для получения 5-бром-2-циклопропил-N-метилбензамида.



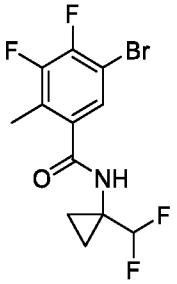
Метиламин и 5-бром-2-этилбензойная кислота были использованы для получения 5-бром-2-этил-N-метилбензамида.



5-бром-4-фтор-2-метилбензойная кислота была использована для получения 5-бром-4-фтор-N-изопропил-2-метилбензамида.



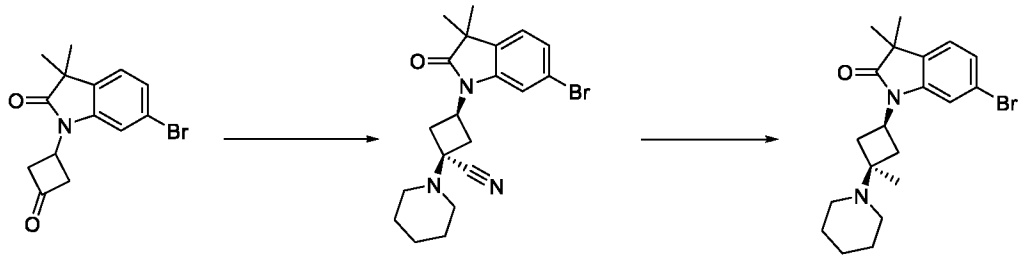
Этиламин и 5-бром-4-фтор-2-метилбензойная кислота были использованы для получения 5-бром-N-этил-4-фтор-2-метилбензамида.



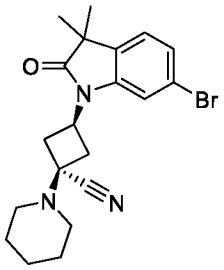
1-(дифторметил)циклопропан-1-амин и 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота

были использованы для получения 5-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида

Процедура 29: Получение соединений формулы (26) согласно реакционной схеме VII

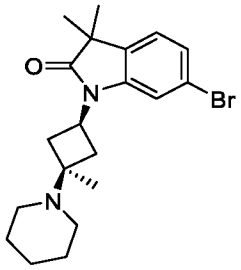


A. Получение (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила



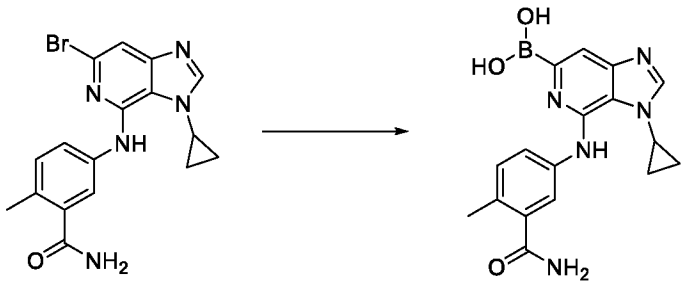
[0683] К перемешиваемому раствору 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она (1,3 г, 4,16 ммоль) в AcOH (7,0 мл) добавляли пиперидин (2,1 мл, 20,8 ммоль) и TMS-CN (1,0 мл, 8,3 ммоль) при 0 ° C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, а затем перемешивали еще 15 часов. Реакционную смесь концентрировали, остаток повторно растворяли в EtOAc и органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc) с получением (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

B. Получение 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

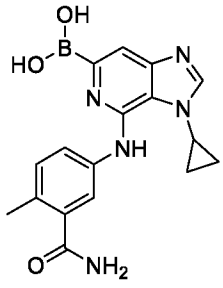


[0684] К перемешиваемому раствору (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила (300 мг 0,75 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1,0 М MeMgBr (2,2 мл, 2,24 ммоль, ТГФ) при 0 ° С. Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем перемешивали еще в течение 15 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl, и водный слой экстрагировали EtOAC. Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексаны/EtOAc) с получением 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

Процедура 30: Получение соединений формулы (23) согласно реакционной схеме VII



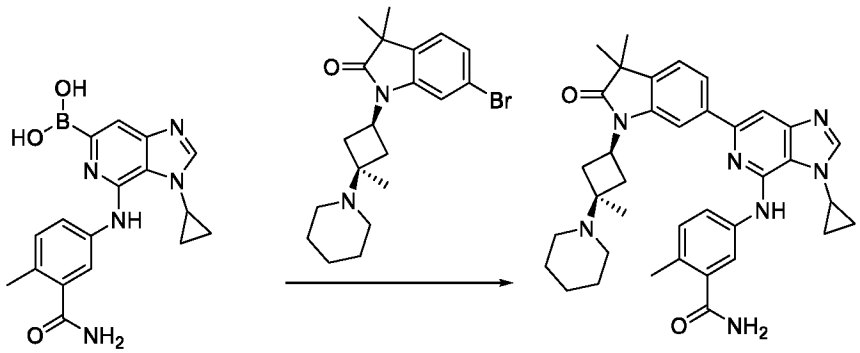
A. Получение (4-((3-карбамоил-4-метилфенил)амино)-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновой кислоты.



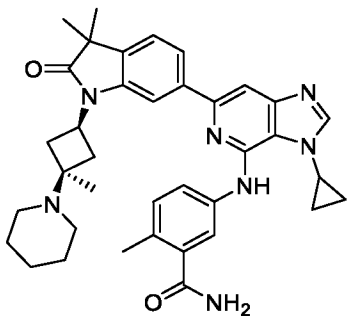
[0685] К перемешиваемому раствору 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида (200 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (263 мг, 1,0 ммоль), KOAc (102 мг, 1,0 ммоль) и

$Pd(dppf)Cl_2$·ДХМ (42 мг, 0,052 ммоль). Полученную суспензию дегазировали барботированием газообразного аргона (2 мин), герметизировали и затем нагревали при 90 °C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали с получением (4-((3-карбамоил-4-метилфенил)амино)-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура 31: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме VII



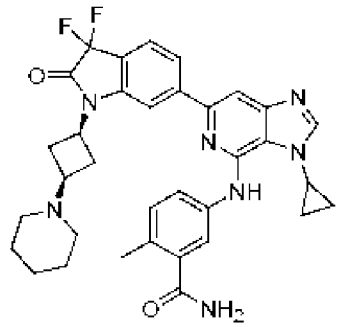
A. Получение 5-((3-циклопропил-6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида (**Пример 183**)



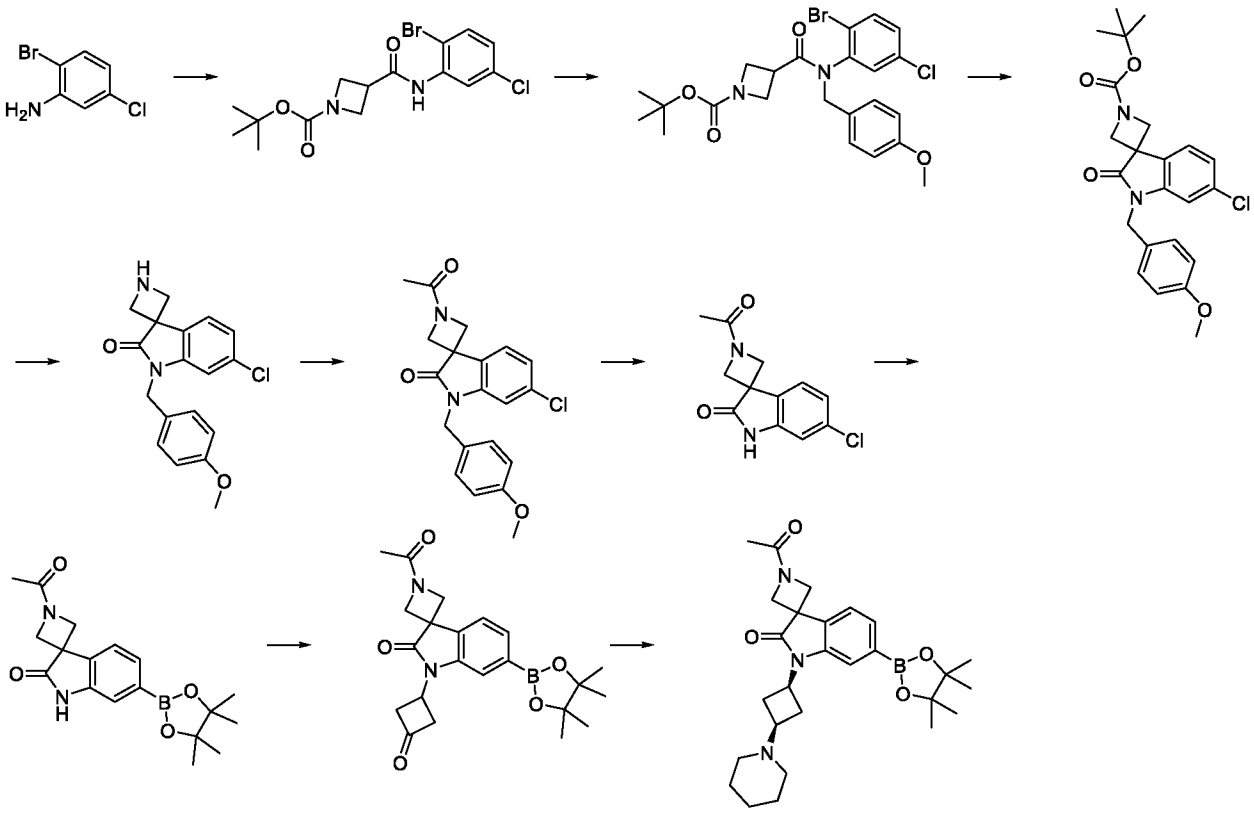
[0686] К раствору 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она (40 мг, 0,026 ммоль) в DME (3 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (2,0 мг, 0,002 ммоль), 2M Na_2CO_3 (0,06 мл, 0,12 ммоль) и (4-((3-карбамоил-4-метилфенил)амино)-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)бороновую кислоту (18 мг, 0,051 ммоль). Полученную суспензию дегазировали, барботируя газообразным аргоном, герметично закрывали, затем нагревали до 120 °C в течение 30 минут.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (Hex/EtOAc) с получением 5-((3-циклопропил-6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамида.

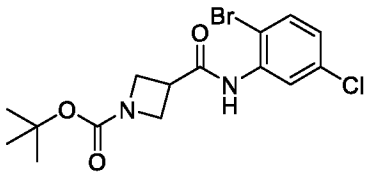
[0687] Следующее соединение было получено по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-дифтор-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она:

Структура	Пример №
	**184**

Процедура 32: Получение соединений формулы (13), показанных на реакционной схеме I

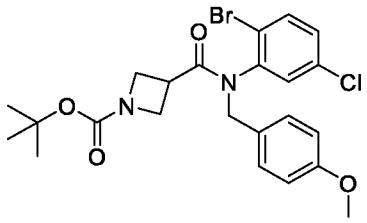


A. Получение трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата.



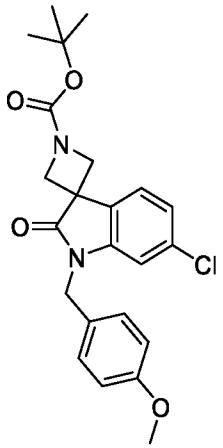
[0688] К перемешиваемому раствору 1-(трет-бутил)3-метилазетидин-1,3-дикарбоксилата (12,5 г, 58,1 ммоль, коммерчески доступный) и 2-бром-5-хлоранилина (10 г, 48,4 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли триметилалюминий (2,0 М в толуоле, 34 мл, 68 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь нагревали при 40 °C в течение ночи. После того, как исходный материал был израсходован, реакционную смесь охлаждали до 0 °C, а затем гасили водой. Водный слой экстрагировали ДХМ, и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc) с получением трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата.

B. Получение трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)(4-метоксибензил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата.



[0689] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (10 г, 25,7 ммоль) в ACN (200 мл) добавляли K_2CO_3 (10,6 г, 77 ммоль) и PMBCl (3,83 мл, 28,2 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 85 ° C и перемешивали в течение ночи. Затем полученную суспензию охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (гексан/EtOAc) с получением трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)(4-метоксибензил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата.

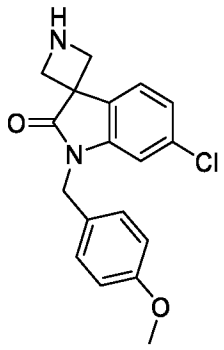
C. Получение трет-бутил-6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2'-оксоспиро[азетидин-3,3'-индолин]-1-карбоксилата.



[0690] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-((2-бром-5-хлорфенил)(4-метоксибензил)карбамоил)азетидин-1-карбоксилата (6 г, 11,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли PCy_3 (0,165 г, 0,588 ммоль), $Pd(OAc)_2$ (0,132 г, 0,588 ммоль) и третбутоксид натрия (3,39 г, 35,3 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь дегазировали, барботируя газообразный аргон в течение 3 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при 80 °C в течение 15 минут. После охлаждения до комнатной

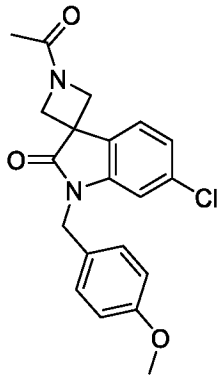
температуры реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над Na_2SO_3 и концентрировали с получением трет-бутил 6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2'-оксоспиро[азетидин-3,3'-индолина]-1-карбоксилата, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

D. Получение 6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она



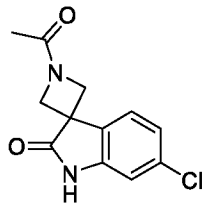
[0691] К перемешиваемому раствору трет-бутил-6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)-2'-оксоспиро[азетидин-3,3'-индолин]-1-карбоксилата (5,05 г, 11,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (14,7 мл, 58,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Полученный остаток повторно растворяли в минимальном количестве ДХМ, а затем добавляли в перемешиваемый Et_2O. Суспензию перемешивали еще 30 минут, фильтровали, промывали Et_2O и сушили с получением 6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она.

E. Получение 1-ацетил-6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она



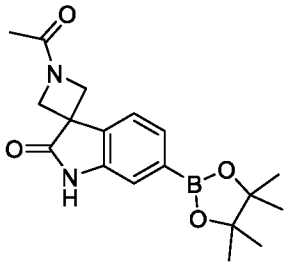
[0692] К перемешиваемому раствору 6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (2,23 г, 6,11 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,866 мл, 9,16 ммоль) и триэтиламин (8,51 мл, 61,1 ммоль) при комнатной температуре. Через 10 мин реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением 1-ацетил-6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она.

F. Получение 1-ацетил-6'-хлороспиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она



[0693] К перемешиваемому раствору 1-ацетил-6'-хлор-1'-(4-метоксибензил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (0,7 г, 1,89 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TfOH (0,835 мл, 9,44 ммоль) и ТФК (7,22 мл, 94,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и рассолом, сушили над Na_2SO_4, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (ДХМ/MeOH) с получением 1-ацетил-6'-хлороспиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она.

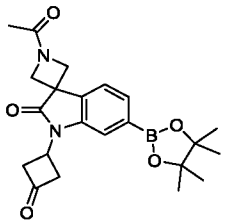
G. Получение 1-ацетил-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она



[0694] К перемешиваемому раствору 1-ацетил-6'-хлороспиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (0,35 г, 1,4 ммоль) в диоксане добавляли бис(пинаколато)дибор (1,06 г, 4,19 ммоль), ацетат калия (0,411 г, 4,19 ммоль), Pd_2dba_3 (77 мг, 0,084 ммоль) и ксантфос (100 мг, 0,209 ммоль). Полученную суспензии дегазировали, барботируя газообразный

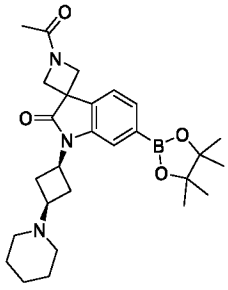
аргон в течение 5 минут. Реакционный сосуд герметично закрывали и затем нагревали при 100 ° С в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали с получением 1-ацетил-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

H. Получение 1-ацетил-1'-(3-оксоциклобутил)-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она



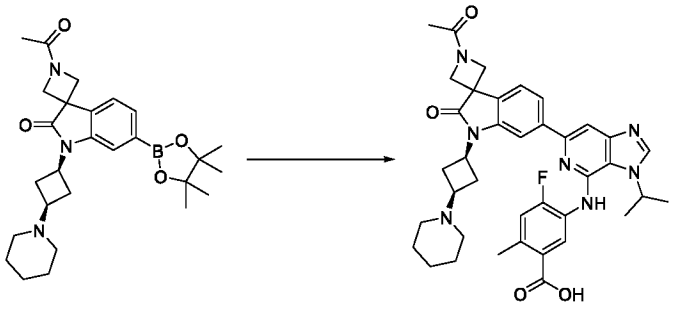
[0695] К перемешиваемому раствору 1-ацетил-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (0,478 г, 1,4 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли бромциклобутанон (0,495 мл, 5,58 ммоль) и K_2CO_3 (0,964 г, 6,68 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали до 50 ° С и перемешивали в течение ночи. Когда весь исходный материал был израсходован, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали. Фильтрат разбавляли EtOAc. Органический слой промывали водой, затем рассолом, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1-ацетил-1'-(3-оксоциклобутил)-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

I. Получение 1-ацетил-1’-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6’-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2-она

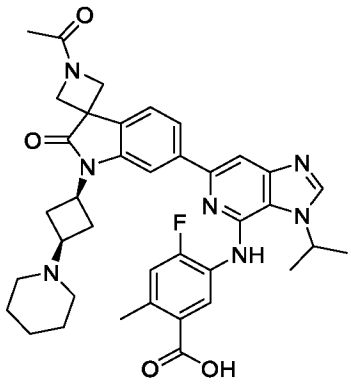


[0696] К раствору 1-ацетил-1'-(3-оксоциклобутил)-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (1 г, 2,44 ммоль) и пиперидина (0,96 мл, 9,75 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли уксусную кислоту, реагент ACS (0,88 мл, 14,62 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,55 г, 7,31 ммоль). После перемешивания смеси в течение 2 ч при комнатной температуре смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-ацетил-1'-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура 33: Получение соединений формулы (27) согласно реакционной схеме VI



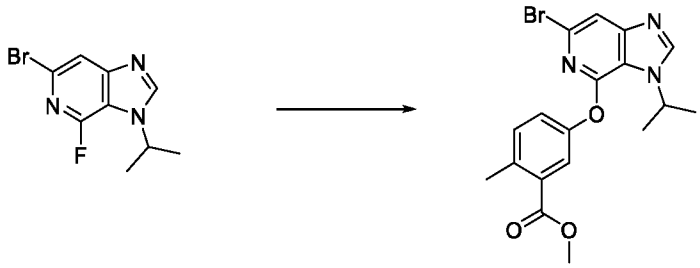
A. Получение 5-((6-(1-ацетил-2'-оксо-1'-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-6'-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты



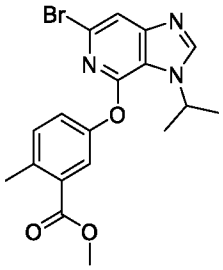
[0697] К смеси 1-ацетил-1'-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-2'-она (0,5 г, 1,04 ммоль), 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-

метилбензойной кислоты (0,25 г, 0,63 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (120,51 мг, 0,1 ммоль) в герметичной пробирке добавляли 2M Na_2CO_3 (3,65 мл) и DME (10 мл). Смесь нагревали при 90 °C в течение 1 часа, затем смесь разбавляли EtOAc и водой. К полученной смеси добавляли лимонную кислоту, чтобы довести pH до значения примерно 6. Органические слои экстрагировали ДХМ, и объединенные органические слои концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 5-((6-(1-ацетил-2'-оксо-1'-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[азетидин-3,3'-индолин]-6'-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойной кислоты.

Процедура 34: Получение соединений формулы (9), показанных на реакционной схеме I



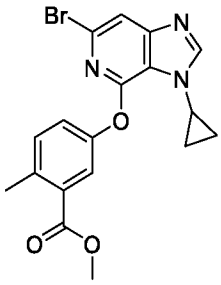
A. Получение метил-5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоата.



[0698] К смеси 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (150 мг, 0,58 ммоль) и метил-5-гидрокси-2-метилбензоата в ДМФА (3 мл) добавляли добавляли карбонат цезия (568 мг, 1,7 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 100 °C реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

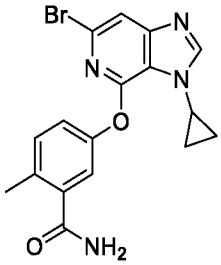
очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой с получением метил-5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоата.

[0699] Следующее соединение было получено по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3-циклопропил-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин и карбонат калия были использованы вместо 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина и карбоната цезия, соответственно:



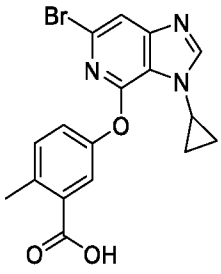
Метил 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоат

[0700] Следующее соединение получали, используя аналогичную процедуру, за исключением того, что 6-бром-3-циклопропил-4-фтор-3H-имидазо[4,5-c]пиридин, 5-гидрокси-2-метилбензамид и карбонат калия использовали вместо 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина, метил-5-гидрокси-2-метилбензоата и карбоната цезия, соответственно:



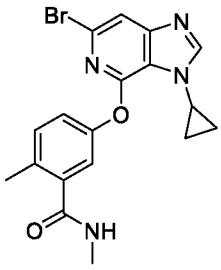
5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензамид

B. Получение 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)2-метилбензойной кислоты.



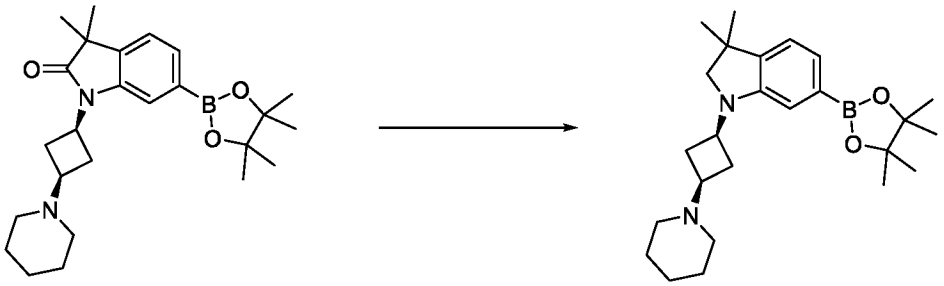
[0701] Во флакон помещали метил-5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензоат (784,4 мг, 2,0 ммоль) и гидроксид лития (818 мг, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл)/воде (5 мл). Смесь нагревали при 60 °C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и использовали на следующем этапе без очистки.

C. Получение 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида.

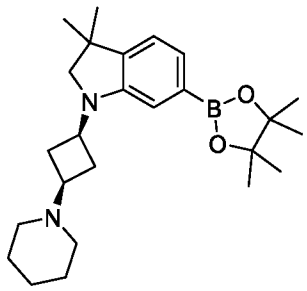


[0702] Во флакон помещали 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-2-метилбензойную кислоту (769 мг, 2,0 ммоль), гидрохлорид метиламина (668 мг, 9,9 ммоль), диэтилизопропиламин (4,2 мл, 24 ммоль) и HATU (3774 мг, 9,9 ммоль) в ACN (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час. Затем смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc, затем от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 5-((6-бром-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)окси)-N,2-диметилбензамида.

Процедура 35: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I

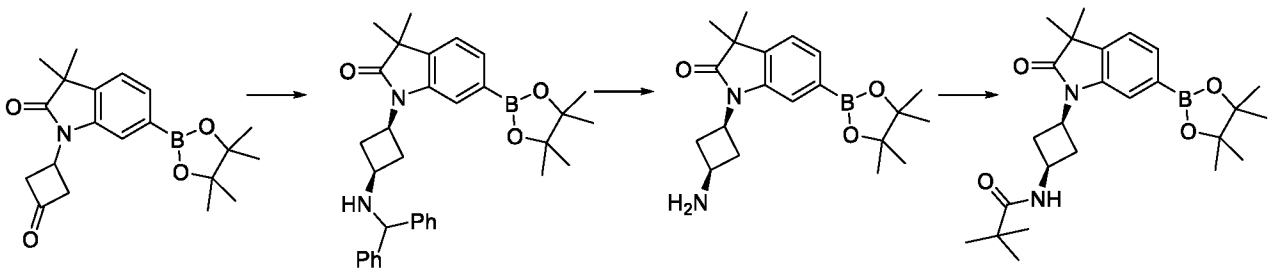


A. Получение 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолина.

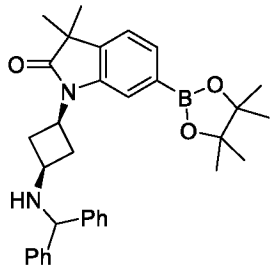


[0703] Во флакон объемом 20 мл помещали 3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (490 мг, 1,15 ммоль) в толуоле (5 мл). К этой смеси добавляли 60 мас.% Red-Al в толуоле (563,25 мкл, 2,89 ммоль). Смесь нагревали при 85 °C в течение 2 ч, а затем гасили насыщ. NaHCO3. К этой смеси добавляли Na_2SO_4, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура 36: Получение соединений формулы (13) согласно реакционной схеме I

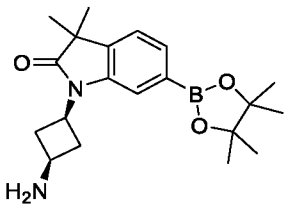


A. Получение 1-((1s,3s)-3-(бензгидриламино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



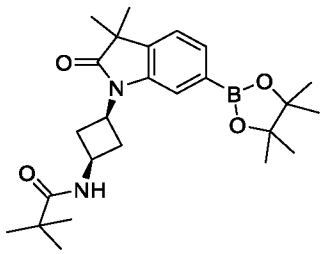
[0704] К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (10 г, 28,1 ммоль), дифенилметанамина (9,7 мл, 56,3 ммоль) и уксусной кислоты (4,87 мл, 84,5 ммоль) в DCE (100 мл) добавляли $Na(OAc)_3$ (8,9 г, 42,2 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи, затем гасили насыщ. $NaHCO_3$. Смесь фильтровали, а затем водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали, затем концентрировали с получением 1-((1s,3s)-3-(бензгидриламино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

B. Получение 1-((1s,3s)-3-аминоциклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она



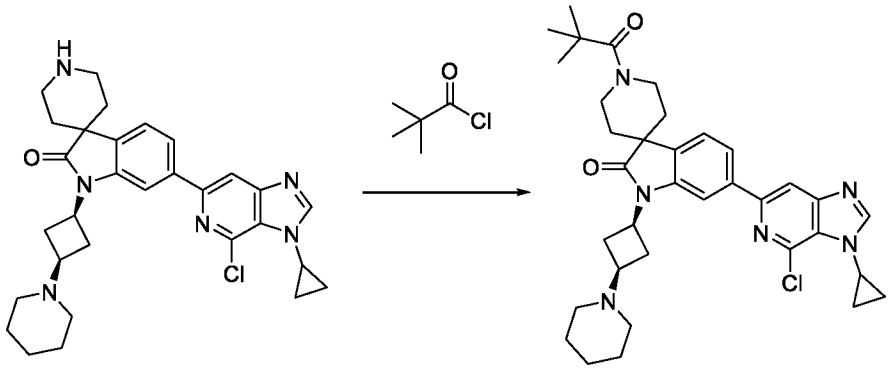
[0705] К раствору 1-((1s,3s)-3-(бензгидриламино)циклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она (23,2 г) в MeOH (30 мл) в колбу Парра добавляли Pd/C (10% мас./мас., 3,0 г, 2,8 ммоль). Затем колбу прикрепляли к шейкеру Парра, загружали H_2 (40 psi) и встряхивали в течение ночи. Полученную суспензию фильтровали через целит, затем концентрировали, получая неочищенный продукт. Остаток повторно растворяли в Et_2O (200 мл) и медленно добавляли 4 н. HCl (диоксан, 28,2 мл, 112,6 ммоль) при 0 °C при перемешивании. Через 30 мин остаток фильтровали и сушили с получением 1-((1s,3s)-3-аминоциклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она.

C. Получение N-((1s,3s)-3-(3,3-диметил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин)-1-ил)циклобутил)пиваламида

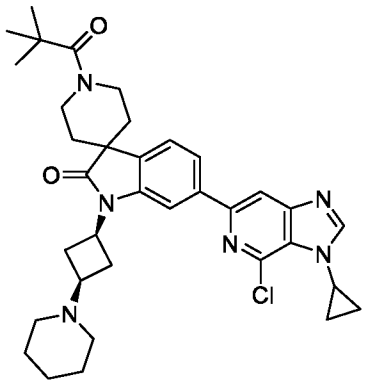


[0706] К раствору 1-((1s,3s)-3-аминоциклобутил)-3,3-диметил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолина-2-она (2,9 г, 6,9 ммоль) и триэтиламина (4,8 мл, 34,6 ммоль) в ДХМ (70 мл) добавляли по каплям пивалоилхлорид в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь загружали в колонку с силикагелем и очищали (от 100% гексана до 60% EtOAc в гексане) с получением N-((1s,3s)-3-(3,3-диметил-2-оксо-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-1-ил)циклобутил)пиваламида.

Процедура 37: Получение соединений формулы (14) согласно реакционным схемам II и IV

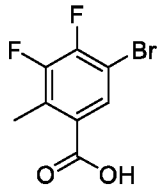


A. Получение 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-пивалоилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она



[0707] К суспензии 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она (0,092 г, 0,16 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,6 ммоль), а затем пивалоилхлорид (0,03 мл, 0,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, а затем гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 6-(4-хлор-3-циклопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1'-пивалоилспиро[индолин-3,4'-пиперидин]-2-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

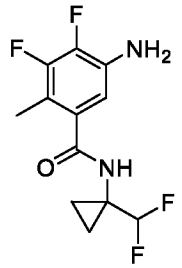
Процедура 38: Получение 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.



[0708] К раствору тетраметилпиперидина (2,67 мл, 15,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0 °C постоянно по каплям добавляли н-бутиллитий (6,60 мл, 15,2 ммоль). Смесь перемешивали 15 мин. Затем смесь по каплям добавляли к раствору 3-бром-4,5-дифторбензойной кислоты (1,50 г, 6,33 ммоль) в ТГФ (90 мл) при -78 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 минут с последующим

добавлением йодметана (1,97 мл, 31,7 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили H_2O, подкисляли 2 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

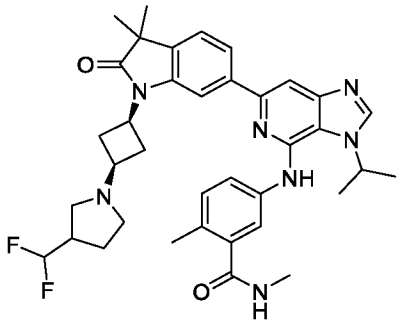
Процедура 39: Получение 5-амино-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида



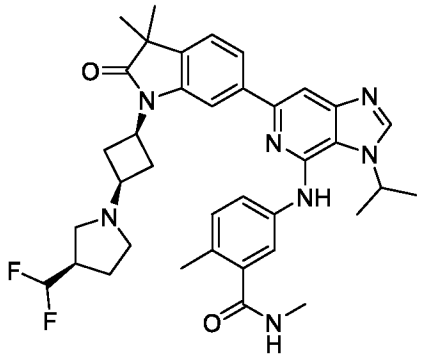
[0709] Во флакон помещали 5-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (100 мг, 0,29 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (13 мг, 0,015 ммоль), ксантфос (17 мг, 0,029 ммоль), бензофенонимин (0,055 мл, 0,33 ммоль) и карбонат цезия (287 мг, 0,88 ммоль) в диоксане (2 мл). Смесь дегазировали аргоном и нагревали при 90 °C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (MgSO4), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное промежуточное иминное соединение растворяли в ТГФ (3 мл) с последующим добавлением 2 М HCl в воде (1,1 мл). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали в вакууме. К полученному остатку добавляли этилацетат и насыщ. $NaHCO_3$. Слои разделяли и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$), фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (0,5% NEt_3 в ДХМ/MeOH) с получением 5-амино-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

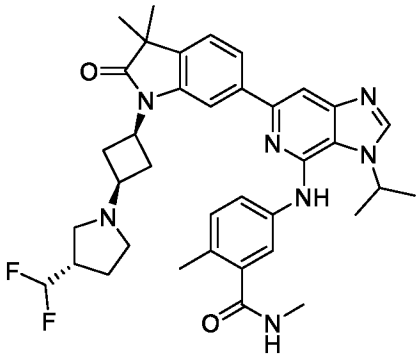
Хиральное разделение

1. Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида



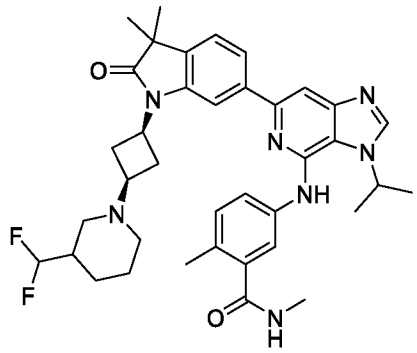
[0710] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид (Пример 104) разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном при помощи 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров:



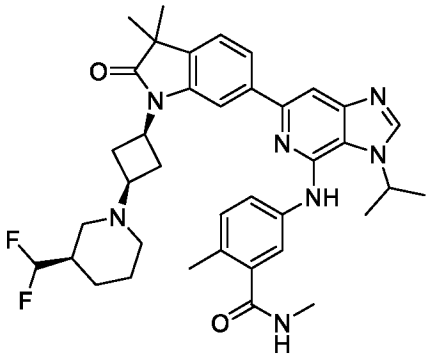


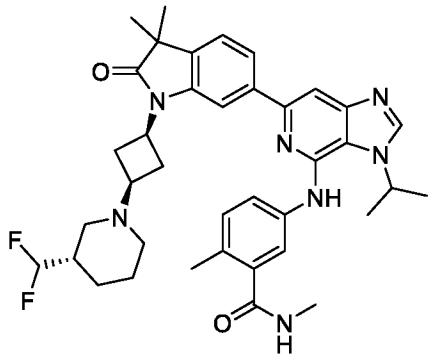
Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**Пример 104A:**
		2-ой элюируемый пик	**Пример 104B:**

2. Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамида



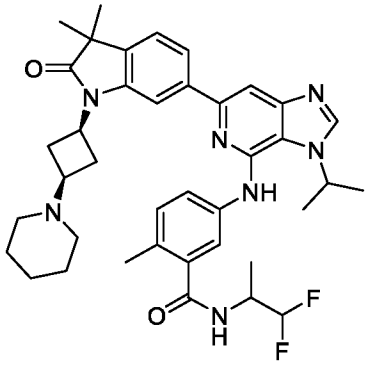
[0711] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пирролидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиперидин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид (Пример 105) разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном при помощи 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров:



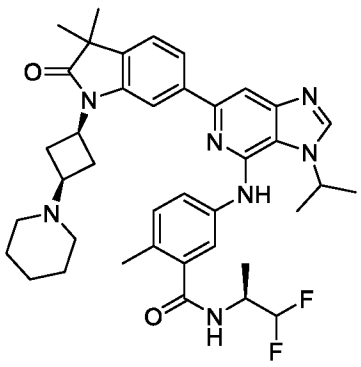


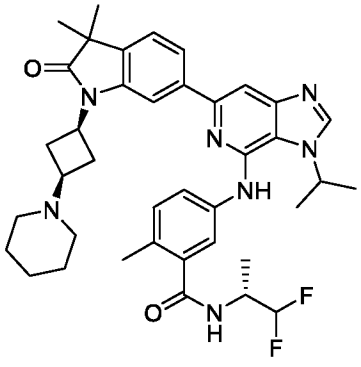
Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-(дифторметил)пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N,2-диметилбензамид	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**Пример 105A:**
		2-ой элюируемый пик	**Пример 105B:**

3. Разделение изомеров N-(1,1-дифторпропан-2-ил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид



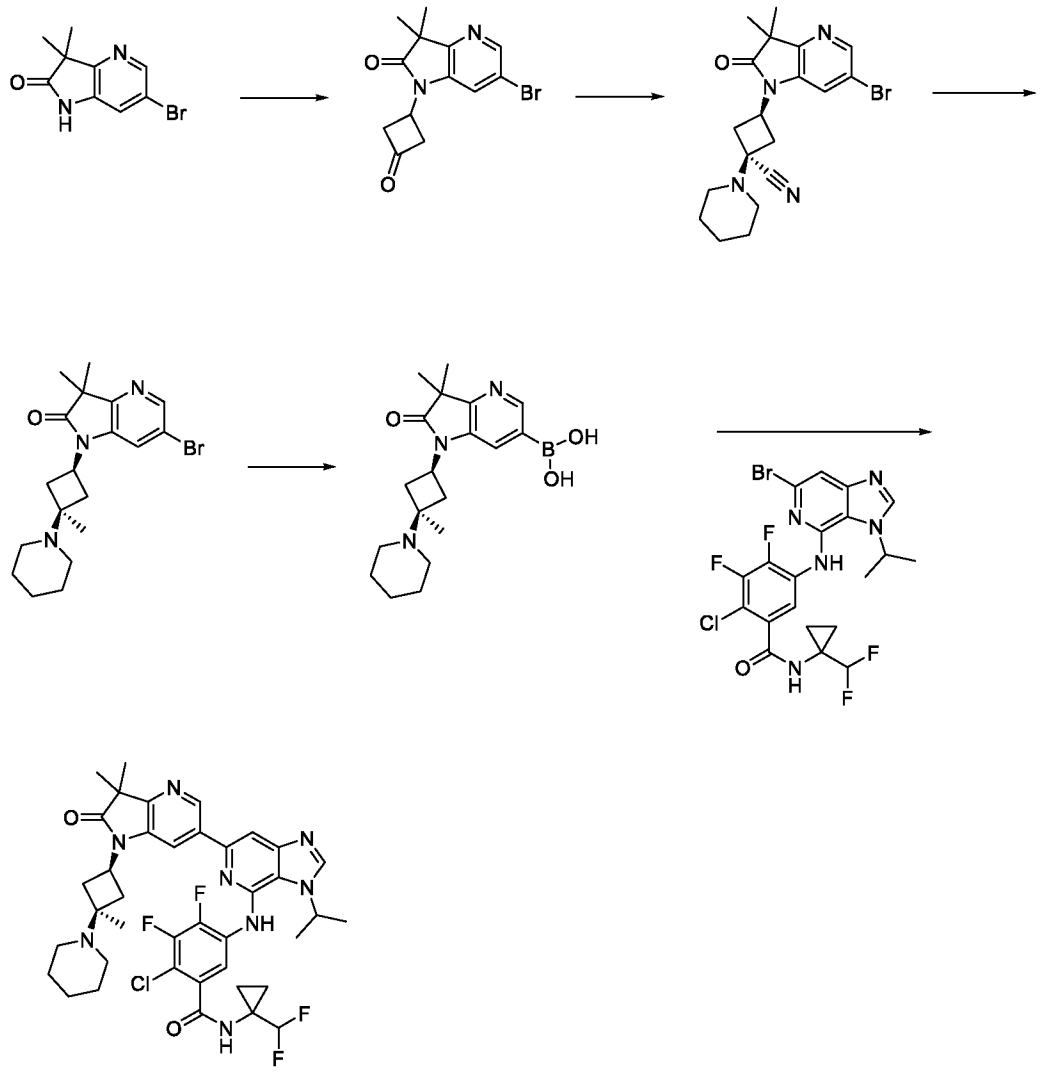
[0712] N-(1,1-дифторпропан-2-ил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (Пример 21) разделяли на колонке CHIRALPAK IC SFC 5um 21x250 мм в 50% MeOH-NH_3 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров:



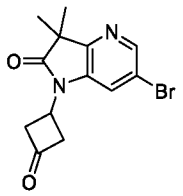


Название	Метод разделения	Пик	Пример №
N-(1,1-дифторпропан-2-ил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид	Колонка CHIRALPAK IC SFC 5 мкм 21x250 мм в 50% MeOH-NH_3 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**Пример 21A:**
		2-ой элюируемый пик	**Пример 21B:**

Процедура 40: Получение соединений формулы 1 согласно реакционной схеме VIII



А. Получение 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

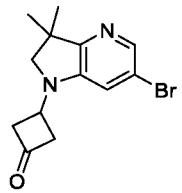


[0713] В круглодонную колбу помещали коммерчески доступный 6-бром-3,3-диметил-1Н-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (15 г, 62 ммоль) и K_2CO_3 (13 г, 93 ммоль) в ацетонитриле (140 мл) в атмосфере азота. Затем медленно добавляли 3-бромциклобутанон (6,8 мл, 75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали. К полученному твердому веществу добавляли ацетонитрил. После перемешивания смеси в течение 30 минут осадок фильтровали с

получением 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

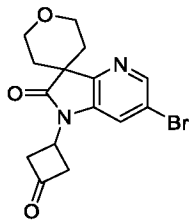
[0714] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

[0715] 3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-он



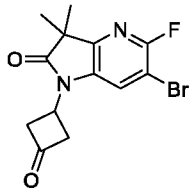
[0716] 3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

[0717] 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он



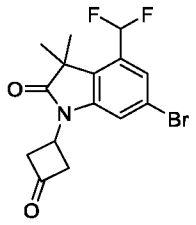
[0718] 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

[0719] 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



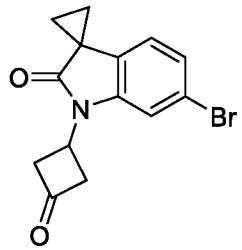
[0720] 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

[0721] 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



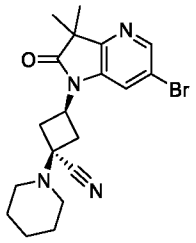
[0722] 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметилиндолин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

[0723] 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



[0724] 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бромоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

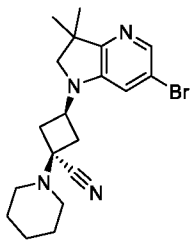
B. Получение (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила



[0725] В круглодонную колбу помещали 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (20 г, 65 ммоль) в уксусной кислоте (110 мл). К этой смеси добавляли пиперидин (7,7 мл, 78 ммоль) и TMS-CN (16 мл, 130 ммоль) при 0 ° C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Затем смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и фильтровали. Твердое вещество повторно растворяли в ДХМ, промывали насыщ. $NaHCO_3$ и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

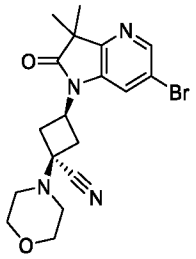
[0726] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



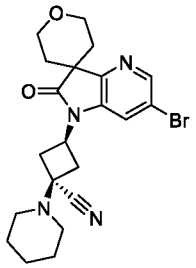
[0727] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(ii) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-морфолиноциклобутан-1-карбонитрил



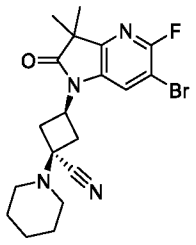
[0728] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-морфолиноциклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо пиперидина использовали морфолин.

(iii) (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-1'(2'H)-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



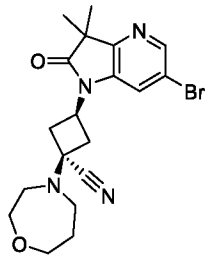
[0729] (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-1'(2'H)-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(iv) Получение (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила



[0730] (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

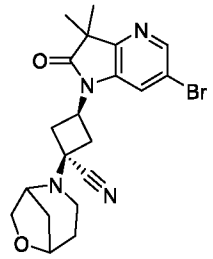
C. Получение (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутан-1-карбонитрила



[0731] В колбу объемом 20 мл помещали 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (1,0 г, 3,2 ммоль), 1,4-оксазепана гидрохлорид (0,53 г, 3,9 ммоль), $Ti(OiPr)_4$ (1,9 мл, 6,5 ммоль) в AcOH (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь охлаждали до 0 °C с последующим добавлением TMS-CN (0,81 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Затем ее концентрировали, разбавляли ДХМ и насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали через слой целита, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% EtOAc) с получением (1s,3s)-3-(6-бромо-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

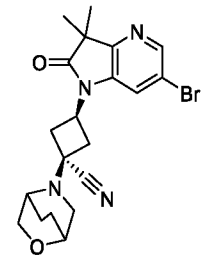
[0732] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) (1s,3s)-1-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



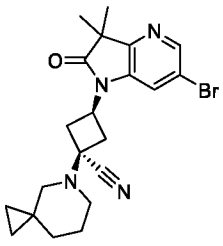
[0733] (1s,3s)-1-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида использовали 6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид.

(ii) (1s,3s)-1-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



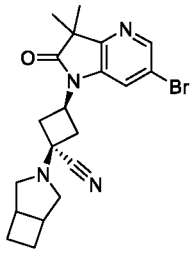
[0734] (1s,3s)-1-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида использовали 2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октана гидрохлорид.

(iii) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил



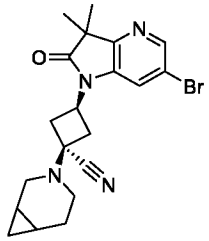
[0735] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали гидрохлорид 5-азаспиро[2.5]октана.

(iv) (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



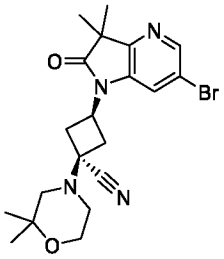
[0736] (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали гидрохлорид 3-азабицикло[3.2.0]гептана.

(v) (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



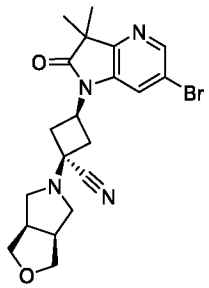
[0737] (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали гидрохлорид 3-азабицикло[4.1.0]гептана.

(vi) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(2,2-диметилморфолино)циклобутан-1-карбонитрил



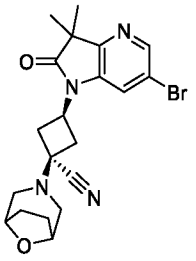
[0738] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(2,2-диметилморфолино)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что гидрохлорид 2,2-диметилморфолина использовали вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана.

(vii) (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0739] (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола гидрохлорид использовали вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана.

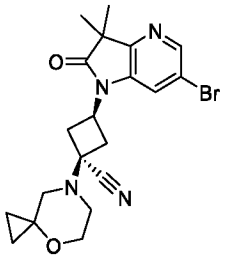
(viii) (1s,3s)-1-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0740] (1s,3s)-1-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали

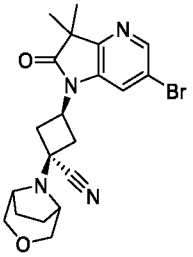
по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида использовали 8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид.

(ix) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутан-1-карбонитрил



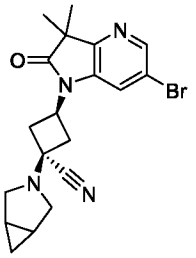
[0741] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали гидрохлорид 4-окса-7-азаспиро[2.5]октана.

(x) (1s,3s)-1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



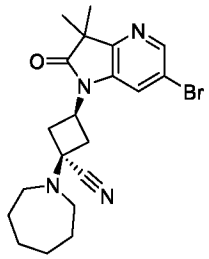
[0742] (1s,3s)-1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида использовали 3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октана гидрохлорид.

(xi) (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



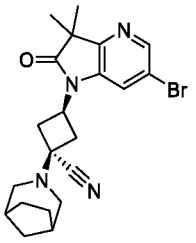
[0743] (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали гидрохлорид 3-азабицикло[3.1.0]гексана.

(xii) (1s,3s)-1-(азепан-1-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



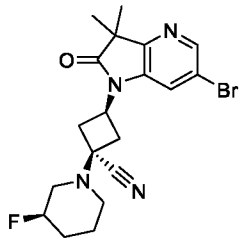
[0744] (1s,3s)-1-(азепан-1-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана использовали азепан.

(xiii) (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



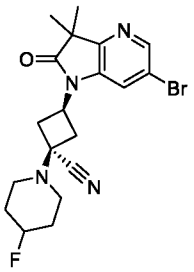
[0745] (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали с использованием аналогичной методики, за исключением того, что вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида использовали 3-азабицикло[3.2.1]октан.

(xiv) (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



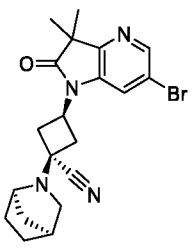
[0746] (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что (R)-3-фторпиперидин использовали вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана.

(xv) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



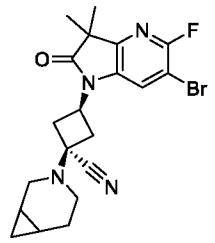
[0747] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 4-фторпиперидин использовали вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана.

(xvi) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



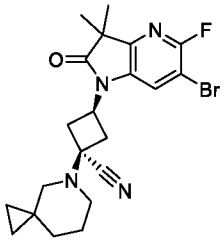
[0748] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептана гидрохлорид использовали вместо 1,4-оксазепана гидрохлорида.

(xvii) (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0749] (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 3-азабицикло[4.1.0]гептана и 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он были использованы вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана и 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она, соответственно.

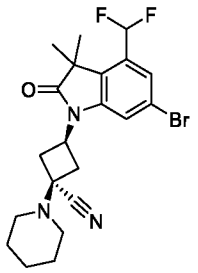
(xviii) (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил



[0750] (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил) циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 5-азаспиро[2.5]октана и

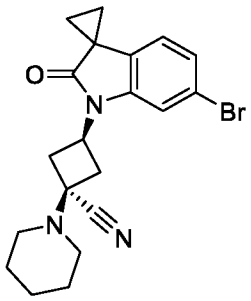
6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он использовали вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана и 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она, соответственно.

(xix) (1s,3s)-3-(6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



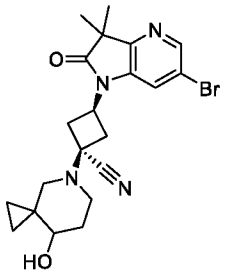
[0751] (1s,3s)-3-(6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали, используя аналогичную процедуру, за исключением того, что 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(xx) (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил



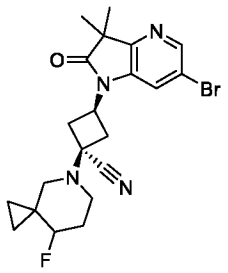
[0752] (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-1'-(3-оксоциклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(xxi) (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил



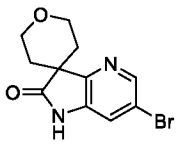
[0753] (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что реакцию проводили с гидрохлоридом 5-азаспиро[2.5]октан-8-ола при 40 °C вместо гидрохлорида 1,4-оксазепана при комнатной температуре.

D. Получение (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрила



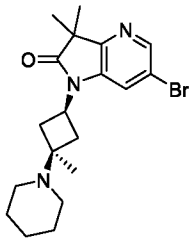
[0754] В колбу объемом 25 мл помещали 3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксопирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-гидрокси-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-карбонитрил (0,16 г, 0,36 ммоль) в ДХМ (2 мл). К этой смеси добавляли (диэтиламино)серы трифторид (0,090 мл, 0,72 ммоль) при 0 °C. После нагревания смеси до комнатной температуры и перемешивания в течение 1 ч ее гасили насыщ. K_2CO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% EtOAc) с получением (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

E. Получение 6'-бром-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-она.



[0755] В 250-миллилитровую одногорлую круглодонную колбу помещали коммерчески доступный 6-бром-1,3-дигидропирроло[3,2-b]пиридин-2-он (1,0 г, 4,7 ммоль) и N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (1,4 мл, 9,0 ммоль) в ТГФ (20 мл). Смесь охлаждали до -78 °C и к ней по каплям добавляли раствор н-BuLi (4,7 мл, 12 ммоль, 2,5 М). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением 6'-бром-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-она.

F. Получение 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она

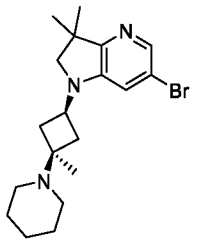


[0756] В одногорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (5,0 г, 12 ммоль) и AgOTf (5,1 г, 20 ммоль) в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин, а затем охлаждали до -78 ° С. К смеси по каплям добавляли MeMgBr (12 мл, 3,0 М в эфире). Затем смесь сразу же нагревали до -10 ° С. После перемешивания при -10 °C в течение 15 мин реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl и насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% EtOAc) с получением 6-бром-3,3-

диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

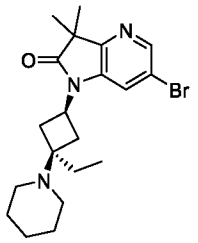
[0757] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин



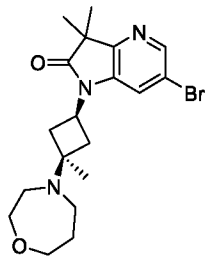
[0758] 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(ii) 6-бром-1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



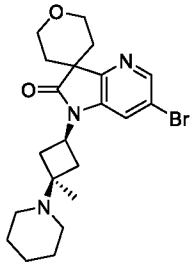
[0759] 6-бром-1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что EtMgBr использовали вместо MeMgBr.

(iii) 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



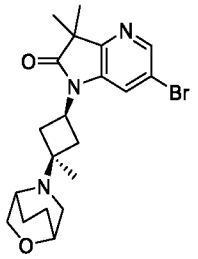
[0760] 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(iv) 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он



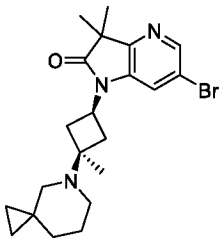
[0761] 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксо-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-1'(2'H)-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(v) 1-((1s,3s)-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



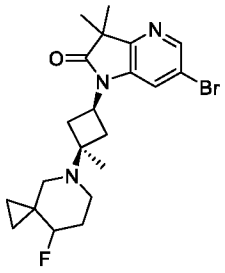
[0762] 1-((1s,3s)-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(vi) 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



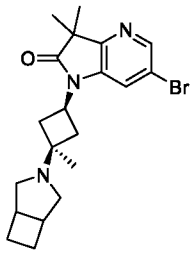
[0763] 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бромо-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(vii) 6-бром-1-((1s,3s)-3-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



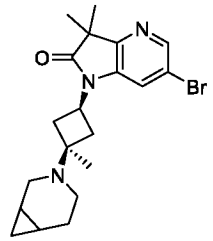
[0764] 6-бром-1-((1s,3s)-3-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(viii) 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



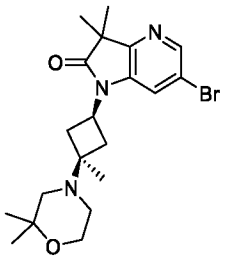
[0765] 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(ix) 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



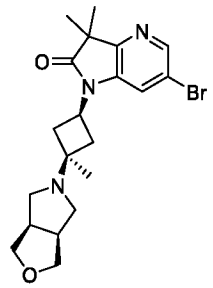
[0766] 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[4,1-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(x) 6-бром-1-((1s,3s)-3-(2,2-диметилморфолино)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



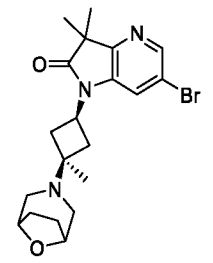
[0767] 6-бром-1-((1s,3s)-3-(2,2-диметилморфолино)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(2,2-диметилморфолино)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xi) 6-бром-3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-метил-3-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



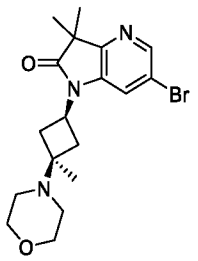
[0768] 6-бром-3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-метил-3-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xii) 1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



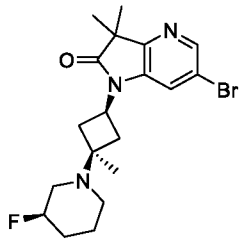
[0769] 1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(2-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xiii) 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



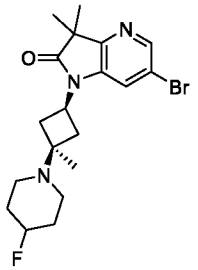
[0770] 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-морфолиноциклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xiv) 6-бром-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



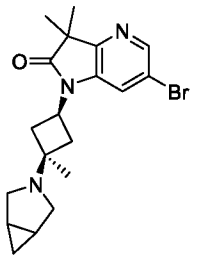
[0771] 6-бром-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3S)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xv) 6-бром-1-((1s,3s)-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



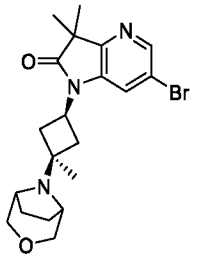
[0772] 6-бром-1-((1s,3s)-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-фторпиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xvi) 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



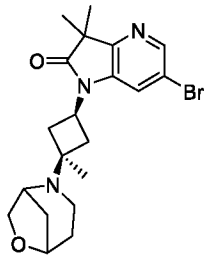
[0773] 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xvii) 1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



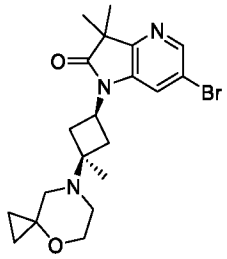
[0774] 1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xviii) 1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



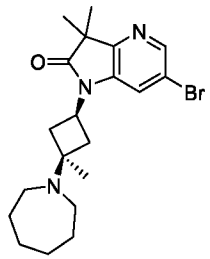
[0775] 1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xix) 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



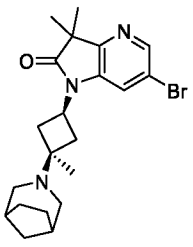
[0776] 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бромо-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xx) 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



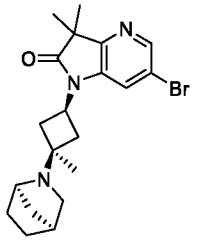
[0777] 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(азепан-1-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxi) 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



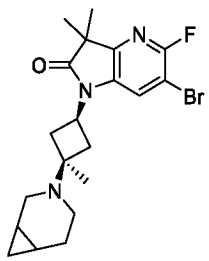
[0778] 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxii) 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



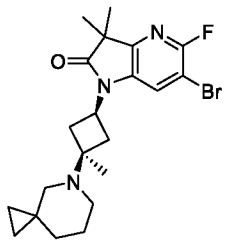
[0779] 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3S)-1-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxiii) 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



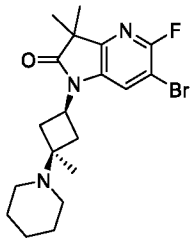
[0780] 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-1-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxiv) 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[0781] 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутан-1-карбонитрил использовали вместо (1s,3s)-3-(6-бромо-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

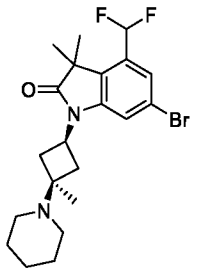
(xxv) 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[0782] 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-5-фтор-3,3-диметил-

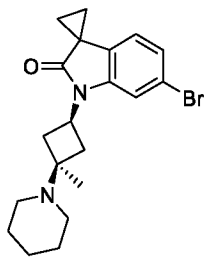
2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxvi) 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он



[0783] 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

(xxvii) 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он



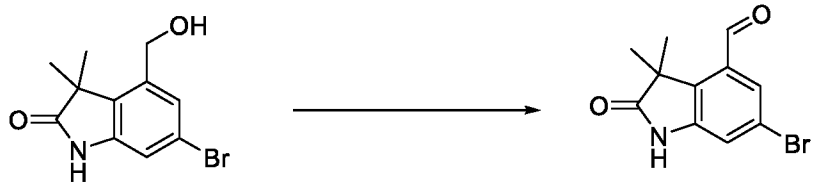
[0784] 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что (1s,3s)-3-(6'-бром-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-1'-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил был использован вместо (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила.

G. Получение 6-бром-4-(гидроксиметил)-3,3-диметилиндолин-2-она



[0785] В одногорлую круглодонную колбу на 100 мл помещали метил-6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-4-карбоксилат (2,6 г, 8,7 ммоль) в MeOH (17 мл). Затем добавляли $NaBH_4$ (3,4 г, 88 ммоль) и полученную смесь нагревали при 50 ° C в течение 18 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и разбавляли ДХМ и водой. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

H. Получение 6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-4-карбальдегида



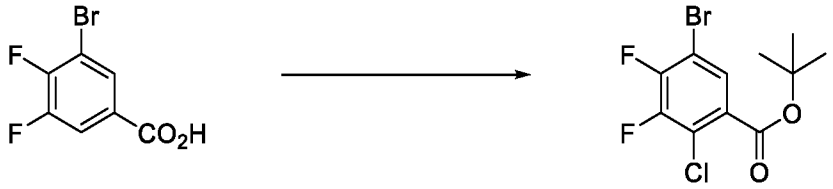
[0786] В одногорлую круглодонную колбу на 100 мл помещали 6-бром-4-(гидроксиметил)3,3-диметилиндолин-2-он (1,8 г, 6,6 ммоль) в ДХМ (26 мл). Затем добавляли периодинан Десса Мартина (4,2 г, 10 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

I. Получение 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметилиндолин-2-она



[0787] В одногорлую круглодонную колбу на 100 мл помещали 6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-4-карбальдегид (0,8 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (15 мл). К этой смеси добавляли раствор Deoxo-Fluor (1,0 г, 4,4 ммоль), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь экстрагировали ДХМ и объединенные органические слои промывали рассолом, сушили (Na_2SO_4), фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии (от 100% гексана до 100% EtOAc, затем от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 6-бром-4-(дифторметил)-3,3-диметилиндолин-2-она.

J. Получение трет-бутил-5-бром-2-хлор-3,4-дифторбензоата.



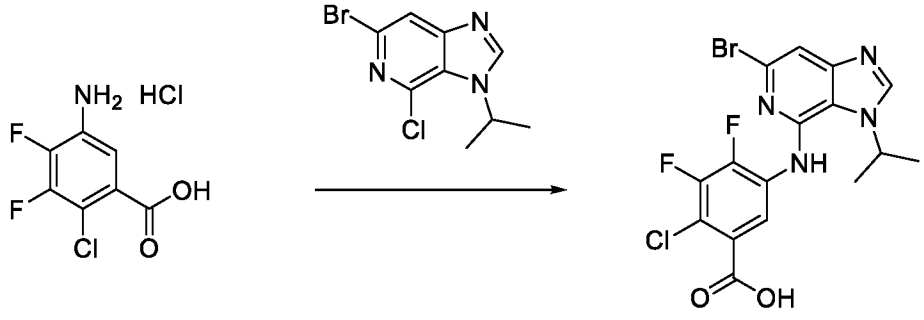
[0788] В круглодонную одногорлую колбу на 1000 мл помещали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (10,7 мл, 63,3 ммоль) в ТГФ (300 мл). Раствор охлаждали до -78 °C, и к нему по каплям добавляли н-BuLi (25 мл, 63 ммоль, 2,5 М в гексане). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78 ° С в течение 15 мин, затем по каплям добавляли раствор 3-бром-4,5-дифторбензойной кислоты (6,00 г, 25,3 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С. Смесь перемешивали при -78 ° С в течение 30 мин, после чего по каплям добавляли гексахлорэтан (30,0 г, 126 ммоль) в 50 мл ТГФ. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем гасили H_2O, концентрировали, повторно растворяли в H_2O и промывали гексанами. Водный слой подкисляли конц. HCl. Твердые вещества собирали фильтрованием, растворяли в EtOAc, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и повторно растворяли в ТГФ (100 мл), затем добавляли Boc_2O (12,2 г, 55,7 ммоль) и DMAP (620 мг, 5,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке (от 10% EtOAc в гексане до 25% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-5-бром-2-хлор-3,4-дифторбензоата.

K. Получение гидрохлорида 5-амино-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.



[0789] В одногорлую круглодонную колбу на 500 мл помещали трет-бутил-5-бром-2-хлор-3,4-дифторбензоат (4,75 г, 14,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (664 мг, 0,725 ммоль), ксантфос (839 мг, 1,45 ммоль), Cs_2CO_3 (7,09 г, 21,8 ммоль) и $BocNH_2$ (2,04 г, 17,4 ммоль) в диоксане (50 мл). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 18 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через подушку из целита, промывали ДХМ и концентрировали. Остаток пропускали через колонку с диоксидом кремния (от 10% EtOAc в гексане до 100% EtOAc), концентрировали и растворяли в диоксане (15 мл), затем добавляли HCl (73,0 мл, 289 ммоль, 4,0 М в диоксане). Полученную смесь перемешивали при 55 ° С в течение 5 часов, затем охлаждали до 0 ° С и полученный осадок собирали фильтрацией с получением гидрохлорида 5-амино-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты. Это соединение использовали без дополнительной очистки.

L. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

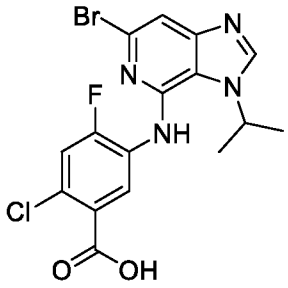


[0790] В 250-миллилитровую одногорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, помещали гидрохлорид 5-амино-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты (4,10 г, 16,8 ммоль) в ДМФА (17 мл). Смесь охлаждали до 0 °C, и к ней добавляли NaH (2,67 г, 67,2 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 5 мин с последующим добавлением 6-бром-4-хлор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (5,07 г, 18,5 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при 60 ° С в течение 30 мин ее охлаждали до комнатной температуры

и гасили водным раствором лимонной кислоты. Осадки собирали фильтрованием, промывали H_2O и сушили в вакууме с получением 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты. Это соединение использовали без дополнительной очистки.

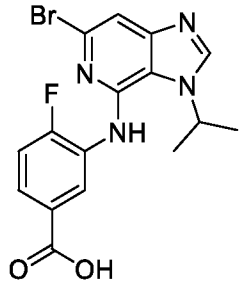
[0791] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота.



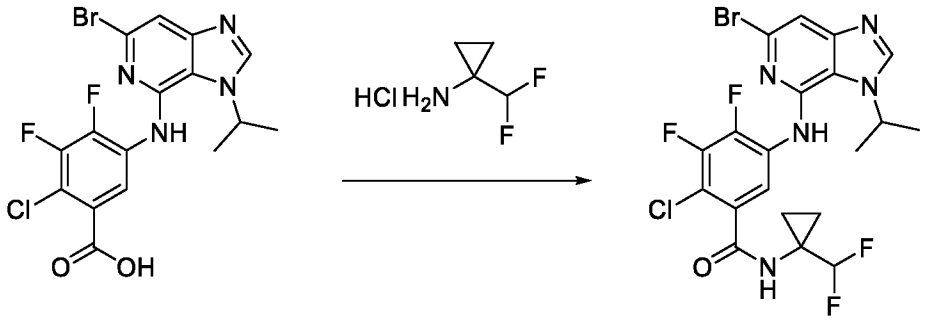
[0792] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота была получена по аналогичной процедуре, за исключением того, что коммерчески доступная 5-амино-2-хлор-4-фторбензойная кислота была использована вместо гидрохлорида 5-амино-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(ii) 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензойная кислота



[0793] 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензойная кислота была получена по аналогичной процедуре, за исключением того, что коммерчески доступная 3-амино-4-фторбензойная кислота была использована вместо гидрохлорида 5-амино-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

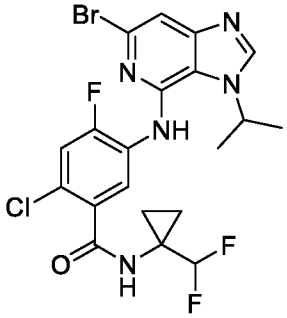
M. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамида



[0794] В одногорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойную кислоту (1,50 г, 3,37 ммоль), гидрохлорид 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина (0,725 г, 5,05 ммоль) и HATU (2,30 г, 6,06 ммоль) в ДМФА (15 мл). К этой смеси добавляли $N(iPr)_2Et$ (2,93 мл, 16,8 ммоль) при комнатной температуре, и полученную смесь перемешивали при 60 ° C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили H_2O. Осадки собирали фильтрованием, промывали H_2O, а затем Et_2O и сушили в вакууме с получением 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамида. Это соединение использовали без дополнительной очистки.

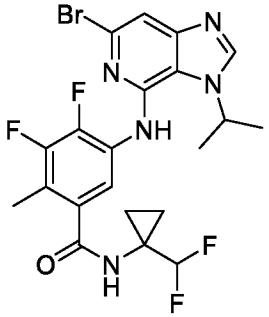
[0795] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид



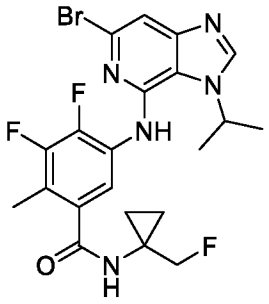
[0796] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота была использована вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(ii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид



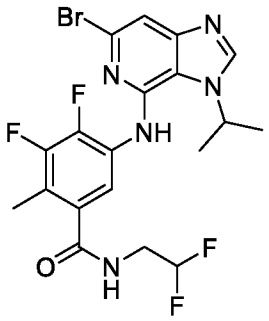
[0797] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота была использована вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(iii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамид



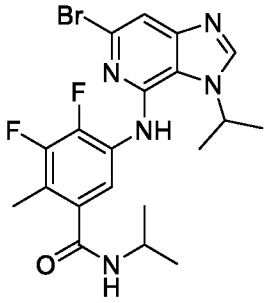
[0798] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота и гидрохлорид 1-(фторметил)циклопропан-1-амина использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлоро-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(iv) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид



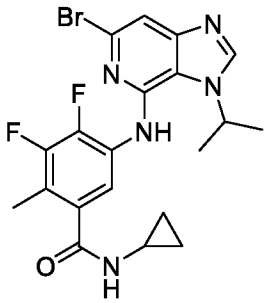
[0799] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойную кислоту и 2,2-дифторэтан-1-амин использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(v) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропил-2-метилбензамид



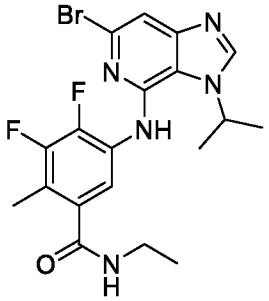
[0800] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропил-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойная кислота и пропан-2-амин использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлоро-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(vi) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-метилбензамид



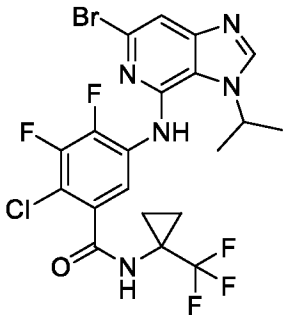
[0801] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойную кислоту и циклопропанамин использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(vii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид



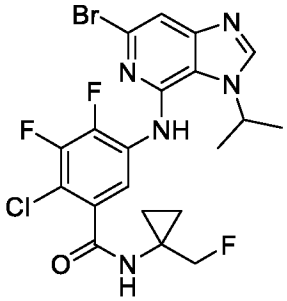
[0802] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойную кислоту и этиламин использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(viii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(трифторметил)циклопропил)бензамид



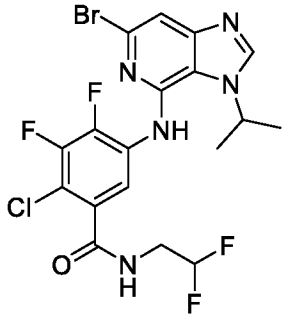
[0803] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(трифторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что коммерчески доступный гидрохлорид 1-(трифторметил)циклопропан-1-амина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(ix) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид



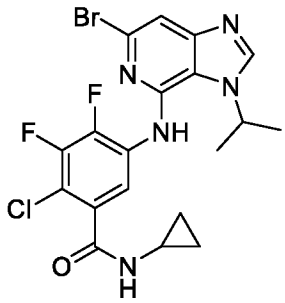
[0804] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 1-(фторметил)циклопропан-1-амина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(x) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид



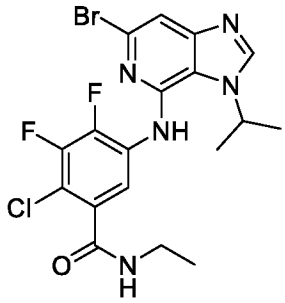
[0805] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 2,2-дифторэтан-1-амина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(xi) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-циклопропил-3,4-дифторбензамид



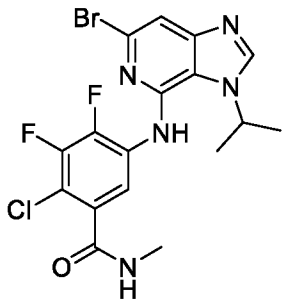
[0806] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-циклопропил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид циклопропанамина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(xii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид



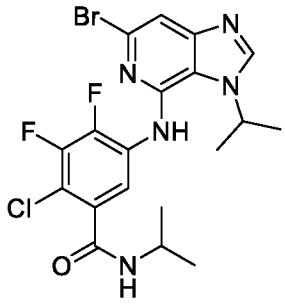
[0807] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид этиламина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(xiii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-метилбензамид



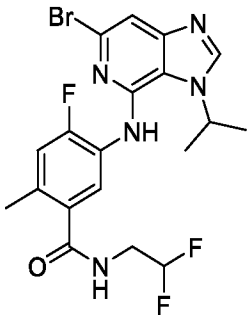
[0808] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид метиламина использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(xiv) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид



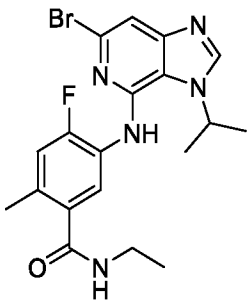
[0809] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина использовали гидрохлорид изопропиламина.

(xv) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-метилбензамид



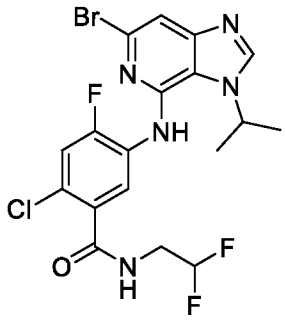
[0810] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 2,2-дифторэтан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойную кислоту использовали вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ила)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты, соответственно.

(xvi) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид



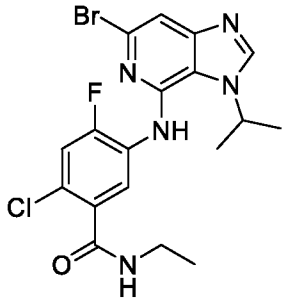
[0811] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что этиламина гидрохлорид и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензойная кислота были использованы вместо 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорида и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты, соответственно.

(xvii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид



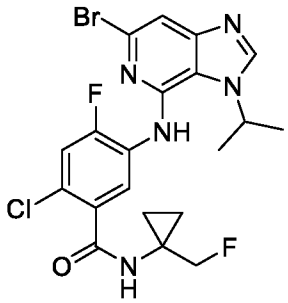
[0812] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид получали, используя аналогичную процедуру, за исключением того, что гидрохлорид 2,2-дифторэтан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота были использованы вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты, соответственно.

(xviii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-4-фторбензамид



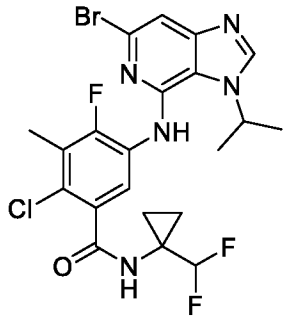
[0813] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-4-фторбензамид получали, используя аналогичную процедуру, за исключением того, что этиламина гидрохлорид и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота были использованы вместо гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты, соответственно.

(xix) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид



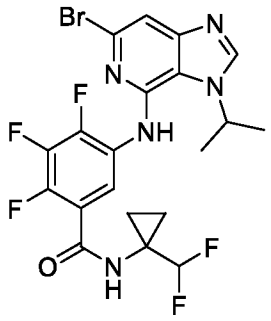
[0814] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что гидрохлорид 1-(фторметил)циклопропан-1-амина и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фторбензойная кислота были использованы вместо 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина гидрохлорида и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты, соответственно.

(xx) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-3-метилбензамид



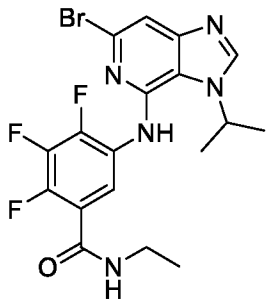
[0815] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-3-метилбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойная кислота была использована вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(xxi) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-2,3,4-трифторбензамид



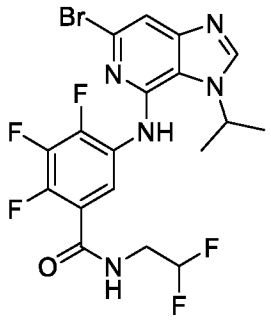
[0816] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-2,3,4-трифторбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензойную кислоту использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(xxii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2,3,4-трифторбензамид



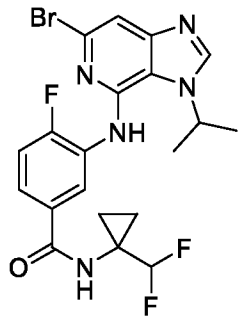
[0817] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2,3,4-трифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензойную кислоту и гидрохлорид этиламина использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина, соответственно.

(xxiii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4-трифторбензамид



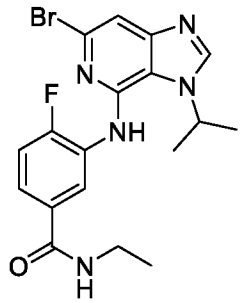
[0818] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4-трифторбензамид получали, используя аналогичную процедуру, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензойная кислота и 2,2-дифторэтан-1-амина гидрохлорид были использованы вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина, соответственно.

(xxiv) 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид



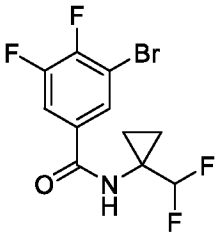
[0819] 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензойная кислота была использована вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

(xxv) 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид



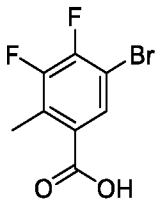
[0820] 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)4-фторбензойная кислота и этиламин использовались вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты и гидрохлорида 1-(дифторметил)циклопропан-1-амина.

(xxvi) 3-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4,5-дифторбензамид



[0821] 3-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4,5-дифторбензамид был получен с использованием аналогичной методики, за исключением того, что 3-бром-4,5-дифторбензойную кислоту использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифторбензойной кислоты.

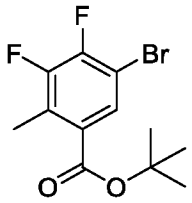
N. Получение 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.



[0822] В одногорлую круглодонную колбу объемом 1 л помещали 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (10,7 мл, 63,3 ммоль) в ТГФ (30 мл). Раствор охлаждали до 0 °C в атмосфере азота и к нему по каплям добавляли *н*-BuLi (24,3 мл, 60,8 ммоль, 2,5 M в гексане). После перемешивания при 0 °C в течение 15 минут указанную смесь по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 3-бром-4,5-дифторбензойной кислоты (6,00 г,

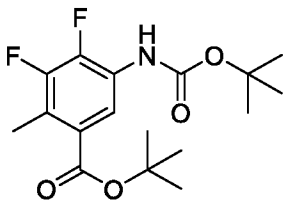
25,3 ммоль) в ТГФ (300 мл) при -78 ° С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 30 минут. К этому раствору по каплям добавляли йодметан (7,89 мл, 127 ммоль) при -78 °С. Полученную реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем гасили H_2O, подкисляли 2 М HCl и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали под вакуумом с получением 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты, которую использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

O. Получение трет-бутил-5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензоата.



[0823] В одногорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензойную кислоту (5,00 г, 19,9 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридин (730 мг, 5,98 ммоль) в ДХМ (40 мл) и трет-BuOH (40 мл). К этой смеси добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (8,69 г, 39,8 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 18 ч ее концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт растворяли в EtOAc, промывали 10% водной лимонной кислотой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 5% EtOAc в гексане) с получением трет-бутил-5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензоата.

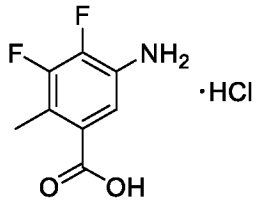
P. Получение трет-бутил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензоата.



[0824] В герметичную пробирку помещали *трет*-бутил 5-бром-3,4-дифтор-2-метилбензоат (4,86 г, 15,8 ммоль), трет-бутилкарбамат (7,42 г, 63,3 ммоль), $Pd_2(dba)_3$•$CHCl_3$ (724 мг, 791 мкмоль), ксантфос (916 мг, 1,58 ммоль) и Cs_2CO_3 (7,73 г, 23,7

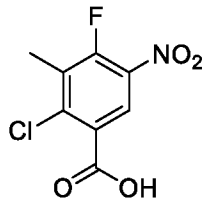
ммоль) в диоксане (67 мл). Реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 100 °C в течение 3 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 30% EtOAc в гексане) с получением *трет*-бутил 5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензоата.

Q. Получение 5-амино-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.



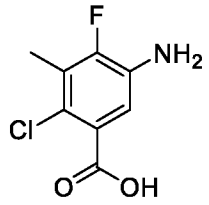
[0825] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали *трет*-бутил 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензоат (3,29 г, 9,58 ммоль) в диоксане (20 мл). К этой смеси добавляли HCl (24,0 мл, 96,0 ммоль, 4 М в диоксане), и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем смесь охлаждали до 0 °C, осадки собирали фильтрованием и промывали холодным диоксаном с получением гидрохлорида 5-амино-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты. Далее это соединение использовали без дополнительной очистки.

R. Получение 2-хлор-4-фтор-3-метил-5-нитробензойной кислоты.



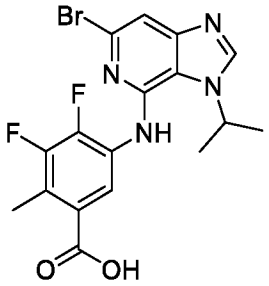
[0826] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-хлор-4-фтор-3-метилбензойную кислоту (2,0 г, 11 ммоль) в конц. растворе серной кислоты (20 мл). К указанной смеси по каплям добавляли 69% HNO_3 (0,69 мл) при 0 ° C. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Затем ее перелили в колбу, содержащую 300 мл ледяной воды. Полученные осадки собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 2-хлор-4-фтор-3-метил-5-нитробензойной кислоты.

S. Получение 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойной кислоты.



[0827] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-хлор-4-фтор-3-метил-5-нитробензойную кислоту (1,0 г, 4,3 ммоль) и 10 мас. % Pd/C (0,22 г, 0,21 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, продували H_2, а затем баллон, заполненный H_2. К этой смеси добавляли HCl в диоксане (2,2 мл, 4 М). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, растворяли в MeOH, фильтровали через слой целита, концентрировали, ресуспендировали в диоксане. Полученные твердые вещества собирали фильтрованием, получая 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойную кислоту.

T. Получение 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.

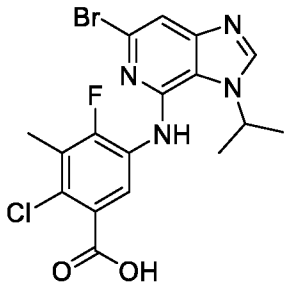


[0828] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещали гидрохлорид 5-амино-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты (1,17 г, 5,23 ммоль) в NMP (12 мл). Смесь охлаждали до 0 °C, и к ней добавляли NaH (0,837 г, 20,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут с последующим добавлением 6-бром-4-фтор-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина (1,62 г, 6,28 ммоль). Указанную реакционную смесь перемешивали при 60 °C в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водным раствором лимонной кислоты. Осадки собирали фильтрованием, промывали H_2O и сушили в вакууме с получением 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-

2-метилбензойной кислоты. Далее это соединение использовали без дополнительной очистки.

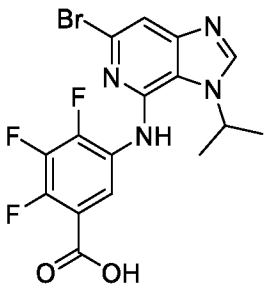
[0829] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойная кислота



[0830] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойная кислота была получена по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-амино-2-хлор-4-фтор-3-метилбензойная кислота была использована вместо 5-амино-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.

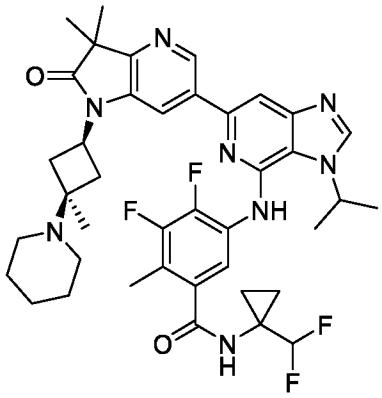
(ii) 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензойная кислота



[0831] 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензойная кислота была получена по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-амино-2,3,4-трифторбензойная кислота была использована вместо 5-амино-3,4-дифтор-2-метилбензойной кислоты.

U. Получение N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-

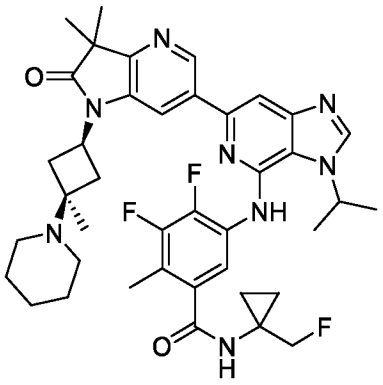
пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (**Пример 185**)



[0832] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (120 мг, 0,31 ммоль), бис(пинаколато)дибор (93,2 мг, 0,37 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (35,3 мг, 0,03 ммоль) и KOAc (90,1 мг, 0,92 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком и дегазировали N_2, помещали в микроволновый реактор, нагревали при 150 °C в течение 45 мин и охлаждали до комнатной температуры. К этой смеси добавляли 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (157 мг, 0,31 ммоль) и 2M Na_2CO_3 (0,31 мл). Смесь помещали в микроволновый реактор, нагревали при 125 °C в течение 25 мин и охлаждали до КТ. Затем указанную смесь очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с последующей хроматографией с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде/0,1% ТФК в ACN) с получением N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

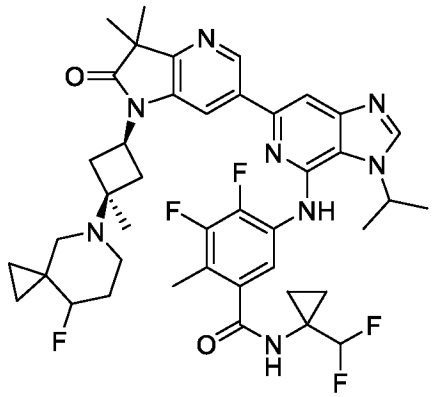
[0833] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамид (**Пример 186**)



[0834] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)-2-метилбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

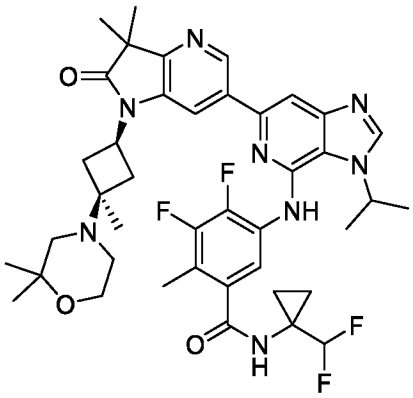
(ii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 187**)



[0835] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-

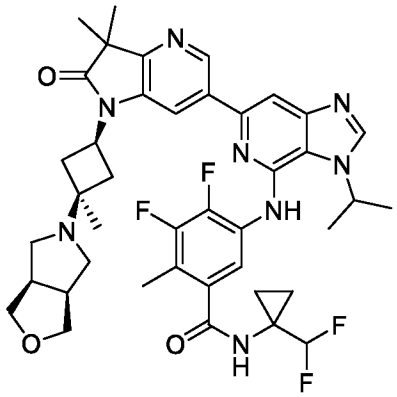
((1s,3s)-3-(8-фтор-5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(iii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-диметилморфолино)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 188**)



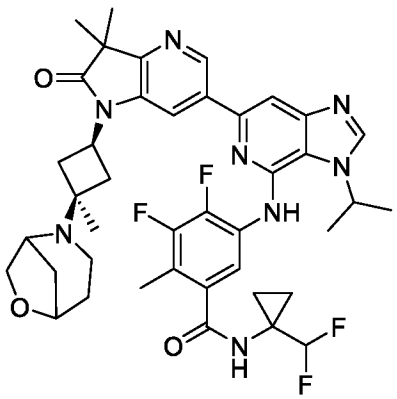
[0836] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2,2-диметилморфолино)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-((1s,3s)-3-(2,2-диметилморфолино)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(iv) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-метил-3-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 189**)



[0837] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-метил-3-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1S,3s)-3-метил-3-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

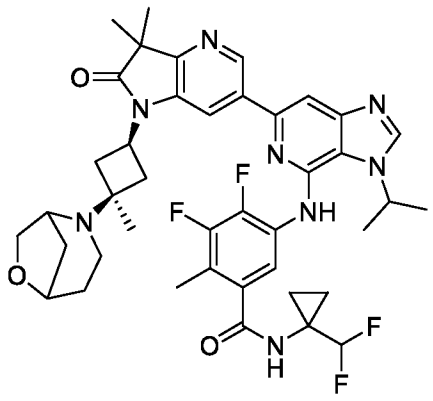
(v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 190**)



[0838] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-

диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин2-она.

[0839] **Хиральное разделение:** Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида

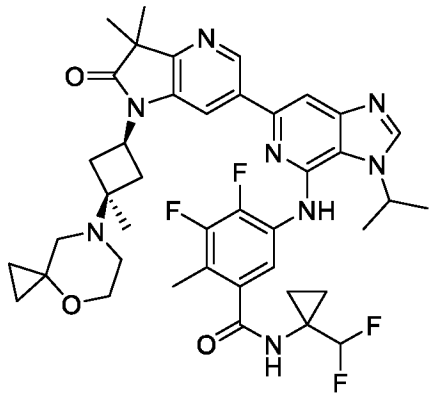


[0840] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров, которые были дополнительно очищены обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN):

Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(6-окса-2-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**Пример 191**
		2-ой элюируемый пик	**Пример 192**

b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид			

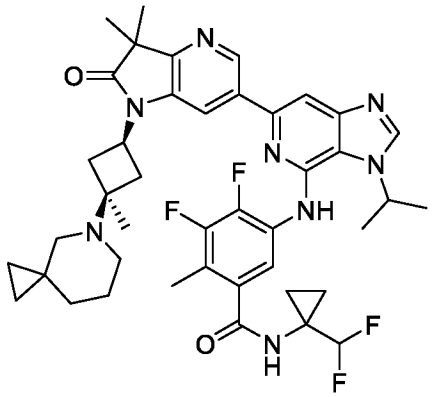
(vi) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 193**)



[0841] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

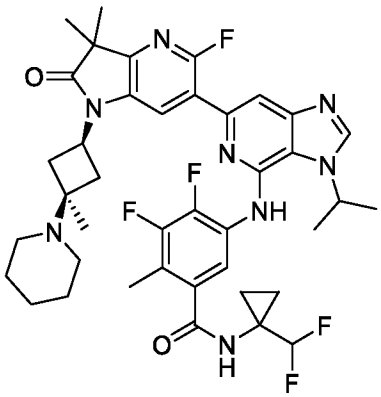
(vii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-

имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 194**)



[0842] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

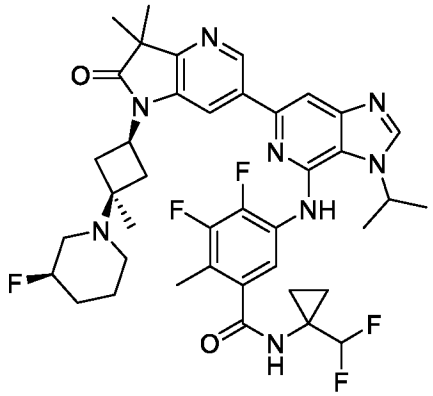
(viii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 195**)



[0843] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-

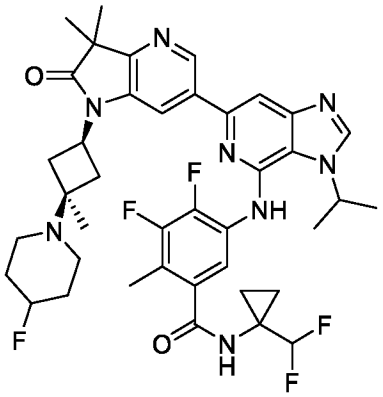
диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(ix) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 196**)



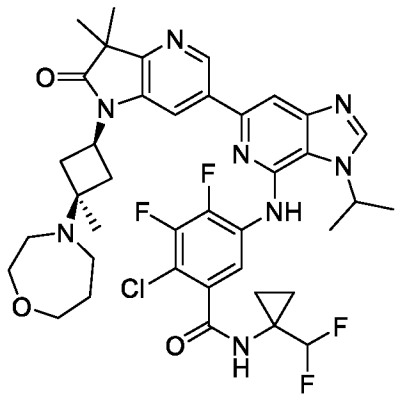
[0844] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(x) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1s,3s)-3-((4-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 197**)



[0845] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1s,3s)-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-((1s,3s)-3-(4-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

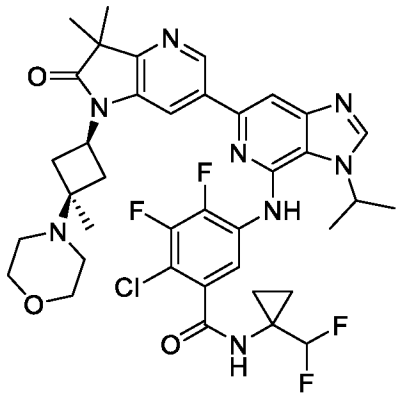
(xi) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 198**)



[0846] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-

3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид **(Пример 199)**

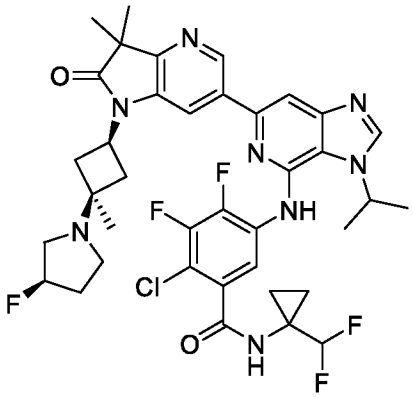


[0847] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xiii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-

изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид

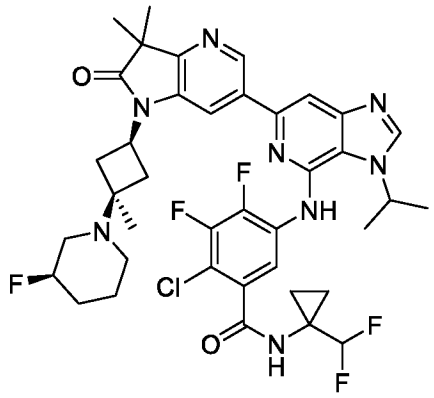
(Пример 200)



[0848] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

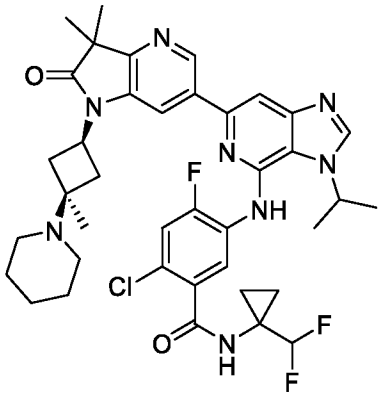
(xiv) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид

(Пример 201)



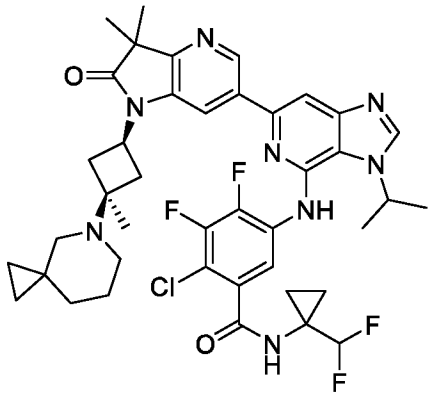
[0849] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре (Пример 185), за исключением того, что 6-бром-1-((1S,3s)-3-((R)-3-фторпиперидин-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xv) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид (**Пример 202**)



[0850] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xvi) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 203**)

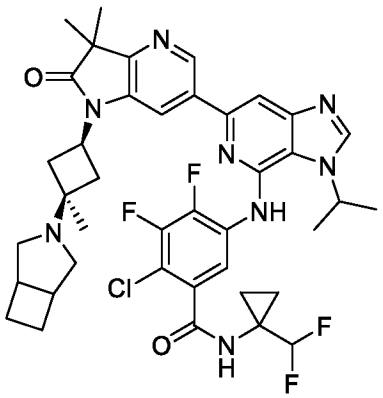


[0851] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xvii) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(трифторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 204**)

[0852] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(трифторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(трифторметил)циклопропил)бензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

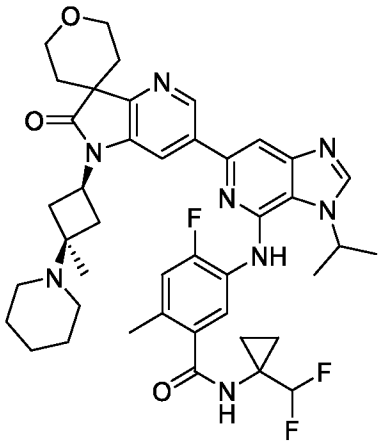
(xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 205**)



[0853] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид

использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

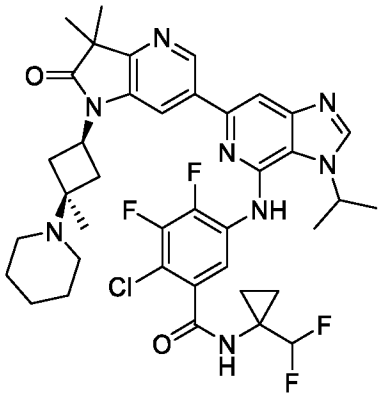
(xix) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-5-((3-изопропил-6-(1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2'-оксо-1',2,2',3,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 206**)



[0854] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-5-((3-изопропил-6-(1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2'-оксо-1',2,2',3,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бромо-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

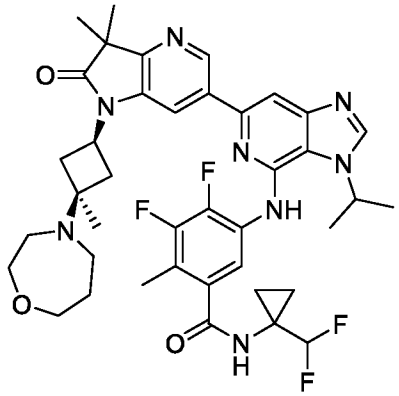
(xx) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-

имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 207**)



[0855] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре (Пример 185), за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

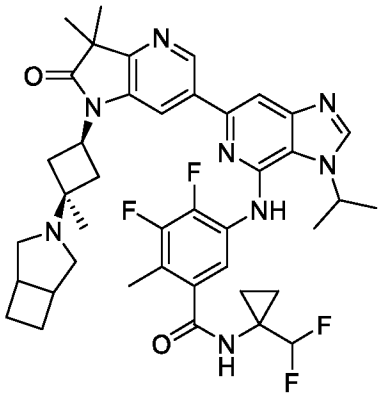
(xxi) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 208**)



[0856] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид

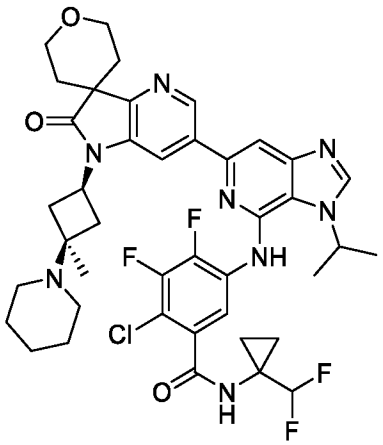
получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(xxii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 209**)



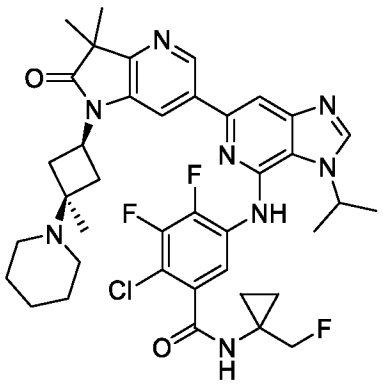
[0857] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(xxiii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((3-изопропил-6-(1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин)-1-ил)циклобутил)-2'-оксо-1',2,2',3,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 210**)



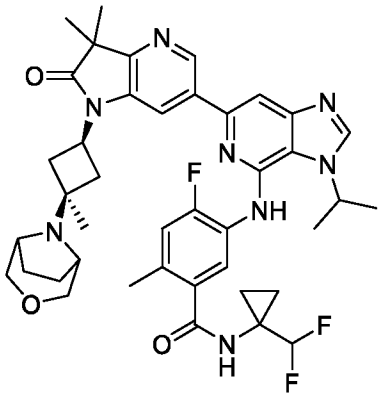
[0858] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((3-изопропил-6-(1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2'-оксо-1',2,2',3,5,6-гексагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3,5,6-тетрагидроспиро[пиран-4,3'-пирроло[3,2-b]пиридин]-2'(1'H)-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид были использованы вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxiv) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 211**)



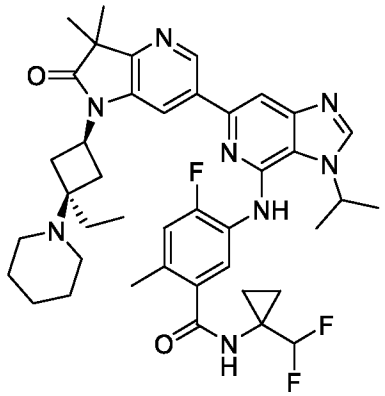
[0859] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид **(Пример 212)**



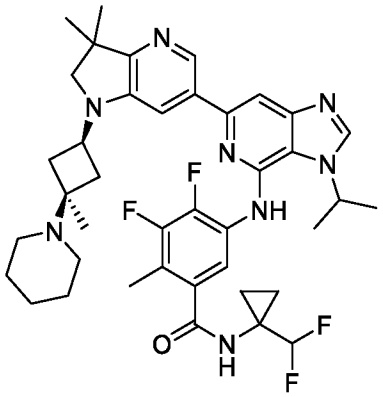
[0860] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxvi) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 213**)



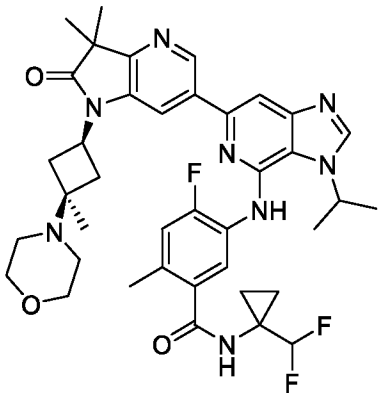
[0861] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxvii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид **(Пример 214)**



[0862] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

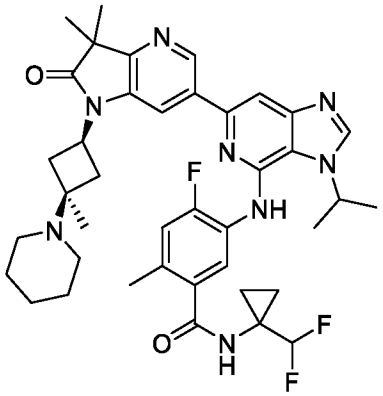
(xxviii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 215**)



[0863] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(1-((1r,3s)-3-этил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-морфолиноциклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-

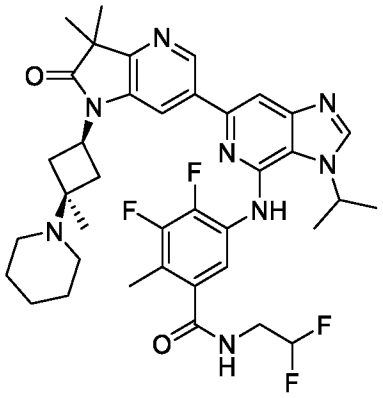
фтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxix) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 216**)



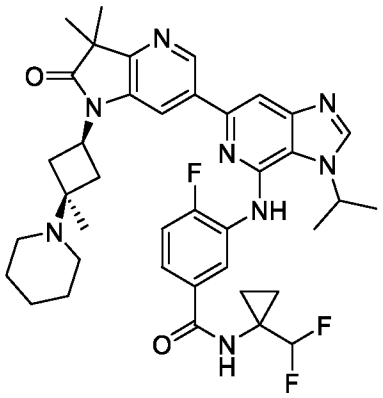
[0864] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxx) N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 217**)



[0865] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

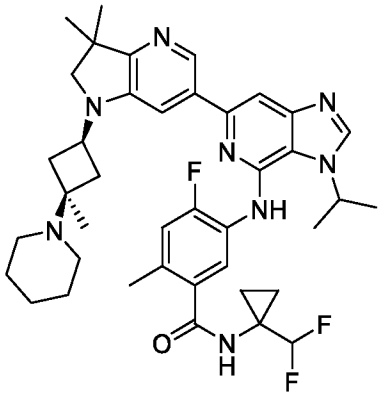
(xxxi) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид (**Пример 218**)



[0866] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид

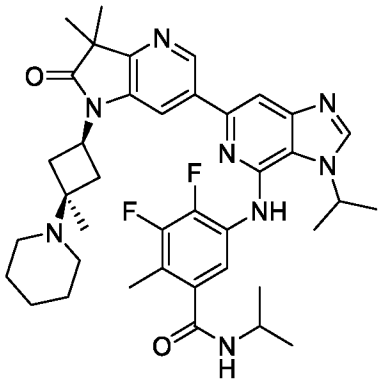
был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxxii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 219**)



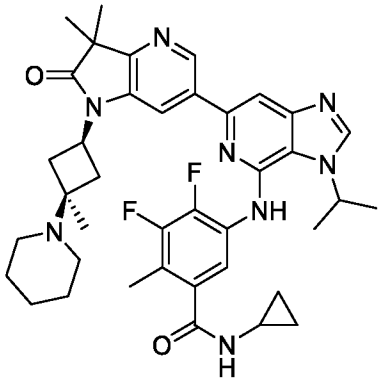
[0867] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxxiii) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропил-2-метилбензамид **(Пример 220)**



[0868] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропил-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропил-2-метилбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

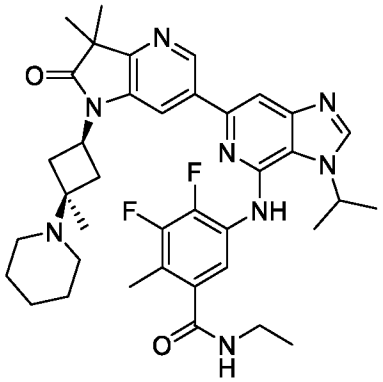
(xxxiv) N-циклопропил-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид **(Пример 221)**



[0869] N-циклопропил-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-циклопропил-3,4-дифтор-2-метилбензамид был

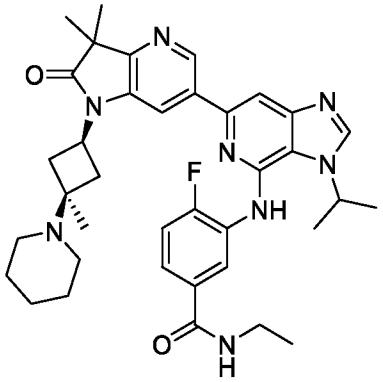
использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxxv) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 222**)



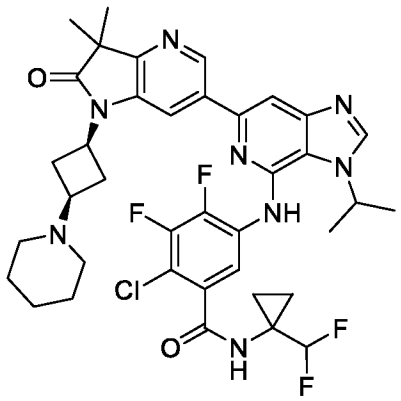
[0870] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxxvi) 3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид (**Пример 223**)



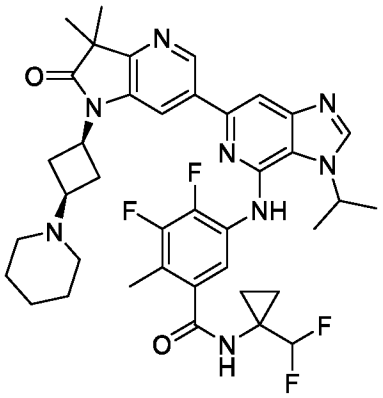
[0871] 3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид был использован вместо 5-((6-бромо-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(xxxvii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)3,4-дифторбензамид (**Пример 245**)



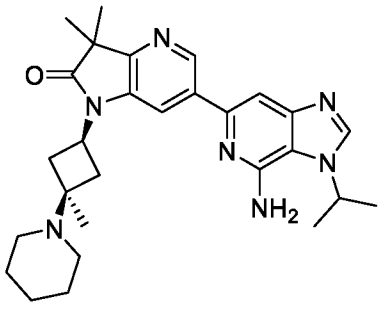
[0872] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxxviii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 246**)



[0873] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-2-оксо-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

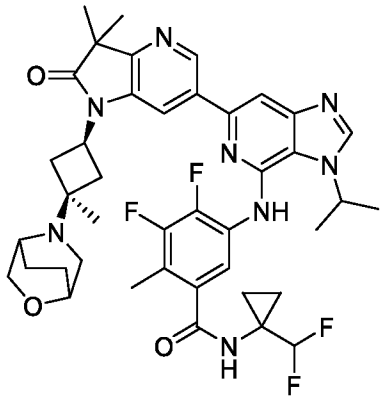
(xxxix) 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он



[0874] 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-

b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

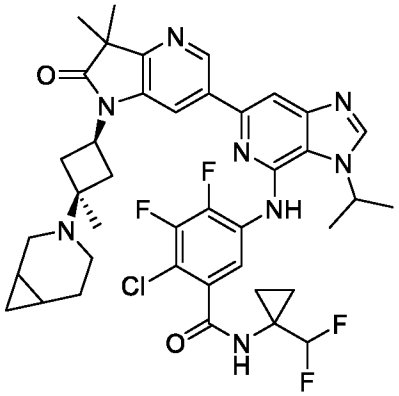
V. Получение 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 224**)



[0875] В герметичную пробирку помещали 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (150 мг, 0,36 ммоль), бис(пинаколато)дибор (109 мг, 0,43 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (80,0 мг, 0,07 ммоль) и KOAc (105 мг, 1,07 ммоль) в диоксане (1 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при 140 ° C в течение 1 ч смесь достигла комнатной температуры. К этой смеси добавляли 5-[(6-бром-3-изопропил-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино]-N-[1-(дифторметил)циклопропил]-3,4-дифтор-2-метилбензамид (184 мг, 0,36 ммоль) и 2M Na2CO3 (0,89 мл, 1,78 ммоль). Полученную смесь нагревали при 90 ° C в течение 1 ч, а затем гасили водой. Смесь экстрагировали EtOAc, концентрировали и очищали при помощи флэш-хроматографии (от 100% ДХМ до 100% MeOH в ДХМ) и обращенно-фазовой хроматографии (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN) с получением 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

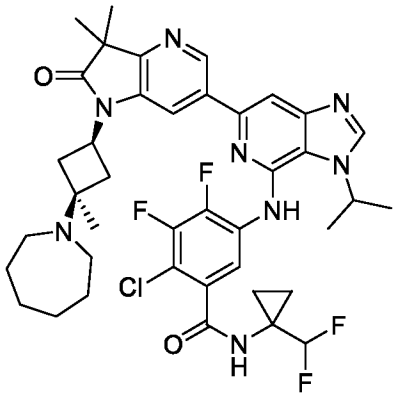
[0876] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

(i) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 225**)



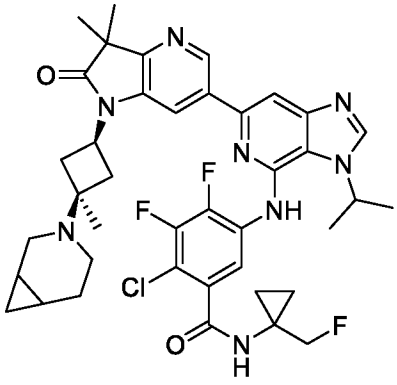
[0877] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(ii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид **(Пример 226)**



[0878] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

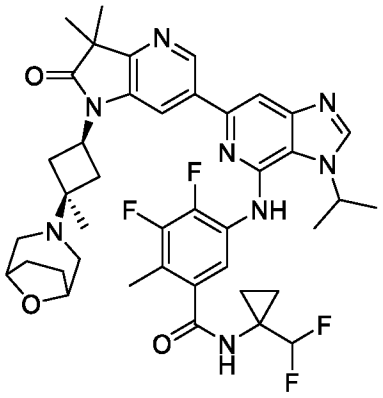
(iii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид **(Пример 227)**



[0879] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-

имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

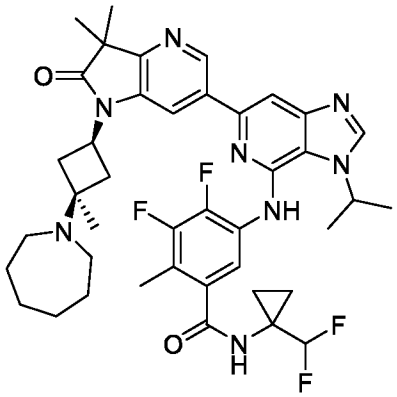
(iv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 228**)



[0880] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

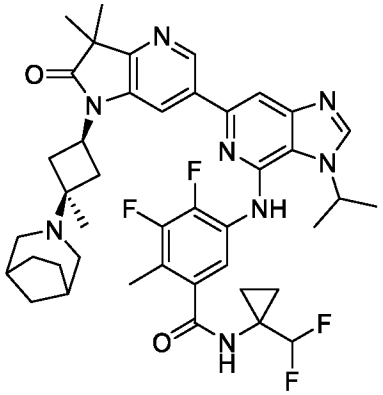
(v) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-

(дифторметил)циклопропил)-3, 4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 229**)



[0881] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

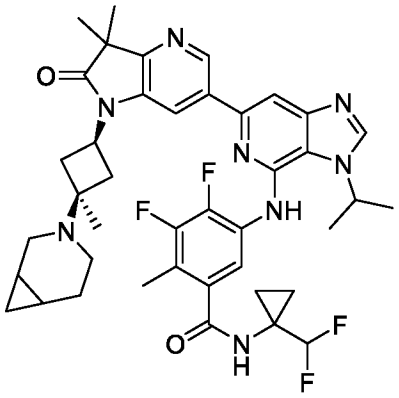
(vi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 230**)



[0882] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-

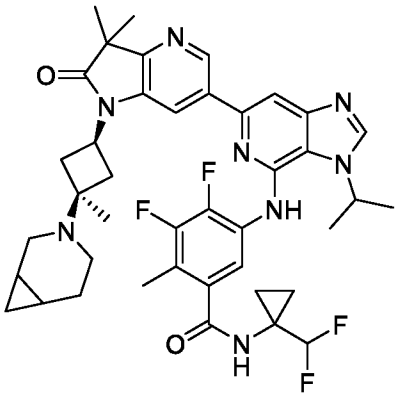
имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

(vii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 231**)



[0883] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

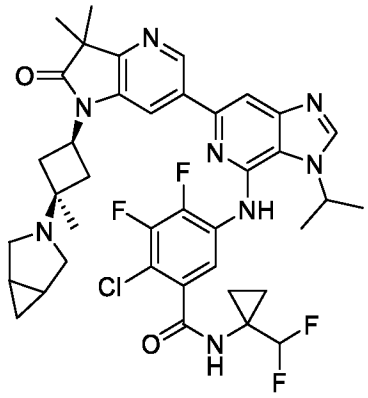
[0884] Хиральное разделение: Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида (**Пример 231**)



[0885] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров. которые дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN):

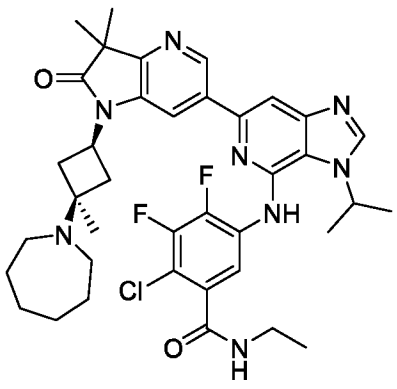
Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**Пример 232**
		2-ой элюируемый пик	**Пример 233**

(viii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 234**)



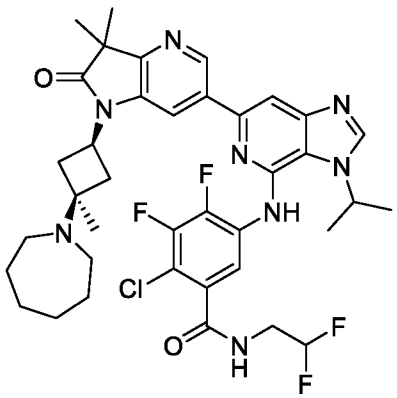
[0886] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

(ix) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 247**)



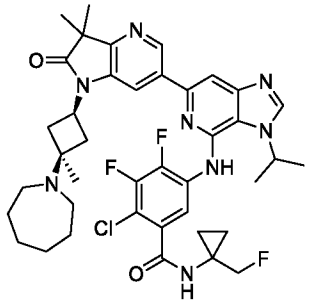
[0887] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(x) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 248**)



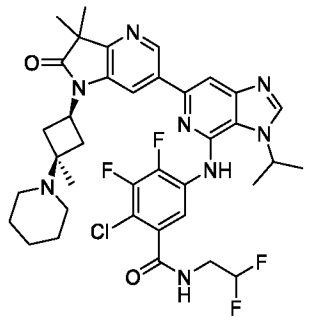
[0888] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1, 3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 249**)



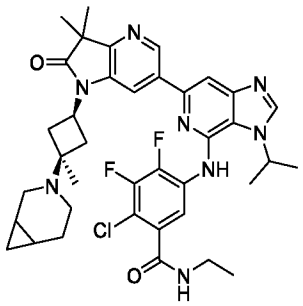
[0889] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(азепан-1-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4, 5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xii) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 250**)



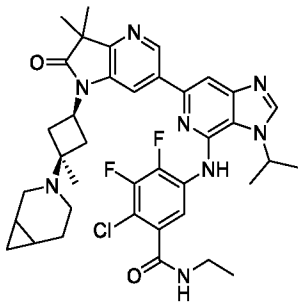
[0890] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-в]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xiii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 251**)



[0891] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4, 5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

[0892] Хиральное разделение: Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 251**)



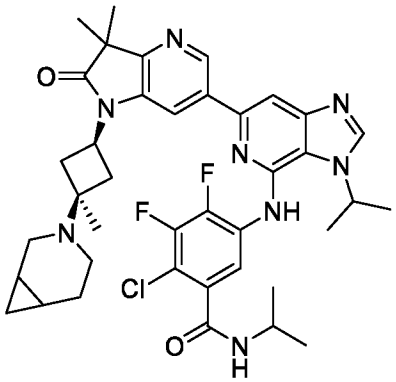
[0893] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров, которые дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN):

Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**252**
		2-ой элюируемый пик	**253**

(xiv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-

c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид

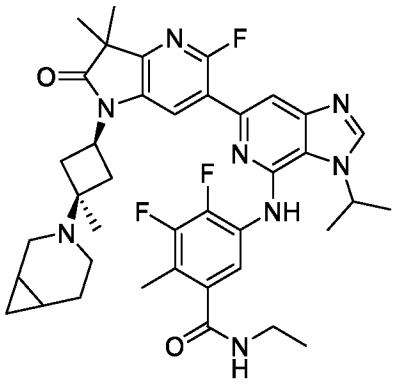
(**Пример 254**)



[0894] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

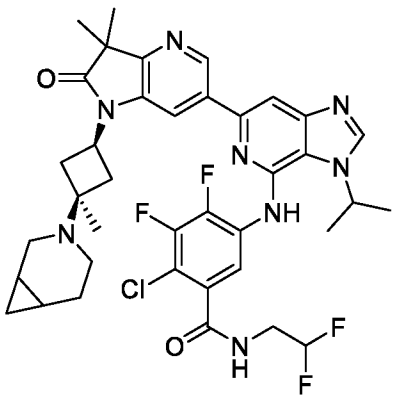
(xv) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид

(**Пример 255**)



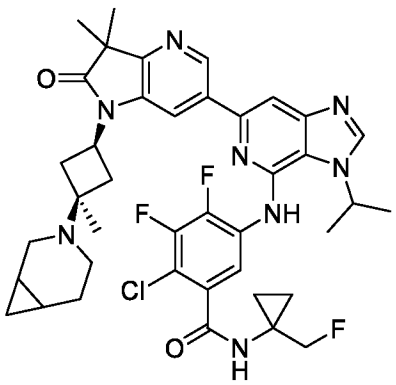
[0895] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил))-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xvi) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 256**)



[0896] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

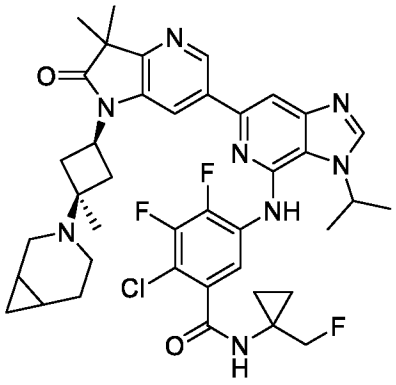
(xvii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 257**)



[0897] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-

метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

[0898] Хиральное разделение: Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамида (**Пример 257**)

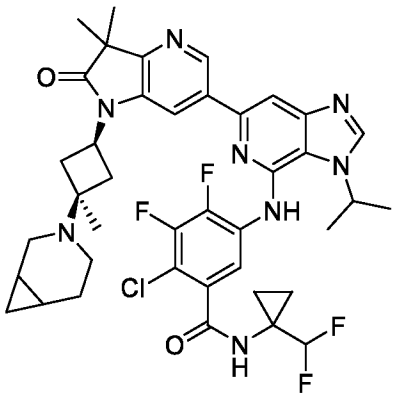


[0899] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров, которые дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN):

Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированн	1-ый элюируемый пик	**258**

2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид	ом 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	2-ой элюируемый пик	**259**

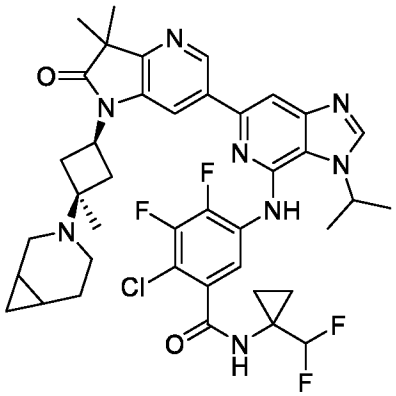
(xviii) 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 260**)



[0900] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)циклобутил]пирроло[3,2-b]пиридин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-

имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида, соответственно.

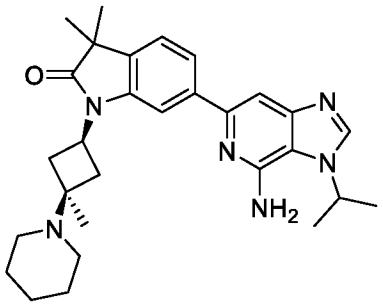
[0901] Хиральное разделение: Разделение изомеров 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамида (**Пример 260**)



[0902] 5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид разделяли на колонке CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин с получением двух отдельных изомеров, которые дополнительно очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN):

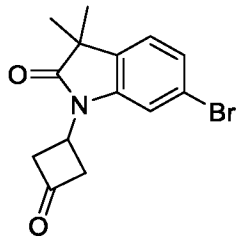
Название	Метод разделения	Пик	Пример №
5-((6-(1-((1s,3s)-3-(3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид	Колонка CHIRALPAK IA SFC 5 мкм 21x250 мм в 35% MeOH (модифицированном 10 мМ NH_3)/CO_2 при 60 мл/мин	1-ый элюируемый пик	**261**
		2-ой элюируемый пик	**262**

(ix) 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он



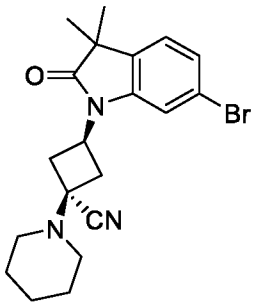
[0903] 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что вместо 6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-амин использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамида.

W. Получение 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.



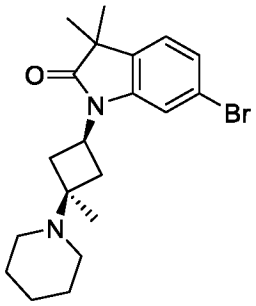
[0904] В одногорлую круглодонную колбу объемом 500 мл помещали 6-бром-3,3-диметилиндолин-2-он (5,0 г, 20,8 ммоль) и Cs_2CO_3 (20,4 г, 62,5 ммоль) в NMP (80 мл.). Затем по каплям добавляли 3-бромциклобутан-1-он (4,7 г, 31,2 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешили при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-она.

X. Получение (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила



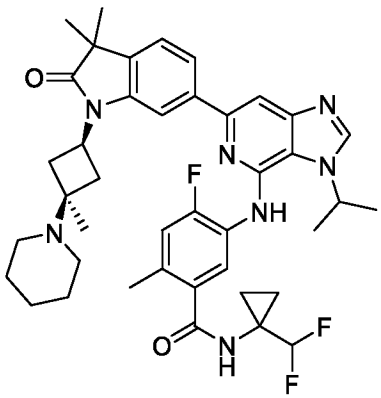
[0905] В одногорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 6-бром-3,3-диметил-1-(3-оксоциклобутил)индолин-2-он (4,0 г, 12,9 ммоль) в AcOH (22 мл) и смесь охлаждали до 0 °C. К нему по каплям добавляли пиперидин (2,2 г, 25,9 ммоль) с последующим добавлением порциями TMS-CN (2,9 г, 29,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов, затем концентрировали, гасили насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток ресуспендировали в EtOAc и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали EtOAc и сушили с получением (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрила. Далее это соединение использовали без дополнительной очистки.

Y. Получение 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.



[0906] В одногорлую круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трифлат серебра (352,5 мг, 1,4 ммоль) и (1s,3s)-3-(6-бром-3,3-диметил-2-оксоиндолин-1-ил)-1-(пиперидин-1-ил)циклобутан-1-карбонитрил (345,0 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ (9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и охлаждали до -78 °C. К указанной смеси по каплям добавляли MeMgBr (1,0 мл, 3,4 ммоль, 3,0 М в эфире). Полученную смесь перемешивали при -78 ° С в течение 45 минут, гасили водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, рассолом, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

Z. Получение N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамида (**Пример 235**)

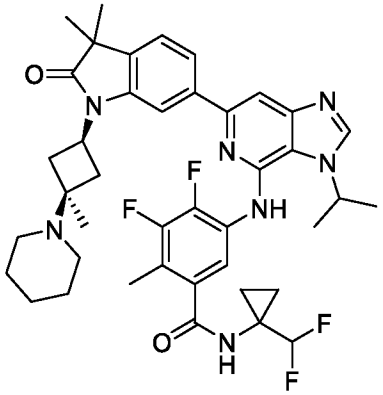


[0907] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он (145,0 мг, 0,4 ммоль), биспинаколато дибор (112,9 мг, 0,4 ммоль), ацетат калия (109,1 мг, 1,1 ммоль) и

аддукт Pd(dppf)Cl_2-ДХМ (42,8 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90 ° С в течение 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат промывали водой, рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. К этому остатку добавляли 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид (91,0 мг, 0,2 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (21,1 мг, 0,02 ммоль) и 2M Cs_2CO_3 (0,46 мл, 0,9 ммоль) в DME (2 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при 100 ° С в течение 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (10% NH_4OH/MeOH/EtOAc/гексан) с последующей хроматографией с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде / 0,1% в ACN) с получением N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамида.

[0908] Следующие соединения были получены по аналогичной процедуре.

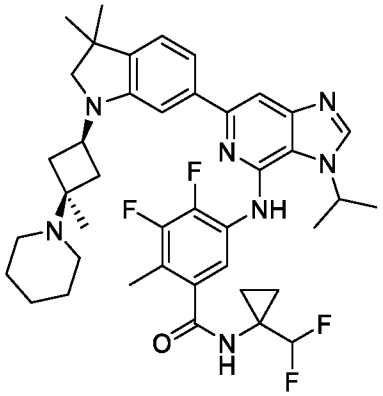
(i) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 236**)



[0909] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид

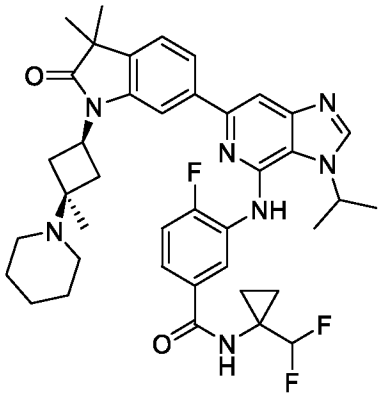
использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(ii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин)6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 237**)



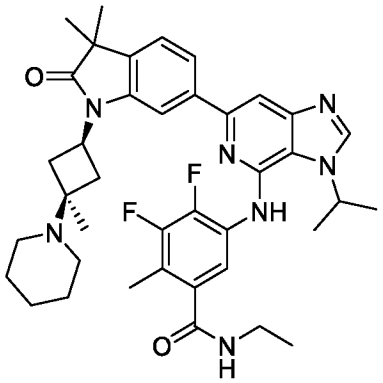
[0910] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин)6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(iii) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид (**Пример 238**)



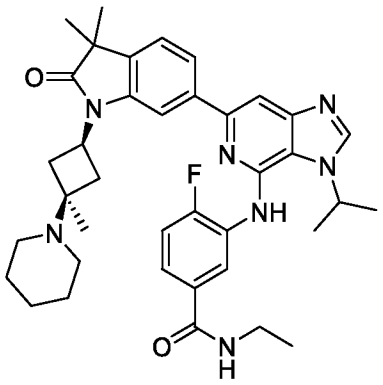
[0911] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(iv) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 239**)



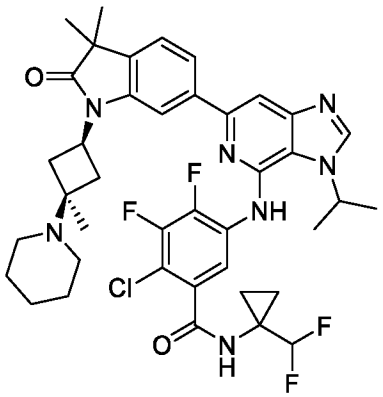
[0912] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(v) 3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид (**Пример 240**)



[0913] 3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридина-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

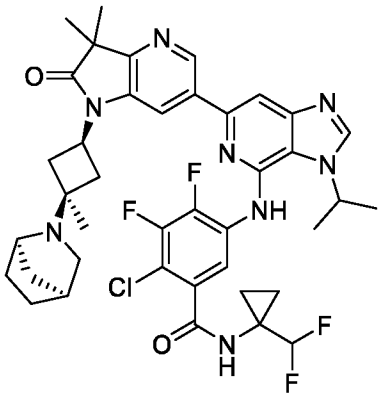
(vi) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 241**)



[0914] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-

4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

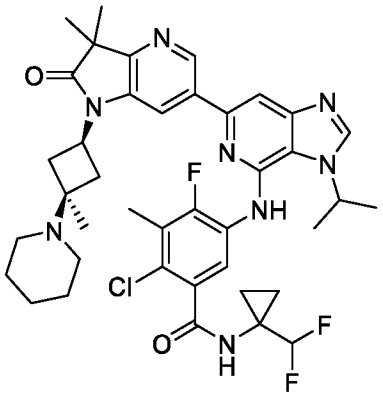
(vii) 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид (**Пример 263**)



[0915] 5-((6-(1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метилциклобутил)-3,3-диметил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1S,3s)-3-((1R,4S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-метилциклобутил)-6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид были использованы вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

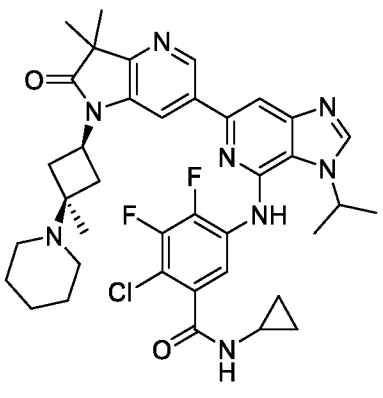
(viii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-

имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-3-метилбензамид (**Пример 264**)



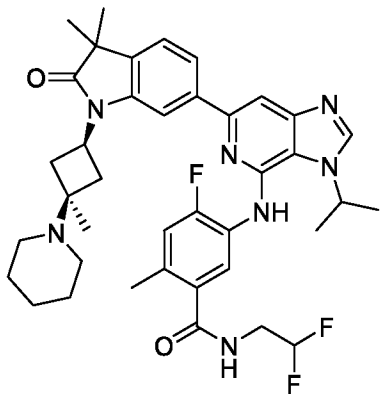
[0916] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-3-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-3-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(ix) 2-хлор-N-циклопропил-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 265**)



[0917] 2-хлор-N-циклопропил-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-циклопропил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

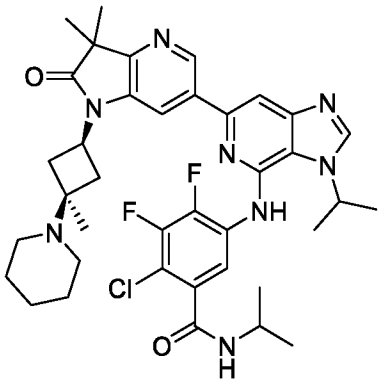
(x) N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 266**)



[0918] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

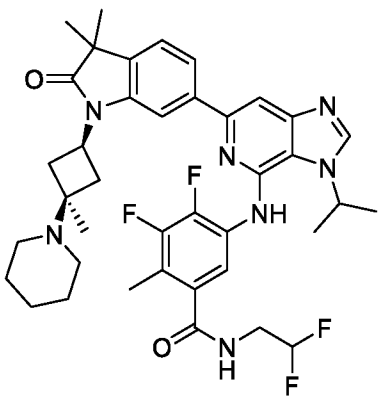
(xi) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-

ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид (**Пример 267**)



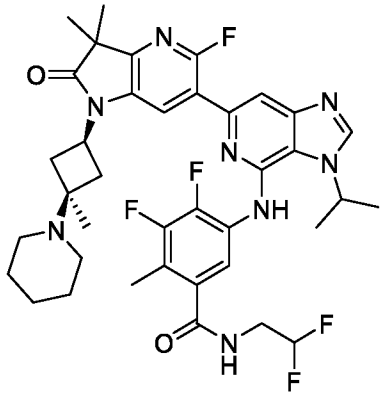
[0919] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-изопропилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xii) N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 268**)



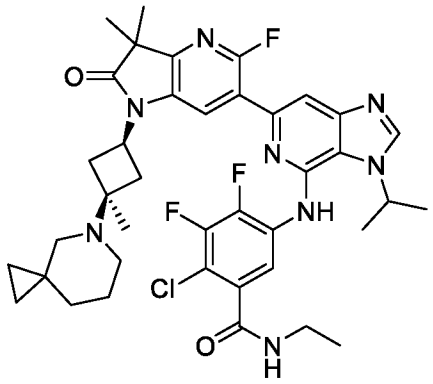
[0920] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-(6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(xiii) N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 269**)



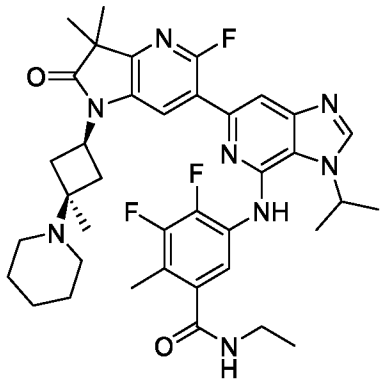
[0921] N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xiv) 2-хлор-N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 270**)



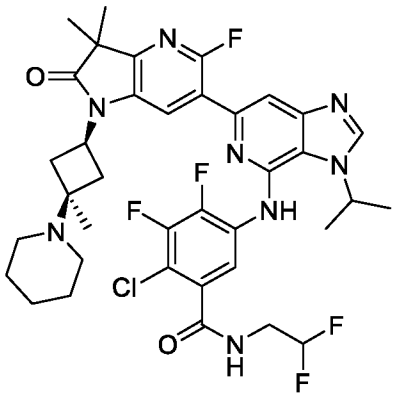
[0922] 2-хлор-N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xv) N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 271**)



[0923] N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

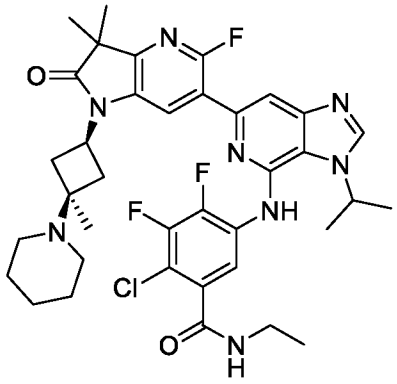
(xvi) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 272**)



[0924] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-

b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

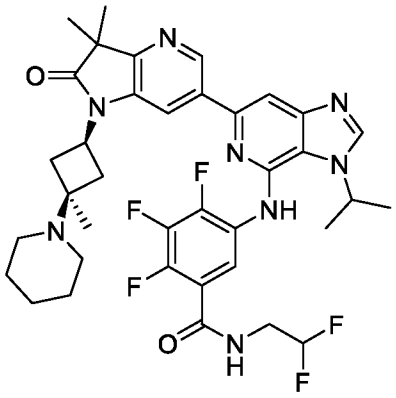
(xvii) 2-хлор-N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 273**)



[0925] 2-хлор-N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

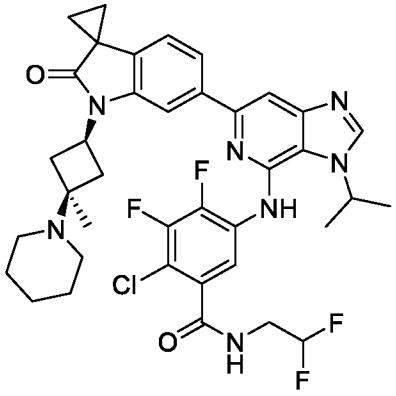
(xviii) N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-

b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2, 3,4-трифторбензамид (**Пример 274**)



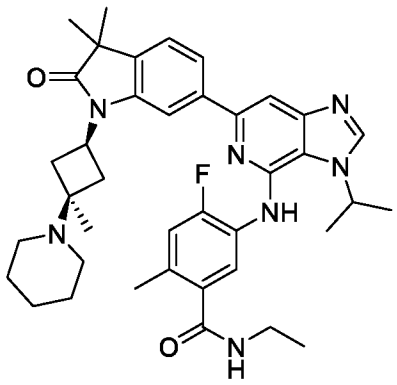
[0926] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2, 3,4-трифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-2,3,4-трифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xix) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((3-изопропил-6-(1‘-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 275**)



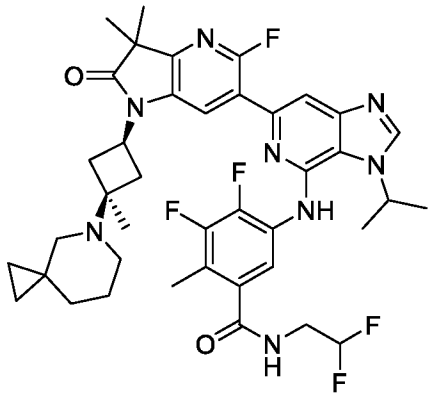
[0927] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((3-изопропил-6-(1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2'-оксоспиро[циклопропан-1,3'-индолин]-6'-ил)-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6'-бром-1'-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)спиро[циклопропан-1,3'-индолин]-2'-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xx) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид (**Пример 276**)



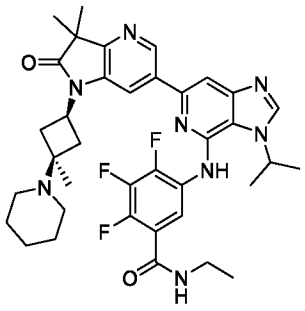
[0928] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фтор-2-метилбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(xxi) N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 277**)



[0929] N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

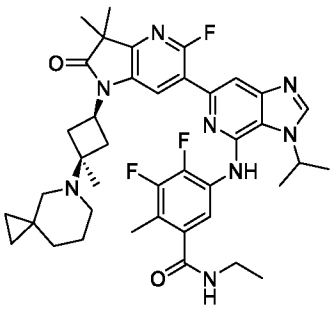
(xxii) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2,3,4-трифторбензамид (**Пример 278**)



[0930] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2,3,4-трифторбензамид получали по аналогичной

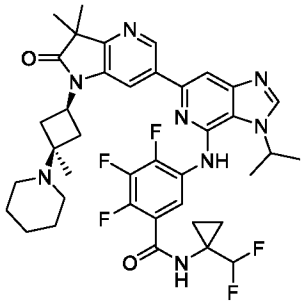
процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-2,3,4-трифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxiii) N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид (**Пример 279**)



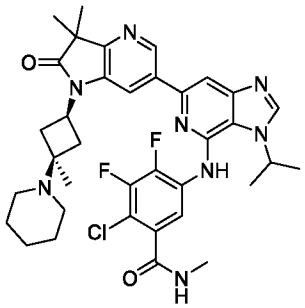
[0931] N-этил-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxiv) N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензамид (**Пример 280**)



[0932] N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2,3,4-трифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-2,3,4-трифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

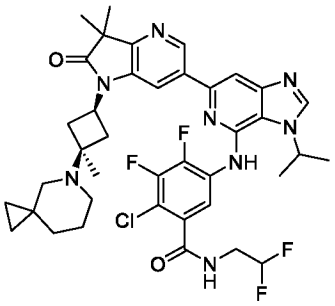
(xxv) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-метилбензамид (**Пример 281**)



[0933] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-

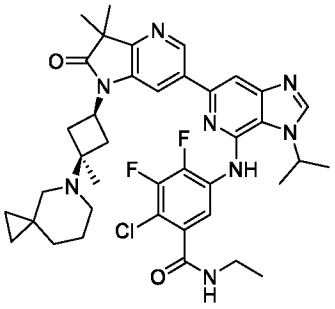
бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxvi) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 282**)



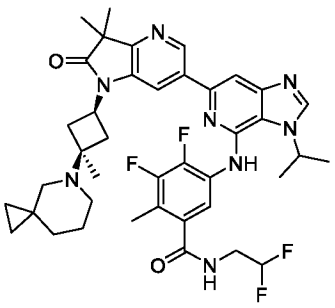
[0934] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxvii) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 283**)



[0935] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

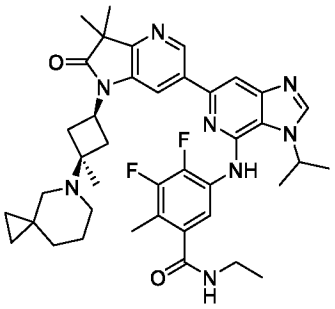
(xxviii) N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 284**)



[0936] N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-

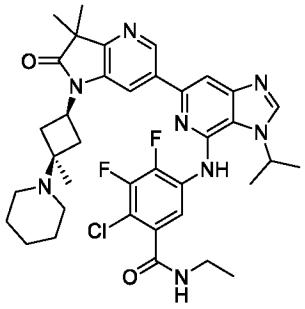
b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxix) 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид (**Пример 285**)



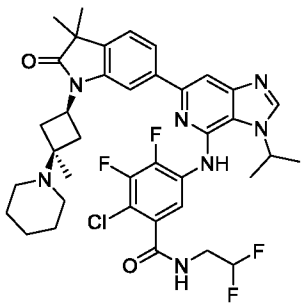
[0937] 5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(5-азаспиро[2.5]октан-5-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифтор-2-метилбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

(xxx) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 286**)



[0938] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

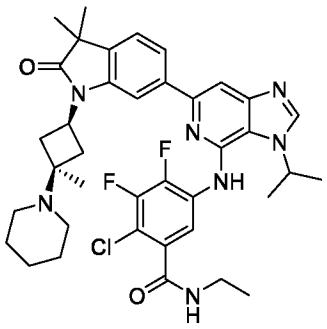
(xxxi) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 287**)



[0939] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-

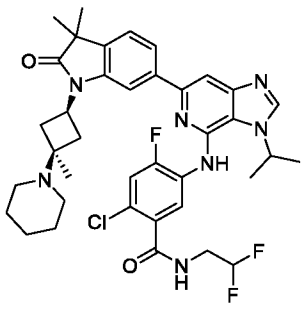
изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(xxxii) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид (**Пример 288**)



[0940] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-3,4-дифторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-3,4-дифторбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

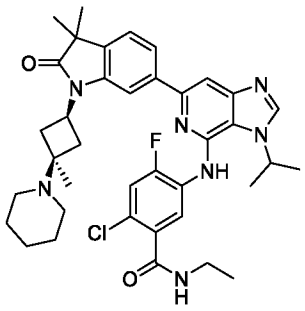
(xxxiii) 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид (**Пример 289**)



[0941] 2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-

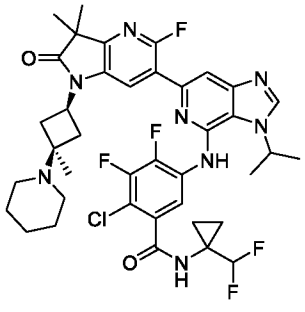
c]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-4-фторбензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(xxxiv) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид (**Пример 290**)



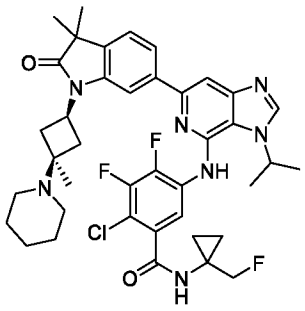
[0942] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-этил-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-этил-4-фторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

(xxxv) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид (**Пример 291**)



[0943] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифтор-5-((6-(5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид использовали вместо 6-бром-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

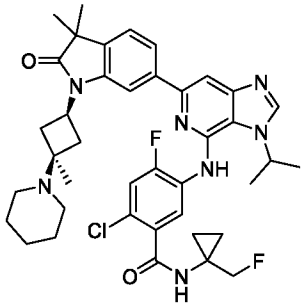
(xxxvi) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 292**)



[0944] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-3,4-дифтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

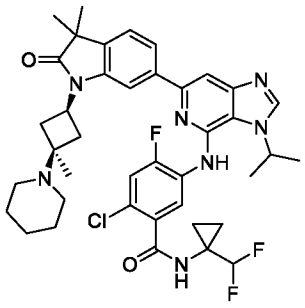
(xxxvii) 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-

с]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид (**Пример 293**)



[0945] 2-хлор-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-4-фтор-N-(1-(фторметил)циклопропил)бензамид использовали вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

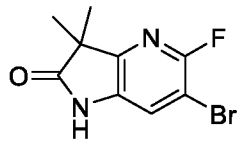
(xxxviii) 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид (**Пример 294**)



[0946] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-4-фторбензамид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-с]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фторбензамид был использован

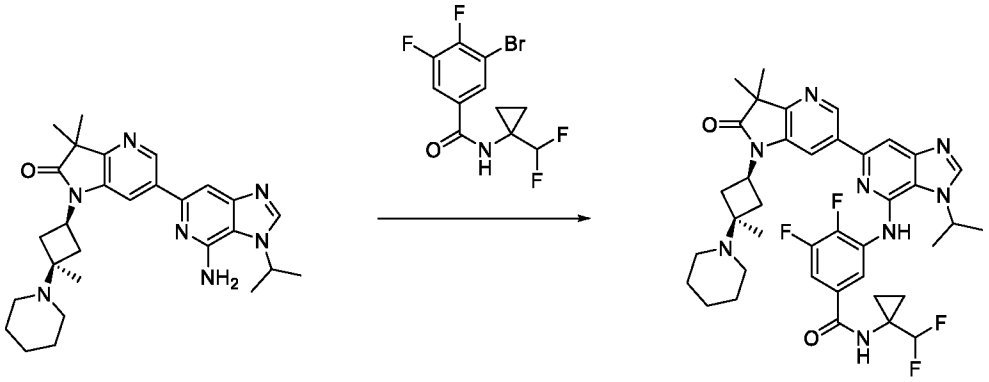
вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.

AA. Получение 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

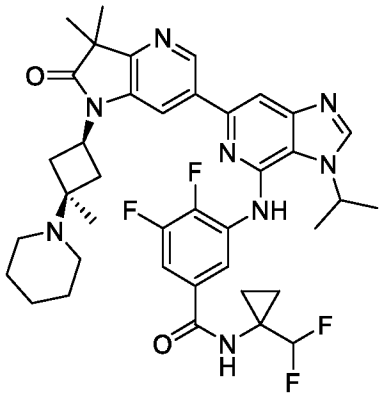


[0947] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 6-бром-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (250 мг, 1,04 ммоль), DMAP (13,0 мг, 0,10 ммоль) и Boc_2O (294 мг, 1,35 ммоль) в ТГФ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением трет-бутил-6-бром-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата, который растворяли в MeCN (сушили над ситами, 10 мл). Затем добавляли AgF2 (438 мг, 3,0 ммоль), и полученную реакционную смесь перемешивали при 40 °C в течение 18 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением трет-бутил-6-бром-5-фтор-3,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата, который растворяли в ДХМ (3 мл). К этой смеси добавляли ТФК (0,45 мл, 5,93 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь гасили насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали флэш-хроматографией на колонке (от 100% гексанов до 100% EtOAc) с получением 6-бром-5-фтор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2P-пирроло[3,2-b]пиридин-2-она.

Процедура 41: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме IX

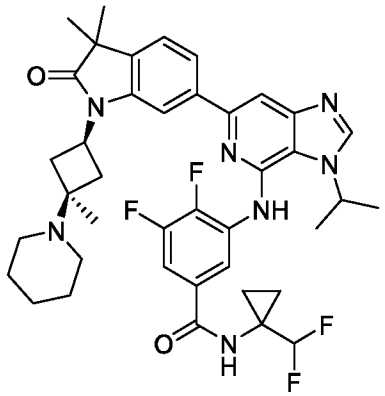


A. Получение N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил))-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4,5-дифторбензамид (**Пример 242**)



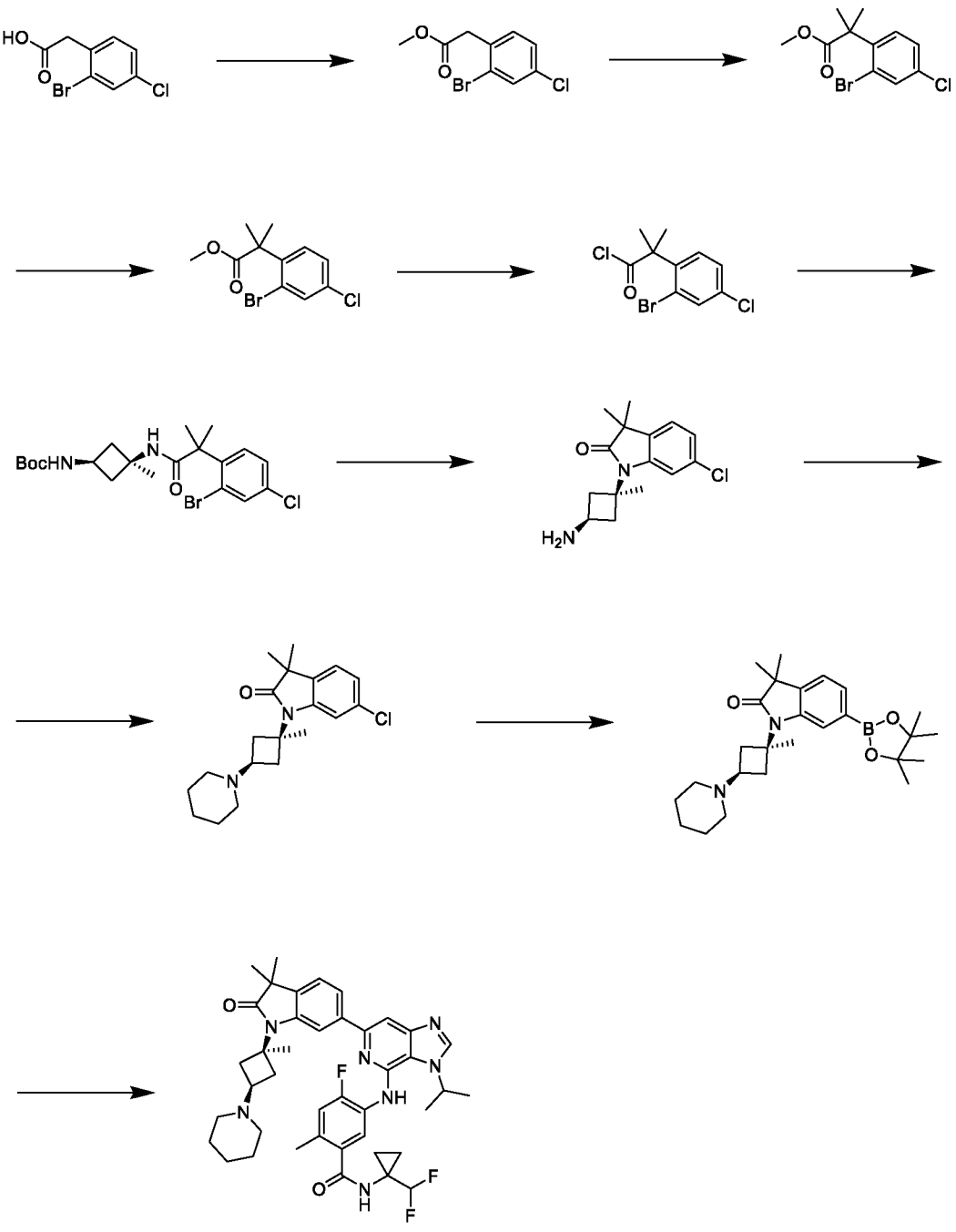
[0948] В пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения помещали 6-(4-амино-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он (95,0 мг, 0,19 ммоль), 3-бром-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4,5-дифторбензамид (127 мг, 0,39 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (17,8 мг, 0,02 ммоль), Xanthphos (20 мг, 0,04 ммоль) и Cs_2CO_3 (254 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (3 мл) в атмосфере азота. Смесь помещали в микроволновый реактор и нагревали при 150 °C в течение 45 мин. Затем смесь очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с последующей хроматографией с обращенной фазой (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN) с получением N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4,5-дифторбензамида.

B. Получение N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4,5-дифторбензамид (**Пример 243**)



[0949] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 6-(4-амино-3-изопропилимидазо[4,5-c]пиридин-6-ил)-3,3-диметил-1-[3-метил-3-(1-пиперидил)циклобутил]индолин-2-он (127 мг, 0,26 ммоль), 3-бром-N-[1-(дифторметил)циклопропил]-4,5-дифторбензамид (170 мг 0,52 ммоль), XantPhos Pd G4 (50,2 мг, 0,05 ммоль) и карбонат цезия (48,6 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (10 мл) в атмосфере азота. После перемешивания при 150 ° C в течение 18 часов реакционную смесь переносили в пробирку для проведения реакции под воздействием микроволнового излучения, помещали ее в микроволновый реактор и нагревали при 150 ° C в течение 1 часа. Затем смесь фильтровали через подушку из целита, промывали MeOH, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (ДХМ/5% NEt3 в MeOH) и обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК в воде / 0,1% ТФК в ACN) с получением N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-3-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4,5-дифторбензамида.

Процедура 42: Получение соединений формулы I согласно реакционной схеме X



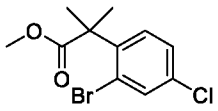
A. Получение метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетата.



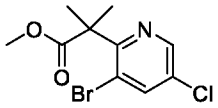
[0950] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали коммерчески доступную 2-(2-бром-4-хлорфенил)уксусную кислоту (5 г, 20,0 ммоль) в

метаноле (30 мл). Затем добавляли H_2SO_4 (0,3 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем смесь концентрировали, повторно растворяли в DCM и насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4), очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетата.

B. Получение метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноата.

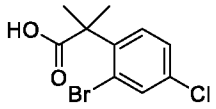


[0951] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетат (5,0 г, 19 ммоль) в ТГФ (30 мл). К этой смеси добавляли NaH (2,3 г, 57 ммоль) при 0 °C, и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин с последующим добавлением MeI (8,1 г, 57 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 часов, затем гасили насыщ. NH_4Cl и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и очищали флэш-хроматографией (от 100% гексана до 100% EtOAc) с получением метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноата.



[0952] Метил-2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что коммерчески доступный метил-2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)ацетат использовали вместо метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)ацетата.

C. Получение 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропановой кислоты.



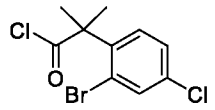
[0953] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, поместили метил 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноат

(2,2 г, 7,5 моль) в метаноле (10 мл) и воде (10 мл). Затем добавляли NaOH (2 г, 50 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали до КТ, концентрировали при пониженном давлении, повторно растворяли в воде. К этой смеси добавляли лимонную кислоту, чтобы снизить pH до 6. Осадки собирали фильтрованием, промывали водой и сушили с получением 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропановой кислоты, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

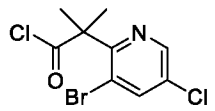


[0954] 2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропановую кислоту получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что метил-2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноат использовали вместо метил-2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноата.

D. Получение 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноилхлорида.



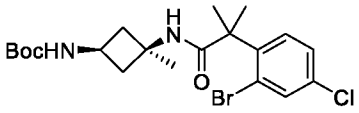
[0955] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, поместили 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропановую кислоту (800 мг, 2,9 ммоль). Затем добавляли тионилхлорид (6,3 мл, 86 ммоль) и ДМФА (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 3 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



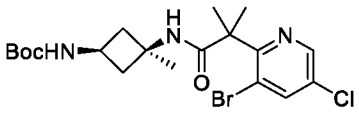
[0956] 2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноилхлорид получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-

метилпропановую кислоту использовали вместо 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропановой кислоты.

E. Получение трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамата

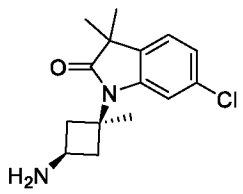


[0957] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноилхлорид (820 мг, 2,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Затем добавляли трет-бутил ((1s,3s)-3-амино-3-метилциклобутил)карбамат (560 мг, 2,8 ммоль) и DIPEA (5 мл, 29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, затем гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамата, который использовали на следующей стадии без очистки.



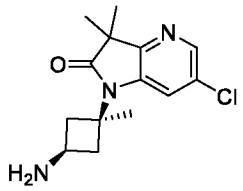
[0958] Трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамат получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропаноилхлорид использовали вместо 2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропаноилхлорида.

F. Получение 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметилиндолин-2-она



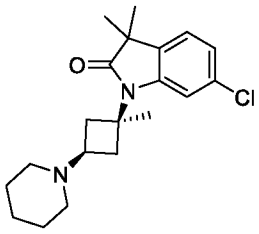
[0959] В одногорлую круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамат

(600 мг, 1,3 ммоль) и КОН (600 мг, 11 ммоль) в ДМСО (6 мл). После перемешивания смеси при 120 °С в течение 16 ч ее охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, нейтрализовали 2 н. HCl и экстрагировали ДХМ:IPA (3:1). Объединенные органические слои концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметилиндолин-2-она.

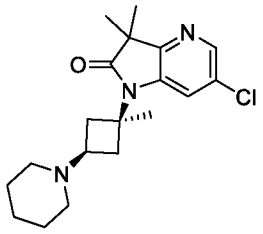


[0960] 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(3-бром-5-хлорпиридин-2-ил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамат использовали вместо трет-бутил-((1s,3s)-3-(2-(2-бром-4-хлорфенил)-2-метилпропанамидо)-3-метилциклобутил)карбамата.

G. Получение 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

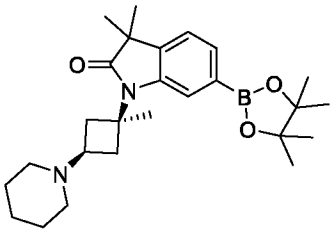


[0961] В одногорлую круглодонную колбу объмом 200 мл помещали 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметилиндолин-2-он (40 мг 0,14 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Затем добавляли глутаральдегид (120 мг, 0,86 ммоль) в дихлорметане (40 мл) с последующим добавлением триацетоксиборгидрида натрия (91 мг, 0,43 ммоль) и уксусной кислоты (26 мг, 0,43 ммоль). После перемешивания смеси при комнатной температуре в течение 3 часов ее гасили насыщ. $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали нас. $NaHCO_3$ и рассолом, концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) с получением 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

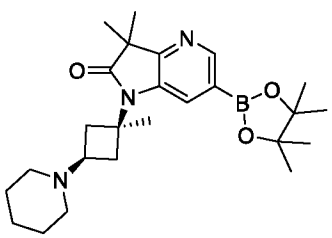


[0962] 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметил-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был использован вместо 1-((1s,3s)-3-амино-1-метилциклобутил)-6-хлор-3,3-диметилиндолин-2-она.

H. Получение 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она

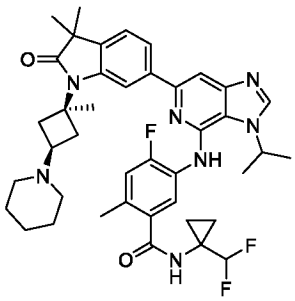


[0963] В герметичную пробирку помещали 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-он (40 мг, 0,12 ммоль), бис(пинаколато)дибор (88 мг, 0,35 ммоль), ацетат калия (45 мг, 0,46 ммоль), Pd_2dba_3 (5,3 мг, 0,0058 ммоль) и XPhos (8,3 мг, 0,017 моль) в диоксане (2 мл). Смесь продували азотом в течение 5 мин и перемешивали при 100 °C в течение 72 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали с получением 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она, который использовали на следующей стадии без очистки.

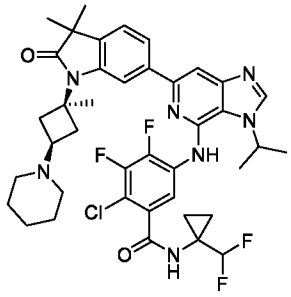


[0964] 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он был получен по аналогичной процедуре, за исключением того, что 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он использовали вместо 6-хлор-3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)индолин-2-она.

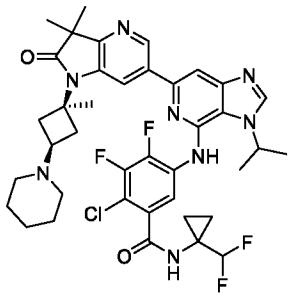
I. Получение N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамида (**Пример 295**)



[0965] В герметичную пробирку помещали 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-он (40 мг, 0,046 ммоль), 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамид (110 мг, 0,23 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (2,6 мг, 0,0023 ммоль), 2 M Na_2CO_3 (0,068 мл) в диоксане (4 мл). Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 90 °C в течение 2 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc (4 мл) и фильтровали через подушку из целита. Фильтрат концентрировали и очищали флэш-хроматографией (от 100% ДХМ до 100% MeOH) и хроматографией с обращенной фазой (0,1% ТФК в ACN/0,1% ТФК в воде) с получением N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-4-фтор-2-метилбензамида.



[0966] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксоиндолин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 296**) получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид был использован вместо 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида.



[0967] 2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-5-((6-(3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-6-ил)-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-3,4-дифторбензамид (**Пример 297**) получали по аналогичной процедуре, за исключением того, что 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-он и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-2-хлор-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-3,4-дифторбензамид были использованы вместо 3,3-диметил-1-((1s,3s)-1-метил-3-(пиперидин-1-ил)циклобутил)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индолин-2-она и 5-((6-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-c]пиридин-4-ил)амино)-N-(1-(дифторметил)циклопропил)-4-фтор-2-метилбензамида, соответственно.

[0968] Аналитические данные для примеров 1-297 представлены в таблице 1.

Анализ HPK1 IC_{50}

[0969] Ферментативную активность HPK1 человека (MAP4K1) контролировали с помощью биохимического анализа в присутствии или в отсутствие соединений и с использованием синтетического пептидного субстрата. Увеличение фосфорилирования пептида HPK1 свидетельствует о его киназной активности.

[0970] Рекомбинантный киназный домен HPK1, продуцируемый при помощи бакуловирусной инфекции клеток насекомых, был получен от Proteros (Proteros Biostructures # PR-0322) и был предварительно активирован в присутствии 2 мМ АТФ (Sigma-Aldrich, номер по каталогу GE27-2056-01) и 2 мМ хлорида магния в течение 16 часов при 4 °C. Затем реакционную смесь белков загружали в обессоливающую колонку (Thermo Fisher Scientific, № по каталогу 89889) для удаления избытка АТФ. HPK1 элюировали буфером, содержащим 20 мМ трис (2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол) pH 8,0, 150 мМ NaCl, 2 мМ дитиотреитола и 5% глицерина, и замораживали при-80 °C для дальнейшего использования. Двойное фосфорилирование HPK1 подтверждено данными масс-спектрометрии.

[0971] Десять нанолитров тестируемых соединений, растворенных в ДМСО в различных концентрациях, вносили в 384-луночный планшет ProxiPlate (PerkinElmer № 6008289). Пять микролитров раствора рекомбинантного HPK1, разведенного в буфере для анализа киназы HPK1 (50 мМ BES[N,N-бис(2-гидроксиэтил)-2-аминоэтансульфоновая кислота], pH 7,0; 10 мМ хлорида магния; 0,01% Triton X-100; 1 мМ дитиотреитола; 0,01% бычьего сывороточного альбумина; 0,1 мМ ортованадата натрия) добавляли в планшет, содержащий соединение, и инкубировали в течение 15 минут при 25 ° C. Затем добавляли пять микролитров смеси АТФ (Sigma-Aldrich № A6559) и пептидного субстрата STK S1 (Cisbio № 61ST1BLC), разведенного в буфере для анализа киназы HPK1, для начала реакции. Конечные концентрации составляли 0,15 нМ для HPK1, 10 мкМ для АТФ и 1 мкМ для пептидного субстрата STK S1. Реакционную смесь инкубировали при 25 °C в течение 3 часов, затем реакцию останавливали добавлением 10 мк1 мкл буфера для обнаружения, содержащего ЭДТА (этилендиаминтетрауксусную кислоту) (Cisbio № 62SDBRDF), с добавлением меченых криптатом европия антифосфосериновых/треониновых антител (Cisbio № 62ST1PEJ) и XL665-меченного стрептавидина (Cisbio № 610S). Смесь инкубировали в течение 16 часов при комнатной температуре, и фосфорилирование пептидов измеряли при помощи переноса энергии

флуоресценции с временным разрешением (665 нм/620 нм) на планшет-ридере Envision (PerkinElmer).

[0972] Данные в таблице 1 были нормализованы по положительному (стауроспорин) и отрицательному (ДМСО) контролям. Аппроксимация кривой методом наименьших квадратов была выполнена с использованием четырехпараметрической модели нелинейной регрессии с переменным наклоном. IC_{50} определяется как концентрация соединения, необходимая для ингибирования 50% максимального фосфорилирования. Значения IC_{50} из нескольких экспериментов усредняли как среднее геометрическое и рассчитывали стандартное отклонение.

Таблица 1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
1	620,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 - 7,06 (m, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,34 - 4,08 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 51,1, 10,0 Гц, 3H), 2,97 - 2,65 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,55 (d, J = 6,5 Гц, 9H), 1,28 (s, 8H).	0,08
2	660,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 - 9,25 (m, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,54 - 8,38 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,37 (гекс., J = 8,2 Гц, 1H), 4,26 (p, J = 7,8 Гц, 1H), 3,49 (q, J = 8,5 Гц, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 2H), 2,99 - 2,87 (m, 2H), 26,87 - 2,72 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,21 - 2,12 (m, 2H), 2,00 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,79 (m, 2H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,67 - 1,53 (m, 10H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,1
3	634,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,40 - 10,05 (m, 2H), 8,81 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,40 - 8,25 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 - 7,52 (m, 2H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,44 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 3,46 (m, 6H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 3,09 - 2,90 (m, 2H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,48 - 2,05 (m, 3H), 1,90 - 1,64 (m, 5H), 1,58 - 1,34 (m, 9H), 1,24 (t, J = 6,5 Гц, 3H), 0,91 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
4	624,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 - 10,46 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,62 - 5,40 (m, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,35 (q, J = 8,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,50 (m, 6H), 3,03 - 2,92 (m, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1
5	624,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,71 - 10,52 (m, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (d, J = 51,4 Гц, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,33 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,96 - 3,49 (m, 3H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,2 Гц, 2H), 2,86 - 2,72 (m, 5H), 2,60 - 2,05 (m, 3H, пересекается с растворителем), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
6	634,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 - 9,10 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 2H), 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 1H), 7,20 (d, J = 8,4, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,56 - 4,41 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 5H), 4,14 - 4,02 (m, 1H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,99 - 2,69 (m, 7H), 2,33 (s, 3H), 2,20 - 1,99 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,1
7	654,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,25 - 10,15 (m, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,52 - 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,37 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,14 (s, 1H), 3,04 - 2,85 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,4
8	666,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 7,43 - 7,34 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,08 (p, J = 8,6 Гц, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,72 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 2,96 (q, J = 9,8, 9,2 Гц, 2H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,22 -	0,08

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		2,13 (m, 2H), 2,13 - 2,05 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	
9	652,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,42 - 9,15 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 - 8,33 (m, 1H), 8,23 - 8,17 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 - 7,60 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 12,1, 2,9 Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,53 - 3,99 (m, 8H), 3,22 - 2,76 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,41 - 2,37 (m, 3H), 2,16 - 2,04 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,29 (d, J = 1,8 Гц, 6H).	0,1
10	666,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,21 - 8,16 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (p, J = 8,5 Гц, 1H), 3,70 - 3,58 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 2H), 3,06 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 2H), 2,79 - 2,69 (m, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,92 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,29 (s, 6H).	0,1
11	594,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,06 (s, 1H), 7,79 - 7,71 (m, 2H), 7,65 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,40 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,37 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,81 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,39 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 2,91 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,38 - 1,28 (m, 12H).	0,1
12	650,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,08 (s, 1H), 7,78 - 7,71 (m, 2H), 7,69 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 7,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,36 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 4,01 (dd, J = 11,8, 4,8 Гц, 1H), 3,88 (p, J = 7,8 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,54 - 3,38 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,0 Гц, 4H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,10 (s, 1H), 1,94 - 1,82 (m, 1H), 1,77 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,68 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,35 (s, 6H), 1,15 (d, J = 7,1 Гц, 3H).	0,09
13	650,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,44 - 7,37 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,37 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,46 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 4,06 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 2H), 3,54 - 3,42 (m, 1H), 3,15 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 3,10 - 2,97 (m, 3H), 2,90 (s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,06 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,94 - 1,81 (m, 1H), 1,73 (dd, J = 6,5, 5,2 Гц, 7H), 1,41 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	0,1
14	612,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,98 (s, 1H), 7,88	0,3

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 5,33 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,32 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,85 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 3,43 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 2,92 (t, J = 8,0 Гц, 4H), 2,87 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,73 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,43 - 1,33 (m, 12H).	
15	642,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,08 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 1H), 5,37 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 4,41 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,81 (q, J = 7,4 Гц, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 6H), 2,91 (s, 3H), 2,50 (d, J = 1,8 Гц, 3H), 1,77 (dd, J = 6,7, 1,9 Гц, 6H), 1,41 (d, J = 1,9 Гц, 6H), 1,38 (d, J = 1,9 Гц, 6H).	0,1
16	634,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 0H), 7,93 (d, J = 2,4 Гц, 0H), 7,66 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 1H), 7,43 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,23 - 7,16 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,90 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,67 (d, J = 53,6 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,71 - 2,54 (m, 4H), 2,44 (s, 1H), 1,23 (d, J = 16,2 Гц, 8H), 1,07 (s, 3H), 0,97 - 0,81 (m, 2H).	0,1
17	622,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,17 - 4,72 (m, 1H), 3,51 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,05 (d, J = 35,4 Гц, 0H), 1,25 (s, 8H), 0,85 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 0,07 (d, J = 4,3 Гц, 4H).	0,04
18	621,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,60 - 3,49 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,98 - 2,75 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,43 (t, J = 14,4 Гц, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,4
19	697,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,47 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,83 (t, J = 1,8 Гц, 3H), 8,59 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,32 (h, J = 8,5, 7,8 Гц, 1H), 3,58 - 3,45 (m,	0,3

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,99 - 2,74 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,46 - 1,37 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,03 (m, 2H), 0,96 - 0,88 (m, 2H).	
20	670,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,63 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,23 - 5,92 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,25 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 2H), 3,47 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,98 - 2,69 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,54 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,27 (s, 6H).	0,05
21	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Гц, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	0,05
21A (1 элюируемый пик)	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Гц, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	0,07
21B (2 элюируемый пик)	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,90 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 8,62 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 - 7,49 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,97 (td, J = 56,2, 3,4 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 2H), 3,54 - 3,31 (m, 3H), 2,84 (dp, J = 41,0, 11,3, 10,6 Гц, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,75 - 1,46 (m, 9H), 1,41 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,14 (d, J = 7,0 Гц, 3H).	0,07
22	676,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (s,	0,07

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,30 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,26 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,03 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 3,87 - 3,77 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 39,1, 9,9 Гц, 3H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Гц, 2H), 2,78 (d, J = 11,8 Гц, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,87 - 1,47 (m, 15H), 1,39 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	
23	702,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,58 - 8,52 (m, 1H), 8,50 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,34 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,30 (dq, J = 43,8, 8,2 Гц, 2H), 4,04 (p, J = 5,7 Гц, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Гц, 2H), 3,52 - 3,30 (m, 3H), 3,00 - 2,84 (m, 2H), 2,78 (td, J = 13,9, 12,7, 8,7 Гц, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,16 (td, J = 8,3, 4,1 Гц, 2H), 1,93 (dq, J = 11,8, 9,4 Гц, 2H), 1,87 - 1,48 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,3 Гц, 1H).	0,2
24	648,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,52 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (t, J = 1,8 Гц, 2H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,23 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,48 (h, J = 8,4 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,15 (q, J = 6,6 Гц, 2H), 2,95 - 2,70 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,81 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,50 - 1,34 (m, 3H), 1,27 (s, 6H), 0,81 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,08
25	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,52 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,08 (tt, J = 56,5, 4,5 Гц, 1H), 5,36 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 1H), 3,48 (h, J = 8,1 Гц, 1H), 3,42 - 3,29 (m, 4H), 2,95 - 2,70 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,04 (ttd, J = 18,0, 7,0, 4,5 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,41 (dd, J = 14,7, 10,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 6H).	0,07
26	646,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 8,1, 1,9 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,34 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,52 (h, J = 8,3 Гц,	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 3,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,99 - 2,75 (m, 7H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 9H), 1,43 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,65 (td, J = 7,0, 4,7 Гц, 2H), 0,51 - 0,42 (m, 2H).	
27	696,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,62 - 7,49 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 3,58 - 3,32 (m, 4H), 3,02 - 2,74 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,77 - 1,52 (m, 7H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 7H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,88 (гепт., J = 2,5 Гц, 2H).	0,07
28	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,67 (t, J = 6,4 Гц, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,25 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,67 (td, J = 13,9, 6,3 Гц, 2H), 3,56 - 3,32 (m, 3H), 3,00 - 2,72 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,49 (m, 12H), 1,41 (q, J = 12,7, 11,4 Гц, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,1
29	666,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,85 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 20,7, 9,2 Гц, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,44 - 5,28 (m, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,27 (dt, J = 12,9, 5,8 Гц, 3H), 3,58 - 3,31 (m, 3H), 2,99 - 2,71 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,77 - 1,53 (m, 8H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	0,1
30	666,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,55 (s, 1H), 9,01 - 8,92 (m, 1H), 8,66 - 8,61 (m, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,55 (ddd, J = 17,7, 7,1, 1,8 Гц, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,38 (p, J = 6,3, 5,9 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 5,6, 1,9 Гц, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 3H), 3,58 - 3,32 (m, 3H), 3,01 - 2,71 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,59 (d, J = 6,6 Гц, 8H), 1,42 (ddt, J = 16,1, 12,5, 6,3 Гц, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	0,1
31	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,49 (s, 1H), 8,87 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 8,61 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 7,89 (d, J = 1,0 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,56	0,08

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(t, J = 9,4 Гц, 3H), 7,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,35 (s, 1H), 4,60 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 4,48 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 4,26 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,98 - 2,73 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,77 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	
32	738,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (s, 1H), 8,84 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 8,58 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,64 - 7,48 (m, 4H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,35 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 4,12 - 4,02 (m, 2H), 3,85 (dt, J = 10,9, 5,0 Гц, 2H), 3,56 - 3,34 (m, 3H), 2,96 (qd, J = 9,2, 2,6 Гц, 2H), 2,87 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,41 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,10 - 1,04 (m, 2H), 0,89 (гепт., J = 3,5, 2,7 Гц, 2H).	0,08
33	605,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,77 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,58 (dt, J = 2,5, 0,4 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,41 (dt, J = 8,4, 0,6 Гц, 1H), 7,37 - 7,30 (m, 2H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,72 - 3,63 (m, 1H), 3,53 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,02 (qd, J = 9,0, 2,7 Гц, 2H), 2,88 (tdd, J = 12,4, 6,5, 3,3 Гц, 3H), 2,56 - 2,52 (m, 3H), 2,01 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 1,88 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 1,83 - 1,66 (m, 1H), 1,56 (qt, J = 12,8, 3,8 Гц, 1H), 1,38 - 1,23 (m, 11H).	0,2
34	619,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,75 - 8,72 (m, 1H), 7,90 (d, J = 0,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 2H), 7,36 - 7,31 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (dq, J = 10,8, 3,6 Гц, 1H), 3,68 (p, J = 8,0 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,03 (qd, J = 9,0, 2,7 Гц, 2H), 2,94 - 2,84 (m, 7H), 2,49 (s, 3H), 2,01 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 1,88 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 1,75 (q, J = 13,8, 13,3 Гц, 2H), 1,56 (qt, J = 13,4, 4,1 Гц, 1H), 1,37 - 1,23 (m, 11H).	0,6
35	680,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,51 (s, 1H), 8,90 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,59 (dd, J = 14,3, 8,0 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,33 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,16 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,05 (dt, J = 11,5, 5,7 Гц, 2H), 3,84 (dt, J = 10,9, 5,1 Гц, 2H), 3,52 (h, J = 8,4 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,93 (qd, J = 9,3, 2,7 Гц, 2H), 2,87 - 2,70 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,90 -	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1,54 (m, 15H), 1,43 (ddt, J = 12,2, 7,4, 3,9 Гц, 1H).	
36	620,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,84 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,32 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,47 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 4,19 (d, J = 27,5 Гц, 2H), 3,83 (s, 0H), 3,71 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,51 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 3,02 (ddt, J = 52,7, 41,1, 10,9 Гц, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,67 (m, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 10H).	0,1
37	620,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,60 (d, J = 4,3 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,47 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 3,59 - 3,38 (m, 1H), 3,14 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 3,06 (d, J = 13,1 Гц, 4H), 2,91 (d, J = 11,4 Гц, 0H), 2,49 (s, 3H), 2,01 - 1,65 (m, 3H), 1,42 (s, 12H).	0,1
38	646	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 - 7,55 (m, 4H), 7,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,65 - 335 (m, 3H), 3,20 - 2,50 (m, 13H), 2,39 (s, 3H), 1,92 - 176 (s, 2H), 1,53 - 1,30 (m, 10H), 1,07 (s, 6H).	0,07
39	622,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 - 9,97 (m), 8,70, 8,46, 8,15 (d, J = 4,6 Гц), 7,88, 7,78 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц), 7,63 - 7,47 (m), 7,39 (d, J = 7,7 Гц), 7,20 (d, J = 8,3 Гц), 5,30 (p, J = 6,5 Гц), 4,42 - 4,21 (m), 4,02 (d, J = 13,3 Гц), 3,75 - 3,53 (m), 3,40 (d, J = 12,2 Гц), 3,17 - 2,62 (m), 2,32, 1,56 (d, J = 6,5 Гц), 1,30 (s, 6H).	0,1
40	638,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,54 - 8,30 (m, 3H), 8,02 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,95 - 7,72 (m, 3H), 7,59 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 21,6, 8,3 Гц, 2H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 4,12 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 3,56 - 3,26 (m, 3H), 3,07 - 2,58 (m, 8H), 1,99 - 1,50 (m, 6H), 1,45 - 1,15 (m, 11H).	0,1
41	773,7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (q, J = 3,6, 3,0 Гц, 2H), 7,97 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,40 - 4,28 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 4,04 - 3,81 (m, 2H), 3,41 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 3,06 - 2,79 (m, 5H), 2,77 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,13 (d, J = 6,9 Гц, 6H),	0,07

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1,90 - 1,53 (m, 12H), 1,41 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,24 (d, J = 7,5 Гц, 5H).	
42	755,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (s, 1H), 7,93 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,87 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 5,00 (dt, J = 17,5, 6,4 Гц, 2H), 4,85 (dt, J = 9,5, 4,9 Гц, 2H), 4,39 (t, J = 8,7 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 14,0 Гц, 1H), 4,18 - 4,01 (m, 1H), 3,86 (dd, J = 13,5, 8,9 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 3,28 (d, J = 28,3 Гц, 2H), 3,00 (dd, J = 5,0, 1,5 Гц, 3H), 2,67 (dd, J = 17,8, 9,7 Гц, 5H), 2,45 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,41 - 2,29 (m, 2H), 1,84 (d, J = 11,3 Гц, 3H), 1,65 (d, J = 9,9 Гц, 2H), 1,42 (d, J = 7,6 Гц, 5H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,06
43	765,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 0H), 9,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 0H), 7,85 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,25 (t, J = 8,5 Гц, 1H), 4,19 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 6H), 3,68 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,98 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (dd, J = 4,7, 0,6 Гц, 3H), 2,69 - 2,64 (m, 0H), 2,36 - 2,25 (m, 3H), 2,11 (d, J = 10,9 Гц, 7H), 1,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 1,82 - 1,56 (m, 8H), 1,36 (s, 1H), 1,25 (d, J = 8,0 Гц, 4H).	0,08
44	713,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,30 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 2H), 8,12 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,60 - 4,47 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,73 (q, J = 6,3 Гц, 2H), 3,06 - 2,93 (m, 1H), 2,77 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 4H), 2,31 (s, 4H), 2,24 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 2,09 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 1,88 - 1,72 (m, 2H), 1,73 - 1,55 (m, 5H), 1,55 - 1,29 (m, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 4H), 1,22 - 1,17 (m, 2H).	0,2
45	648,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 2H), 7,67 - 7,42 (m, 3H), 7,23 (dd, J = 37,4, 8,1 Гц, 2H), 5,28 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,24 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,56 - 3,25 (m, 3H), 3,04 - 2,62 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 1,95 - 1,20 (m, 16H), 0,50 (t, J = 7,3 Гц, 6H).	0,1
46	703,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,62	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		- 7,43 (m, 4H), 7,17 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,28 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,63 - 3,23 (m, 7H), 3,08 - 2,62 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,91 - 1,28 (m, 16H).	
47	721,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (s, 1H), 8,56 - 8,24 (m, 3H), 8,05 - 7,71 (m, 4H), 7,66 - 7,33 (m, 3H), 4,70 - 3,24 (m, 12H), 3,10 - 2,59 (m, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,94 - 1,12 (m, 14H).	0,2
48	717,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 8,2, 1,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,33 (m, 4H), 7,16 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,08 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,55 - 3,27 (m, 7H), 3,12 - 2,63 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,96 - 1,50 (m, 14H), 1,41 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 0,76 (t, J = 7,3 Гц, 3H).	0,1
49	689,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,44 (d, J = 29,5 Гц, 2H), 8,14 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,92 - 7,73 (m, 2H), 7,69 - 7,42 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,26 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 4,12 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,63 (m, 8H), 2,30 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,93 - 1,50 (m, 10H), 1,38 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,1
50	717,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 - 8,11 (m, 2H), 7,95 - 7,73 (m, 4H), 7,67 - 7,45 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,05 - 4,00 (m, 6H), 3,91 - 3,27 (m, 11H), 3,04 - 2,66 (m, 7H), 2,30 (s, 3H), 2,03 - 1,09 (m, 11H).	0,1
51	727,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,32 - 8,04 (m, 2H), 7,98 - 7,73 (m, 4H), 7,74 - 7,51 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,47 - 3,25 (m, 8H), 3,07 - 2,65 (m, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,12 - 1,14 (m, 16H), 0,87 - 0,58 (m, 4H).	0,1
52	729,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 2H), 7,95 - 7,76 (m, 4H), 7,71 - 7,48 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,12 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,84 (d, J = 33,9 Гц, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,00 - 2,65 (m, 9H), 2,29 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 9H), 1,43 - 1,14 (m, 5H), 1,04 (dd, J = 11,3, 6,6 Гц, 7H).	0,09
53	763,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,49 - 8,34 (m, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,38 - 5,14 (m, 1H), 4,33 - 3,93 (m, 2H), 3,89 - 3,60 (m, 2H), 3,57 - 3,21 (m, 3H), 3,03 - 2,65 (m, 7H), 2,41 - 2,18 (m, 5H), 1,90 - 1,47 (m, 16H), 1,38 (d, J = 13,2 Гц, 1H), 1,14 - 0,90 (m,	0,08

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		9H).	
54	735,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 - 7,62 (m, 2H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,29 - 3,28 (m, 9H), 3,07 - 2,62 (m, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95 - 1,23 (m, 14H), 1,07 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,4
55	793,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 - 7,42 (m, 4H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,27 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 4,45 - 3,68 (m, 8H), 3,55 - 3,22 (m, 3H), 3,05 - 2,59 (m, 7H), 2,34 (s, 3H), 1,91 - 1,44 (m, 15H), 1,35 (s, 5H), 1,07 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,2
56	735,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 - 7,60 (m, 2H), 7,54 - 7,41 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,62 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,18 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,96 - 3,61 (m, 4H), 3,55 - 3,08 (m, 5H), 3,04 - 2,65 (m, 6H), 2,43 - 2,31 (m, 5H), 1,89 - 1,23 (m, 13H), 1,03 (dt, J = 9,5, 7,3 Гц, 6H).	0,3
57	606,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,67 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,62 - 8,40 (m, 1H), 8,15 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,59 - 7,47 (m, 2H), 7,31 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (dt, J = 8,0, 0,7 Гц, 1H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 5,59 - 5,15 (m, 1H), 3,88 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,51 - 3,29 (m, 3H), 3,12 (s, 2H), 2,84 - 2,68 (m, 5H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,40 - 2,25 (m, 5H), 1,83 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,24 (s, 6H).	0,2
58a	701,61	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 3,89 (dd, J = 31,5, 7,9 Гц, 2H), 3,73 (dd, J = 11,9, 5,5 Гц, 2H), 3,52 (q, J = 7,9 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,07 - 2,72 (m, 8H), 2,32 (s, 3H), 2,12 - 2,06 (m, 4H), 1,89 - 1,54 (m, 8H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).	0,1
58	604,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,68 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,31 - 7,98 (m, 2H), 7,94 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,81 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,29 - 6,97 (m, 3H), 4,17 (p, J = 5,3 Гц, 1H), 3,93 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,58 - 3,27 (m, 3H), 3,13 (s, 2H), 2,75 (d, J =	0,6

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		4,6 Гц, 5H), 2,61 - 2,51 (m, 2H), 2,41 - 2,21 (m, 4H), 1,93 - 1,00 (m, 17H).	
59	763,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 - 7,62 (m, 1H), 7,57 - 7,44 (m, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,20 (p, J = 8,5 Гц, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 2H), 3,79 - 3,63 (m, 2H), 3,52 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 2H), 2,85 - 2,72 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,47 - 1,35 (m, 1H), 1,33 (s, 9H).	0,3
60	749,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 2H), 7,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,33 - 5,21 (m, 1H), 4,19 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,93 - 3,65 (m, 4H), 3,51 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,71 (m, 5H), 2,44 - 2,34 (m, 6H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,80 - 1,53 (m, 13H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 6H).	0,2
61	743,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,4 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,73 - 6,40 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,95 - 3,25 (m, 8H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,87 - 2,71 (m, 8H), 2,38 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 10H), 1,48 - 1,36 (m, 1H).	0,2
62	753,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,66 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 - 7,44 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,59 (t, J = 53,7 Гц, 2H), 5,32 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,28 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,54 - 3,30 (m, 5H), 2,98 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,73 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,26 - 1,89 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,76 - 1,59 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
63	642,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,68 - 8,54 (m, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 1H), 7,81 - 7,74 (m, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 3H), 7,48 - 7,31 (m, 2H), 6,16 - 5,69 (m, 1H), 5,27 - 5,22 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 - 2,63 (m, 6H), 2,47 - 2,30 (m, 4H), 1,98 - 1,14 (m, 16H).	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
64	745,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,61 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 1H), 6,06 (t, J = 56,9 Гц, 1H), 5,34 - 5,22 (m, 1H), 4,30 - 4,10 (m, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,66 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,65 (d, J = 19,5 Гц, 1H), 2,29 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,74 (t, J = 12,2 Гц, 4H), 1,67 - 1,55 (m, 7H), 1,53 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 1,39 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1
65	714,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 - 7,60 (m, 2H), 7,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,2 Гц, 1H), 5,30 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,20 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,51 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,00 - 2,70 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,91 - 1,33 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,10 - 1,03 (m, 2H), 0,88 (s, 2H).	0,1
66	726,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 – 7,54 (m, 2H), 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,22 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,22 – 4,04 (m, 1H), 3,96 (s, 1H), 3,78 – 3,55 (m, 1H), 3,44 – 3,19 (m, 1H), 3,02 – 2,60 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,98 (t, J = 13,8 Гц, 1H), 1,84 – 1,50 (m, 11H), 1,28 (s, 6H), 1,07 (q, J = 5,0, 4,6 Гц, 2H), 0,89 (s, 3H).	0,09
67	715,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74 - 8,65 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Гц, 1H), 5,35 - 5,24 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,97 - 2,75 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,42 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (t, J = 3,6 Гц, 2H), 0,92 (d, J = 6,0 Гц, 2H).	0,3
68	735,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,20 - 10,66 (m, 1H), 9,82 - 9,48 (m, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,02 - 7,12 (m, 6H), 5,29 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,97 - 4,42 (m, 5H), 4,25 - 4,08 (m, 1H), 3,64 - 3,13 (m, 7H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,71 (m, 7H), 2,45 - 1,77 (m, 9H), 1,78 - 1,51 (m, 9H), 1,51 - 1,34 (m, 1H).	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
69	749,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,90 - 10,64 (m, 1H), 9,60 - 9,40 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,28 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,99 - 7,11 (m, 5H), 5,27 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,95 - 4,65 (m, 5H), 4,55 - 4,13 (m, 3H), 3,61 - 3,33 (m, 4H), 3,22 (p, J = 7,0 Гц, 3H), 2,98 - 2,87 (m, 2H), 2,86 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,96 (m, 7H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,53 (m, 9H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,1
70	769,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,01 - 7,36 (m, 5H), 7,20 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 5,29 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,96 - 4,69 (m, 5H), 4,18 (p, J = 8,6, 8,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,03 (m, 9H), 3,03 - 2,82 (m, 3H), 2,80 - 2,65 (m, 4H), 2,60 - 2,44 (m, 1H, пересекается с растворителем), 2,38 (s, 3H), 2,43 - 1,69 (m, 5H), 1,59 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,7
71	739,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,18 - 10,61 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,02 - 7,10 (m, 6H), 5,64 - 5,39 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 4,95 - 4,44 (m, 5H), 4,23 (s, 1H), 3,99 - 3,14 (m, 9H), 3,03 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,71 (m, 5H), 2,45 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,1
72	739,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,21 - 10,64 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,01 - 7,07 (m, 6H), 5,51 (d, J = 53,0, 1H), 5,29 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,86 - 4,46 (m, 5H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,97 - 3,15 (m, 9H), 2,95 (p, J = 9,6 Гц, 1H), 2,86 - 2,69 (m, 4H), 2,43 - 1,72 (m, 9H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,2
73	745,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,23 - 10,72 (m, 1H), 9,83 - 9,53 (m, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Гц), 8,03 - 7,21 (m, 6H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,95 - 4,40 (m, 5H), 4,28 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 4,05 (гекс., J = 6,8 Гц, 1H), 3,70 - 3,13 (m, 7H), 2,93 (q, J = 9,3 Гц, 2H), 2,87 - 2,74 (m, 4H), 2,40 - 1,50 (m, 19H), 1,50 - 1,32 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
74	735,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,76 - 8,70 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,56 - 7,46 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,22 (p, J = 7,1 Гц, 2H), 3,03 - 2,71 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,08	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,62 - 1,54 (m, 7H), 1,48 - 1,34 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2, 3H).	
75	763,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 - 7,47 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,16 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,49 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,00 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,97 - 2,81 (m, 2H), 2,81 - 2,71 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 17H), 1,45 - 1,32 (m, 1H), 0,82 (d, J = 6,7 Гц, 6H).	0,2
76	761,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,53 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,37 (гекс., J = 8,1 Гц, 1H), 4,18 (p, J = 8,6 Гц, 1H), 3,93 - 3,78 (m, 2H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 2,23 - 2,12 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,94 (p, J = 9,6 Гц, 2H), 1,88 - 1,53 (m, 16H), 1,47 - 1,34 (m, 1H).	0,2
77	777,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,61 (m, 2H), 7,52 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,18 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,28 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 4H), 3,79 - 3,66 (m, 4H), 3,59 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,81 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,21 - 2,05 (m, 7H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,69 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,09 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,06
78	777,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 - 7,64 (m, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,14 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 4,04 (гекс., J = 6,7 Гц, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,79 - 3,57 (m, 3H), 3,38 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 4H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 4H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,68 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,2
79	618,5 1	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,85 - 7,78 (m, 2H), 7,78 (s, 1H),	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		7,63 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,53 (q, J = 8,2 Гц, 2H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,04 - 2,70 (m, 8H), 2,31 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,65 (dt, J = 40,1, 13,0 Гц, 4H), 1,29 (d, J = 19,6 Гц, 10H).	
80	670,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,25 (s, 1H), 7,79 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,39 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,39 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,88 (p, J = 7,7 Гц, 1H), 3,35 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 2,95 (t, J = 7,9 Гц, 4H), 2,91 - 2,85 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,18 (d, J = 12,3 Гц, 4H), 2,07 - 1,84 (m, 2H), 1,80 - 1,66 (m, 8H), 1,37 (s, 6H).	0,1
81	642,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,20 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,38 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,41 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,83 (dt, J = 11,2, 5,6 Гц, 1H), 3,75 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,17 - 2,95 (m, 4H), 2,95 - 2,83 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,72 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,38 (s, 6H).	0,3
82	626,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,07 (s, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 7,66 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 - 7,36 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,35 (p, J = 6,4 Гц, 1H), 4,46 (p, J = 8,0 Гц, 1H), 3,81 (p, J = 7,6 Гц, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,09 - 2,91 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,57 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).	0,08
83	731,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,31 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,27 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 4,05 (dq, J = 13,8, 6,9 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 12,2 Гц, 3H), 3,02 - 2,73 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Гц, 4H), 1,83 (t, J = 10,5 Гц, 4H), 1,69 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 1,59 - 1,54 (m, 7H), 1,31 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 1,10 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
84	743,6	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 - 8,13 (m, 2H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,34 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,80 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 3,06 - 2,71 (m, 5H), 2,32 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 1,84 (d,	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		J = 13,8 Гц, 9H), 1,76 - 1,54 (m, 7H), 1,45 (d, J = 19,3 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 10,3 Гц, 5H), 1,06 (t, J = 7,2 Гц, 4H).	
85	757,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,79 (m, 3H), 7,66 - 7,61 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 22,8, 5,8 Гц, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 (q, J = 7,2, 6,0 Гц, 3H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 3,78 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 3,61 - 3,47 (m, 2H), 3,40 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,18 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 3,08 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,56 (m, 13H), 1,41 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,27 (dq, J = 4,8, 2,4 Гц, 4H).	0,1
86	765,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,36 - 5,19 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 1H), 3,71 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,37 (tt, J = 10,1, 4,9 Гц, 7H), 3,18 (s, 3H), 3,05 - 2,68 (m, 9H), 2,36 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,92 - 1,50 (m, 12H), 1,41 (t, J = 12,7 Гц, 1H).	0,2
87	763,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,49 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 22,0, 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,32 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,19 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,86 (dq, J = 13,7, 7,2 Гц, 3H), 3,73 (dt, J = 17,1, 7,9 Гц, 2H), 3,53 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,02 - 2,73 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,5 Гц, 3H), 1,07 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 0,83 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,3
88	763,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,4, 8,3 Гц, 2H), 7,51 (dd, J = 4,6, 3,3 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,30 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,86 (p, J = 7,6 Гц, 3H), 3,79 - 3,64 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,03 - 2,74 (m, 7H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 15H), 1,43 (p, J = 7,1 Гц, 3H), 1,07 (t, J = 5,8 Гц, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,2
89	769,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,63 (dd, J = 10,6, 9,6 Гц, 2H), 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,4	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,20 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,02 (dt, J = 7,5, 6,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,73 (dq, J = 12,8, 6,2 Гц, 2H), 3,54 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,41 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,95 (dq, J = 28,2, 9,8 Гц, 2H), 2,78 (dd, J = 13,2, 7,9 Гц, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,52 (m, 14H), 1,41 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,11 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	
90	791,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,48 (m, 3H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,39 - 5,24 (m, 1H), 4,19 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,51 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,39 (d, J = 11,7 Гц, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,6, 10,2 Гц, 1H), 2,79 (dd, J = 12,0, 7,1 Гц, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Гц, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,92 - 1,64 (m, 5H), 1,62 - 1,53 (m, 7H), 1,48 - 1,26 (m, 1H), 0,76 - 0,66 (m, 4H).	0,3
91	747,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,47 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 1H), 3,95 - 3,79 (m, 2H), 3,74 (q, J = 6,4 Гц, 2H), 3,53 (dt, J = 17,1, 7,6 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,86 - 2,73 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 - 1,62 (m, 8H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,3 Гц, 7H), 1,48 - 1,29 (m, 1H), 0,66 (td, J = 7,1, 4,8 Гц, 2H), 0,50 - 0,42 (m, 2H).	0,1
92	721,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,55 - 7,45 (m, 2H), 7,20 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,23 - 4,11 (m, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 1H), 3,77 - 3,66 (m, 2H), 3,51 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,91 (dt, J = 26,9, 10,2 Гц, 2H), 2,84 - 2,75 (m, 6H), 2,73 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,63 (m, 8H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,08
93	739,6	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 4,32 (t, J =	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		8,1 Гц, 1H), 4,15 - 4,03 (m, 1H), 4,02 - 3,79 (m, 1H), 3,79 - 3,65 (m, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 26,5, 10,2 Гц, 2H), 2,83 (dd, J = 18,6, 9,4 Гц, 4H), 2,77 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,76 - 1,55 (m, 5H), 1,40 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,32 (d, J = 3,7 Гц, 2H), 1,24 (d, J = 5,8 Гц, 3H).	
94	729,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,34 - 5,20 (m, 0H), 4,30 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 3,99 - 3,61 (m, 4H), 3,50 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 3,06 - 2,76 (m, 9H), 2,34 - 2,27 (m, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,92 - 1,59 (m, 10H), 1,60 - 1,51 (m, 6H), 0,65 (td, J = 7,1, 4,8 Гц, 2H), 0,52 - 0,40 (m, 2H).	0,06
95	719,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 4,36 - 4,24 (m, 1H), 4,09 (dt, J = 7,1, 3,3 Гц, 1H), 3,97 - 3,63 (m, 5H), 3,52 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,06 - 2,78 (m, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,53 (m, 10H), 1,40 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,36 - 1,21 (m, 4H).	0,3
96	715,6	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,19 - 8,13 (m, 2H), 7,88 - 7,83 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 4,4, 1,8 Гц, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,35 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,07 (m, 1H), 3,99 - 3,79 (m, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,40 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 3H), 1,66 (d, J = 47,7 Гц, 6H), 1,40 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 4H).	0,2
97	705,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,98 (dd, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,42 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,88 - 7,78 (m, 2H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (ddd, J = 8,5, 4,6, 2,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0, 8,5 Гц, 1H), 4,36 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,98 - 3,68 (m, 2H), 3,37 (d, J = 12,4 Гц, 4H), 2,94 (dd, J = 30,4, 10,0 Гц, 2H), 2,82 (d, J = 4,5 Гц, 4H), 2,09 (s, 4H), 1,92 - 1,53 (m, 11H), 1,48 - 1,21 (m, 5H).	0,4

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
98	743,1	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,89 - 7,81 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,14 (dt, J = 6,6, 4,1 Гц, 1H), 3,92 (s, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,53 (m, 10H), 1,42 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,26 (s, 13H).	0,09
99	763,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,60 (d, J = 85,2 Гц, 3H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,37 - 5,23 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 23,7, 7,5 Гц, 4H), 4,24 - 3,93 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 57,4, 9,9 Гц, 6H), 2,84 (dd, J = 47,9, 10,0 Гц, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,32 - 1,92 (m, 3H), 1,86 - 1,51 (m, 10H), 1,40 (t, J = 12,4 Гц, 1H), 1,09 (d, J = 6,5 Гц, 5H).	0,2
100	777,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,96 (d, J = 129,8 Гц, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,97 - 7,38 (m, 5H), 7,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,78 (dt, J = 28,8, 7,4 Гц, 4H), 4,22 - 3,93 (m, 2H), 3,80 - 3,13 (m, 7H), 2,97 - 2,62 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,69 (m, 2H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 8H).	0,3
101	624,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 4,62 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,51 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,91 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,72 (d, J = 4,5 Гц, 3), 2,37 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,43 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27 (s, 6H).	0,2
102	605,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,43 (m, 2H), 8,17 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,86(s, 1H), 7,82 - 7,72 (m, 1H)), 7,69 - 7,50 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,63 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 4,27 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,45 - 3,33 (m, 2H), 3,00 - 2,88 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 3H), 2,74 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,66 (dd, J = 41,6, 13,1 Гц, 2H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,30 (s, 6H).	0,09
103	606,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (s,	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,65 - 7,47 (m, 4H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,38 - 5,27 (m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,73 - 3,60 (m, 1H), 3,54 - 3,46 (m, 1H), 3,07 - 2,88 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 2H), 1,94 - 1,86 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	
104	656,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (d, J = 45,7 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (dd, J = 14,2, 1,9 Гц, 2H), 7,50 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,77 - 3,72 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,20 - 2,93 (m, 4H), 2,83 - 2,71 (m, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,90 - 1,85 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
104A (1-ый элюируемый пик)	656,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,50 (d, J = 48,1 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 1H), 7,87 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,43 - 5,97 (m, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,36 - 3,31 (m, 1H), 3,19 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 3H), 2,77 - 2,71 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
104B (2-ой элюируемый пик)	656,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,50 (d, J = 47,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,60 - 7,47 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,44 - 5,97 (m, 1H), 5,35 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,20 - 2,89 (m, 4H), 2,83 - 2,77 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,4 Гц, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,14 - 2,07 (m, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,30 (s, 6H).	0,2
105	670,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,80 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 7,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,28 - 5,96 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,64 - 3,57 (m, 1H), 3,52 - 3,44 (m, 2H), 3,08 - 2,94 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 4H), 2,77 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (dd, J = 6,6, 1,5 Гц, 6H), 1,50 -	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1,36 (m, 1H), 1,32 (s, 6H).	
105A (1-ый элюируемый пик)	670,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 3H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,09 (td, J = 55,6, 3,2 Гц, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,60 - 3,55 (m, 0H), 3,44 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,04 - 2,88 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 1,86 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,58 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,48 - 1,30 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,2
105B (2-ой элюируемый пик)	670,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,57 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,25 - 5,91 (m, 1H), 5,36 - 5,24 (m, 1H), 4,33 - 4,22 (m, 1H), 3,61 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,05 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 5H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 1,86 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 1H), 1,56 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,09
106	638,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 3H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 5,15 (d, J = 45,4 Гц, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,70 - 3,47 (m, 1H), 3,41 - 3,10 (m, 2H), 3,04 - 2,90 (m, 2H), 2,83 (d, J = 15,9 Гц, 3H), 2,73 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,03 - 1,94 (m, 1H), 1,91 - 1,76 (m, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,8 Гц, 6H), 1,29 (s, 6H).	0,07
107	656,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,30 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 5,17 (d, J = 45,0 Гц, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 2H), 3,43 - 3,13 (m, 2H), 3,03 - 2,90 (m, 3H), 2,85 - 2,70 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,93 - 1,76 (m, 2H), 1,60 (dd, J = 6,5, 2,0 Гц, 6H), 1,28 (s, 6H).	0,1
108	642,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,70 - 10,44 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 12,9, 8,1 Гц, 2H), 7,47 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H),	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		7,25 - 7,16 (m, 1H), 5,64 - 5,41 (m, 2H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,91 - 3,53 (m, 4H), 3,30 - 3,25 (m, 1H), 2,98 - 2,93 (m, 3H), 2,76 - 2,70 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,28 (s, 6H).	
109	656,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,68 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 20,7, 8,0 Гц, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 5,61 - 5,56 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,94 - 3,54 (m, 4H), 3,41 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,88 (m, 2H), 2,73 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,30 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,84 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Гц, 3H).	0,3
110	684,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 13,7, 7,9 Гц, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,31 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 5,25 - 5,08 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,98 (q, J = 10,1 Гц, 3H), 2,80 (d, J = 16,7 Гц, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	0,2
111	639,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,24 - 8,16 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,29 - 4,17 (m, 1H), 3,59 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,96 - 2,78 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,48 - 1,38 (m, 1H), 1,29 (s, 6H).	0,3
112	604,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,68 (m, 4H), 7,63 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 2H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 7H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,71 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 1,60 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,30 - 1,22 (m, 4H).	0,09

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
113	670,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 3,71 - 3,54 (m, 2H), 3,42 - 3,13 (m, 3H), 3,03 - 2,88 (m, 3H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 3H), 2,09 - 1,80 (m, 4H), 1,71 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 6,6 Гц, 3H), 1,28 (s, 6H), 0,83 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,1
114	654,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 8,36 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,57 (ddd, J = 8,4, 4,6, 2,1 Гц, 3H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 5,08 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,36 - 4,21 (m, 1H), 3,51 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,03 - 2,88 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,75 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 1,86 (ddd, J = 14,4, 10,6, 4,5 Гц, 5H), 1,77 - 1,52 (m, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 0,77 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,05
115	668,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,68 (d, J = 19,1 Гц, 2H), 8,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,61 - 7,57 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 14,7, 8,1 Гц, 2H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,09 - 3,93 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 38,2, 10,0 Гц, 3H), 3,02 - 2,86 (m, 2H), 2,88 - 2,72 (m, 4H), 1,84 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,78 - 1,47 (m, 8H), 1,40 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,10 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
116	682,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,38 - 5,23 (m, 1H), 4,15 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,50 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,44 - 3,30 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 2,97 - 2,69 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 11H), 1,39 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,2
117	686,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,64 (d, J = 18,0 Гц, 2H), 8,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,1, 5,9 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,34 - 5,16 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,00 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 3,60 - 3,47 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,92 (q, J = 9,8, 9,2 Гц, 2H), 2,78 (d, J = 10,8 Гц, 3H), 1,83 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,57	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(d, J = 6,6 Гц, 10H), 1,39 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,09 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	
118	658,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 8,40 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,30 - 5,14 (m, 1H), 4,18 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,53 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Гц, 2H), 2,84 - 2,70 (m, 7H), 1,83 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,6 Гц, 8H), 1,40 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,27 (s, 5H).	0,09
119	640,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,71 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 8,38 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 7,43 (dd, J = 17,8, 8,1 Гц, 3H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,29 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 3,52 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,93 (dt, J = 11,5, 8,9 Гц, 2H), 2,88 - 2,77 (m, 4H), 2,75 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 1,85 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,62 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,43 (t, J = 12,1 Гц, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,07
120	638,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,33 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,70 - 7,61 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,86 (dt, J = 10,3, 5,3 Гц, 5H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,67 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,43 - 1,23 (m, 12H).	0,2
121	646,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,41 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,32 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 16,0, 1,9 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 - 5,25 (m, 1H), 4,40 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,95 - 3,68 (m, 7H), 2,99 - 2,80 (m, 3H), 2,77 - 2,65 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,44 - 1,20 (m, 18H), 0,66 (td, J = 7,0, 4,7 Гц, 2H), 0,52 - 0,42 (m, 2H).	0,1
122	620,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,43 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H),	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		4,37 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,85 (t, J = 6,0 Гц, 5H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,61 (m, 5H), 2,33 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,40 - 1,21 (m, 12H).	
123	662,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,51 (q, J = 2,1 Гц, 2H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 5,31 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,24 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 4,04 (dt, J = 11,3, 5,7 Гц, 2H), 3,83 (dt, J = 10,8, 5,0 Гц, 2H), 3,47 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,36 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,92 (q, J = 9,8 Гц, 2H), 2,85 - 2,69 (m, 6H), 2,31 (s, 3H), 1,86 - 1,49 (m, 16H), 1,41 (t, J = 12,3 Гц, 1H).	0,1
124	717,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,44 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,61 - 7,55 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,02 (tt, J = 9,2, 6,3 Гц, 3H), 3,83 (dt, J = 10,9, 5,1 Гц, 2H), 3,52 - 3,31 (m, 3H), 2,92 (q, J = 10,0, 9,6 Гц, 2H), 2,78 (q, J = 10,6, 8,8 Гц, 4H), 2,30 (s, 3H), 1,90 - 1,47 (m, 15H), 1,41 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,2
125	708,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 8,0, 5,2 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,32 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 4,16 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,03 (ddd, J = 13,5, 6,4, 4,6 Гц, 3H), 3,81 (dt, J = 10,9, 5,1 Гц, 2H), 3,50 (h, J = 8,5 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 1,89 - 1,52 (m, 15H), 1,39 (q, J = 13,0, 12,6 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,2
126	646,4	1H ЯМР (400 МГц, CDCl3) δ 8,16 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,40 (p, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,92 (m, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,04 (d, 2H), 2,72 (m, 6H), 2,47 (m, 3H), 1,84 (m, 10H), 1,52 (m, 3H), 1,32 (m, 5H).	0,07
127	660,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,41 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,80 (m, 4H), 7,61 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 4,31 (p, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,84 (m, 3H), 3,44 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 2,75 (d, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,71 (m, 12H), 1,40 (t, 1H), 1,26 (m, 5H).	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
128	634,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,14 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,60 - 7,27 (m, 4H), 7,17 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,10 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 4,24 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,42 (dt, J = 47,2, 9,5 Гц, 4H), 3,03 - 2,63 (m, 10H), 2,30 (s, 3H), 2,04 - 1,11 (m, 15H), 0,77 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,1
129	749,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,47 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 0,9 Гц, 1H), 7,64 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,18 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,16 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,02 (dq, J = 13,6, 6,7 Гц, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 1H), 3,70 (p, J = 7,7, 7,1 Гц, 2H), 3,49 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,00 - 2,71 (m, 7H), 2,35 (d, J = 0,8 Гц, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,86 - 1,53 (m, 13H), 1,40 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,2
130	717,62	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,53 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 8,88 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,25 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,58 - 7,47 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 5,34 (dq, J = 13,0, 6,8, 5,3 Гц, 1H), 4,26 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,49 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,23 (p, J = 7,0 Гц, 2H), 3,02 - 2,72 (m, 7H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 4H), 1,76 - 1,63 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,50 - 1,35 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,1
131	747,54	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,39 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,46 (m, 3H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,39 (dt, J = 14,1, 5,3 Гц, 6H), 3,19 (s, 3H), 2,93 (dd, J = 25,7, 10,2 Гц, 1H), 2,81 (t, J = 9,7 Гц, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,09 (s, 4H), 1,88 - 1,76 (m, 3H), 1,75 - 1,61 (m, 3H), 1,57 (dd, J = 6,5, 1,5 Гц, 7H).	0,2
132	733,52	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,43 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 8,78 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,18 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 - 7,45 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,32 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,47 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,29 (q, J = 6,2 Гц, 2H), 2,93 (dd, J = 25,1, 10,3 Гц, 2H), 2,81 (td, J = 10,4,	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		9,4, 5,5 Гц, 4H), 2,54 (s, 0H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (d, J = 3,7 Гц, 4H), 1,82 (tt, J = 9,9, 4,8 Гц, 4H), 1,70 (q, J = 8,2, 6,2 Гц, 3H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,43 (dd, J = 14,7, 10,4 Гц, 1H).	
133	608,2	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 8,0, 2,1 Гц, 2H), 7,59 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,69 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,13 (dt, J = 22,5, 7,9 Гц, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,45 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 1,28 (s, 6H), 1,15 (d, J = 0,6 Гц, 1H), 1,10 (d, J = 0,6 Гц, 9H).; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 7,3, 2,3 Гц, 1H), 7,66 (dt, J = 8,5, 2,5 Гц, 2H), 7,57 - 7,48 (m, 2H), 7,45 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 3,96 (m, 3H), 2,72 (dt, J = 9,6, 4,8 Гц, 4H), 2,27 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,35 (d, J = 2,4 Гц, 6H), 1,10 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 1,03 (d, J = 2,5 Гц, 8H), 0,97 (td, J = 7,2, 2,3 Гц, 3H).	0,9
134	697,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,75 - 8,66 (m, 3H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,37 - 5,25 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,97 - 2,74 (m, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,85 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,60 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,48 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,92 - 0,78 (m, 4H).	0,3
135	622,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 - 7,65 (m, 3H), 7,62 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,40 - 7,32 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,37 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 4,18 - 4,02 (m, 2H), 2,75 - 2,56 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (s, 9H).	0,6
136	648,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,40 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,16 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 3,63 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,05 (dt, J = 11,6, 8,9 Гц, 2H), 2,98 - 2,80 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,00 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 1,88 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 1,73 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,57 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 1,38 (s, 6H),	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1,18 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	
137	664,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,18 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,37 (p, J = 7,0 Гц, 1H), 4,36 (p, J = 8,0 Гц, 1H), 3,64 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,51 (p, J = 3,9, 3,2 Гц, 6H), 3,25 (s, 3H), 3,03 (dt, J = 11,8, 9,2 Гц, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (d, J = 2,9 Гц, 3H), 2,00 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 1,87 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,71 (dd, J = 7,0, 2,5 Гц, 8H), 1,57 (t, J = 13,0 Гц, 1H), 1,37 (s, 6H).	0,1
138	634,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,39 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,29 (m, 1H), 3,68 - 3,56 (m, 1H), 3,52 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 3,37 (q, J = 7,3 Гц, 2H), 3,05 (qd, J = 9,1, 2,8 Гц, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,00 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,73 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,56 (q, J = 12,7 Гц, 1H), 1,38 (s, 6H), 1,16 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,1
139	662,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,30 (s, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 2H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,34 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,62 (p, J = 8,1 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,16 (dd, J = 6,7, 4,8 Гц, 2H), 3,03 (qd, J = 9,2, 2,7 Гц, 2H), 2,97 - 2,79 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,04 - 1,67 (m, 12H), 1,57 (t, J = 12,7 Гц, 1H), 1,38 (s, 6H), 0,88 (d, J = 6,7 Гц, 6H).	0,06
140	690,3	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,83 (s, 1H), 7,88 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 5,38 - 5,25 (m, 1H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,67 - 3,48 (m, 3H), 3,15 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,71 (m, 7H), 2,05 - 1,70 (m, 5H), 1,67 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,37 (s, 6H).	0,3
141	674	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,51 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 - 7,69 (m, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,28 - 5,12 (m, 1H), 4,31 - 4,22 (m, 1H), 3,74 - 3,48 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,75 - 2,55 (m, 4H), 2,50 - 2,30 (m, 4H), 1,71 - 1,42 (m, 12H), 1,35 (s, 6H).	0,07

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
142	646	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,25 - 5,11 (m, 1H), 4,38 - 4,24 (m, 1H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,82 - 2,43 (m, 8H), 2,27 - 2,10 (m, 1H), 1,71 - 1,49 (m, 12H), 1,35 (s, 6H), 0,99 - 0,85 (m, 2H), 0,78 - 0,61 (m, 2H).	0,2
143	634	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,15 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,73 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,48 (m, 2H), 3,18 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,78 (m, 9H), 2,06 - 1,52 (m, 12H), 1,40 (s, 6H), 1,27 (t, J = 7,6 Гц, 3H).	0,06
144	732,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,98 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,71 (td, J = 7,6, 1,6 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,93 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,36 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,37 (p, J = 8,4 Гц, 1H), 3,67 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 3,18 – 3,06 (m, 2H), 3,00 – 2,82 (m, 4H), 2,40 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 2,03 (d, J = 17,2 Гц, 2H), 1,91 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,84 – 1,67 (m, 8H), 1,59 (t, J = 12,9 Гц, 1H), 1,40 (s, 6H), 1,21 – 1,12 (m, 2H), 1,00 – 0,89 (m, 2H).	0,07
145	744,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 - 9,31 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 - 8,56 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 3H), 6,04 (t, J = 56,9 Гц, 1H), 5,27 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,75 - 3,52 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 1H), 3,07 - 2,72 (m, 5H), 2,71 - 2,60 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,02 - 1,87 (m, 1H), 1,84 - 1,48 (m, 10H), 1,46 - 1,34 (m, 1H), 1,28 (s, 6H), 1,15 - 1,01 (m, 2H), 0,93 - 0,85 (s, 2H).	0,07
146	747,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,56 - 7,48 (m, 3H), 7,23 - 7,15 (m, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 1H), 4,28 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,94 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,82 (t, J = 9,8 Гц, 3H), 2,73 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,67 (m, 9H), 1,62 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,47 (s, 1H), 1,42 (s, 1H), 1,37 (s, 6H), 1,30 (s, 1H).	0,1
147	733,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,78 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,65 -	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		7,56 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,29 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,50 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,28 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 5H), 3,58 - 3,44 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 2,94 (dd, J = 20,1, 10,0 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 9,7 Гц, 3H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,91 - 1,67 (m, 8H), 1,62 (d, J = 7,0 Гц, 0H), 1,56 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,49 - 1,35 (m, 1H), 1,31 (s, 1H), 1,24 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	
148	771,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,17 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,63 - 7,56 (m, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,41 - 5,26 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 4H), 3,50 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,03 - 2,77 (m, 7H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 1,84 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 1,70 (dd, J = 15,1, 9,6 Гц, 6H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,42 (d, J = 12,7 Гц, 1H).	0,2
149	755,1	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (td, J = 8,3, 1,9 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,59 - 3,46 (m, 2H), 3,40 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 2,84 (dd, J = 25,7, 10,5 Гц, 4H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 1H), 1,89 - 1,53 (m, 13H), 1,41 (s, 5H), 1,27 (dq, J = 7,1, 2,2 Гц, 5H).	0,1
150	741,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,56 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 - 7,78 (m, 4H), 7,68 - 7,58 (m, 2H), 7,24 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,32 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,93 (s, 4H), 3,58 - 3,48 (m, 1H), 3,39 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 2H), 2,93 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,71 (dq, J = 60,8, 13,8 Гц, 11H), 1,43 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 1,29 (d, J = 3,9 Гц, 6H), 0,88 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 0,62 - 0,51 (m, 2H).	0,1
151	731,55	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,43 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 (dd, J = 10,9, 2,3 Гц, 1H), 7,82 (dd, J = 13,7, 5,0 Гц, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (d, J = 35,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,51 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,33 (p, J = 8,2 Гц, 1H), 4,14 (td, J = 6,6, 3,2 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 21,1 Гц, 2H), 3,04 - 2,78 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,5 Гц, 3H), 1,78	0,05

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		- 1,67 (m, 2H), 1,62 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 1,48 - 1,35 (m, 1H), 1,30 - 1,21 (m, 8H).	
152	743,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,45 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,41 - 5,27 (m, 1H), 4,27 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,51 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,94 (q, J = 9,7 Гц, 2H), 2,80 (d, J = 11,1 Гц, 4H), 2,74 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,88 - 1,61 (m, 9H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,42 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,93 - 0,83 (m, 2H), 0,61 - 0,54 (m, 2H).	0,2
153	743,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,50 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87 - 7,78 (m, 3H), 7,64 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,84 - 4,68 (m, 4H), 4,32 (t, J = 8,1 Гц, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 2H), 4,07 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 1H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,52 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 4H), 3,07 - 2,79 (m, 2H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 4H), 2,32 (s, 3H), 1,90 - 1,53 (m, 11H), 1,41 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,27 (tt, J = 4,1, 2,1 Гц, 4H).	0,1
154	771	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J = 7,6, 5,6, 2,0 Гц, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 3,97 - 3,74 (m, 5H), 3,52 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,86 (dt, J = 26,8, 12,9 Гц, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,45 (d, J = 2,5 Гц, 6H), 2,32 (s, 3H), 1,89 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 8,6 Гц, 4H).	0,06
155	741,2	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (t, J = 4,7 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,24 - 7,20 (m, 1H), 4,33 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 4,19 - 4,08 (m, 1H), 3,83 (d, J = 44,5 Гц, 5H), 3,66 - 3,46 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 17,4, 9,2 Гц, 3H), 3,09 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,29 - 2,05 (m, 3H), 1,99 - 1,54 (m, 10H), 1,41 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Гц, 5H).	0,06
156	753,6	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,34 (s, 1H), 8,39	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,32 (q, J = 8,3 Гц, 1H), 4,17 - 4,10 (m, 1H), 4,05 - 3,71 (m, 6H), 3,52 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,08 - 2,79 (m, 5H), 2,76 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 1,90 - 1,55 (m, 9H), 1,41 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,27 (d, J = 8,9 Гц, 4H).	
157	735	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,98 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,4 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 2H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 3H), 3,91 - 3,52 (m, 4H), 3,18 - 2,93 (m, 6H), 2,87 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,83 (m, 10H), 1,71 - 1,67 (m, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 3H).	0,2
158	765	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,45 (s, 1H), 7,83 - 7,68 (m, 3H), 7,50 - 7,34 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,38 - 4,26 (m, 1H), 4,09 - 3,77 (m, 4H), 3,09 - 2,95 (m, 1H), 2,93 - 2,54 (m, 11H), 2,38 (s, 3H), 2,24 - 2,11 (m, 4H), 2,04 - 1,76 (m, 7H), 1,62 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,44 - 1,26 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,4 Гц, 3H).	0,2
159	715	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,43 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 3H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 3,75 -3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 2H), 3,00 - 2,92 (m, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,98 - 1,83 (m, 6H), 1,45 - 1,35 (m, 4H), 1,30 - 1,18 (m, 6H).	0,1
160	757	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,72 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,67 - 4,59 (m, 1H), 4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 3,94 - 3,68 (m, 4H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,65 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,06 - 1,87 (m, 5H), 1,65 - 1,58 (m, 1H), 1,47 - 1,39 (m, 4H), 1,32 (d, J = 3,1 Гц, 6H), 1,07 (s, 6H).	0,08
161	729	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,24 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 3H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J =	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 2H), 4,21 - 3,70 (m, 7H), 2,95 - 2,65 (m, 9H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,86 - 1,79 (m, 2H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 6H), 1,00 - 0,85 (s, 6H).	
162	721	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,47 (s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,25 - 5,13 (m, 2H), 4,43 - 4,34 (m, 1H), 4,11 - 3,52 (m, 8H), 3,08 - 2,78 (m, 7H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 1,78 (m, 8H), 1,63 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
163	764	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,22 (s, 1H), 7,93 - 7,81 (m, 3H), 7,76 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,42 - 4,29 (m, 1H) 4,09 - 3,78 (m, 5H), 2,89 (s, 3H), 2,82 - 2,57 (m, 5H), 2,55 - 2,41 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,93 -1,86 (m, 2H), 1,85 - 1,78 (m, 2H), 1,74 - 1,46 (m, 4H), 1,40 - 1,26 (m, 4H), 1,17 - 1,04 (m, 2H).	0,1
164	751	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,82 (s, 1H), 7,80 - 7,73 (m, 2H), 7,69 -7,60 (m, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,39 - 7,34 (m, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 1H), 5,33 - 5,26 (m, 1H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,95 - 3,82 (m, 3H), 3,76 -3,44 (ms, 3H), 3,25 - 3,10 (m, 3H), 2,95 - 2,85 (m, 5H), 2,41 (s,34H), 2,19 (s, 3H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,80 (m, 2H), 1,76 - 1,63 (m, 8H).	0,2
165	716	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,23 (s, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 11,5, 1,9 Гц, 2H), 7,50 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 4,43 - 4,31 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,65 (m, 4H), 3,46 - 3,32 (m, 3H), 3,17 - 3,02 (m, 2H), 3,00 - 2,80 (m, 5H), 2,43 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 - 1,77 (m, 6H), 1,71 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,24 (d, J = 20,9 Гц, 6H).	0,1
166	727	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,25 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,74 - 7,59 (m, 3H), 7,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,11 - 3,79 (m, 6H), 3,10 - 2,70 (m, 11H), 2,39 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94 - 1,80 (m, 6H), 1,39 - 1,30 (m, 4H), 0,60 - 0,48 (m, 4H).	0,1
167	763,57	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,45 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 3H), 7,65 (s, 1H),	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		7,54 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (s, 0H), 4,16 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 3,40 (d, J = 12,6 Гц, 5H), 2,98 (q, J = 9,9, 9,4 Гц, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,5 Гц, 3H), 4,82 - 0,48 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,80 (m, 8H), 1,75 - 1,54 (m, 5H), 1,49 - 1,33 (m, 2H), 1,31 - 1,25 (m, 4H), 1,09 - 0,96 (m, 4H).	
168	737,54	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,41 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,6 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,86 - 7,83 (m, 1H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 3,60 - 3,34 (m, 6H), 3,00 (s, 3H), 2,92 - 2,78 (m, 2H), 2,77 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,00 - 1,79 (m, 5H), 1,67 (dd, J = 36,8, 13,3 Гц, 3H), 1,41 (d, J = 12,8 Гц, 1H), 1,27 (dq, J = 5,6, 2,4 Гц, 5H).	0,1
169	733,4	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,37 (d, J = 31,6 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,64 - 7,60 (m, 3H), 7,51 (dd, J = 8,0, 3,9 Гц, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,34 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,87 (s, 5H), 3,75 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 3,68 - 3,45 (m, 4H), 3,07 (dq, J = 18,1, 9,8, 9,3 Гц, 2H), 2,87 (t, J = 5,9 Гц, 8H), 2,45 - 2,41 (m, 4H), 2,15 - 1,64 (m, 17H), 1,55 (q, J = 13,2 Гц, 2H), 0,98 (d, J = 9,2 Гц, 3H).	0,1
170	753	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 5,26 - 5,18 (m, 1H), 4,79 - 4,64 (m, 5H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 2,88 - 2,56 (m, 12H), 2,52 - 2,36 (m, 5H), 1,97 - 1,77 (m, 6H), 1,72 - 1,50 (m, 8H).	0,8
171	767	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,16 (s, 1H), 8,01 - 7,71 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,51 - 7,34 (m, 1H), 7,16 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 1H), 5,10 (d, J = 44,5 Гц, 1H), 5,00 - 4,88 (m, 4H), 4,66 - 4,52 m, 1H), 4,38 - 4,25 (m, 1H), 3,81 - 3,33 (m, 10H), 3,19 - 2,85 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,41 - 1,85 (m, 8H), 1,81 - 1,66 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,1 Гц, 3H).	0,2
172	781	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,90 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,14 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 5,31 (p, J = 6,3 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 44,8 Гц, 1H), 4,99 - 4,86 (m, 4H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,40 - 4,30 (m, 1H), 4,13 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 3,82 - 3,66 (m, 4H), 3,58 - 3,42	0,3

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(m, 3H), 3,18 - 3,05 (m, 3H), 3,00 - 2,86 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,39 - 1,84 (m, 8H), 1,72 (d, J = 6,7, 6H), 1,16 (d, J = 6,7, 6H).	
173	715,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,74 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,26 - 7,46 (m, 7H), 7,20 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,78 (q, J = 7,6, 6,3 Гц, 4H), 4,59 - 3,99 (m, 3H), 3,43 (d, J = 9,1 Гц, 7H), 3,04 - 2,63 (m, 9H), 2,40 - 1,07 (m, 17H).	0,08
174	678,5	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,33 - 4,24 (m, 1H), 3,55 - 3,42 (m, 1H), 3,39 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,99 - 2,73 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (d, J = 14,0 Гц, 2H), 1,76 - 1,61 (m, 2H), 1,57 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,48 - 1,33 (m, 2H), 1,30 (s, 6H), 0,90 - 0,84 (m, 2H), 0,83 - 0,77 (m, 2H).	0,09
175	638,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,36 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,19 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,15 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,49 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 2,90 (dt, J = 11,7, 8,9 Гц, 2H), 2,84 - 2,73 (m, 3H), 2,71 (d, J = 4,6 Гц, 3H), 2,36 (d, J = 0,6 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,76 - 1,60 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,47 - 1,33 (m, 1H), 1,26 (s, 6H).	0,1
176	666,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,29 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,17 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,08 - 3,92 (m, 1H), 3,51 (h, J = 8,3 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 5H), 2,35 (d, J = 0,6 Гц, 3H), 1,82 (d, J = 14,1 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 9H), 1,38 (q, J = 12,3 Гц, 1H), 1,26 (s, 6H), 1,07 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,2
177	693,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,38 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,27 (q, J = 6,5 Гц, 1H), 4,36 - 4,26 (m, 2H), 4,14 (q,	0,4

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		J = 8,1 Гц, 2H), 4,08 - 3,95 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,83 - 2,69 (m, 6H), 2,39 - 2,31 (m, 3H), 1,84 (m, 5H), 1,70 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,58 (m, 7H), 1,40 (d, J = 13,0 Гц, 1H).	
178	707,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,33 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,28 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 4,30 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 4,16 (p, J = 8,3 Гц, 1H), 4,07 - 3,96 (m, 2H), 3,50 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,37 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 2,94 (dt, J = 27,9, 10,3 Гц, 2H), 2,85 - 2,68 (m, 4H), 2,36 (d, J = 0,6 Гц, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (m, 8H), 1,41 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,3
179	721,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,32 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (dd, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,12 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,17 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 4,09 - 3,95 (m, 3H), 3,50 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 3,38 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,06 - 2,86 (m, 2H), 2,78 (dd, J = 13,9, 8,4 Гц, 3H), 2,39 - 2,33 (m, 3H), 1,85 (s, 5H), 1,57 (d, J = 6,5 Гц, 8H), 1,39 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,08 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	1,1
180	753	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,46 (s, 1H), 8,08 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 2H), 4,07 - 3,97 (m, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 2,79 - 2,36 (m, 9H), 2,18 (s, 3H), 1,92 - 1,41 (m, 15H), 1,23 (d, J = 6,8, 6H).	0,2
181	718	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,18 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (dd, J = 7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 4H), 7,34 (dd, J = 8,3, 2,5 Гц, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,217 (m, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 2H), 3,94 - 3,79 (m, 3H), 3,76 - 3,69 (m, 1H), 3,46 - 3,36 (m, 2H), 3,14 - 2,96 (m, 3H), 2,93 - 2,80 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05 - 1,75 (m, 12H), 1,25 (d, J = 24,0 Гц, 6H).	0,2
182	642	1H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 8,52 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 7,5, 1,4 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,12 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 5,73 - 5,63 (m, 1H), 4,64 - 4,46	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,48 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (t, J = 7,1 Гц, 6H), 1,47 (d, J = 20,6 Гц, 6H), 1,35 - 1,11 (m, 8H), 0,92 - 0,83 (m, 2H).; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,93 - 7,76 (m, 3H), 7,60 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,28 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,27 - 5,17 (m, 1H), 4,37 - 7,27 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H) 2,77 (d, J = 3,6 Гц, 3H), 2,56 - 2,50 (m, 2H), 2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,32 - 2,19 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 10H), 1,45 - 1,36 (m, 2H), 1,22 (s, 6H).	
183	618,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 2H), 3,02 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,86 (m, 2H), 2,77 - 2,70 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,87 - 1,79 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 7H), 1,30 - 1,22 (m, 5H).	0,05
184	612,3	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,29 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,07 - 8,00 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (q, J = 2,8, 2,3 Гц, 3H), 7,68 (dd, J = 8,2, 2,4 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 1H), 3,40 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,92 (t, J = 8,1 Гц, 4H), 2,87 - 2,73 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88 - 1,51 (m, 6H), 1,41 (t, J = 12,6 Гц, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 4H).	0,9
185	747,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 - 8,58 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 1,15 - 1,05 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
186	729,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 - 8,60 (m, 3H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,37 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,32 - 5,17 (m, 1H), 4,49 (d, J = 52 Гц, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,76 - 2,59 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 13H), 1,31 (m, 6H), 0,86 (m, 4H).	,07
187	791,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,97 (s, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,72 - 2,05 (m, 8H), 1,62 - 1,52 (m, 9H), 1,30 (s, 6H),	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1,08 (m, 2H), 0,92 - 0,60 (m, 7H).	
188	777,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,38 - 5,20 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,63 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,60 (m, 8H), 1,45 - 1,19 (m, 12H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,4
189	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,93 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,85 - 3,67 (m, 4H), 3,58 - 3,43 (m, 3H), 3,33 - 3,10 (m, 3H), 3,02 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,70 - 1,61 (m, 4H), 1,60 (m, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,2
190	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,07
191	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
192	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,47 - 4,28 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,79 - 2,59 (m, 2H), 2,34 - 2,23 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,89 - 1,68 (m, 3H), 1,62 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
193	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,42 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 3,01 - 2,89 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,28	0,2

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 3H), 1,65 - 1,50 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,11 - 1,04 (m, 2H), 0,96 - 0,86 (m, 3H), 0,84 - 0,70 (m, 3H).	
194	773,5	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,06 (t, J = 56,8 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 1,90 (m, 3H), 1,65 - 1,47 (m, 7H), 1,31 (m, 7H), 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,63 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,06
195	765,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,14 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,02 (t, J = 56,9 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (s, 4H), 2,59 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,83 - 1,36 (m, 15H), 1,31 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,07
196	765,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,34 - 5,26 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,59 - 3,43 (m, 1H), 3,43 - 3,18 (m, 2H), 3,15 - 2,86 (m, 3H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 14H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
197	765	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,54 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,81 - 8,49 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,40 - 2,98 (m, 7H), 2,71 (m, 2H), 2,38 - 1,84 (m, 7H), 1,65 - 1,43 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,00 (m, 4H).	0,1
198	783,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,80 - 8,62 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,2 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,93 - 3,76 (m, 3H), 3,39 - 3,19 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,71 - 1,49 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,21 - 1,03 (m, 2H), 1,03 - 0,88 (m, 2H).	0,01
199	769,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (bs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,05 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,18 – 3,00 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,62 – 1,54 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,12 – 1,08 (m, 2H), 0,96 – 0,91 (m, 2H).	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
200	771,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,18 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,69 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,97 - 3,68 (m, 2H), 3,67 - 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,15 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 3H), 2,34 - 1,95 (m, 1H), 1,66 (m, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,96 - 0,90 (m, 2H).	0,1
201	785,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,49 (m, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Гц, 1H), 5,32 - 5,11 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 3,57 - 3,17 (m, 3H), 3,15 - 2,94 (m, 3H), 2,74 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 1,64 (m, 4H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,32 (s, 6H), 1,12 - 1,08 (m, 2H), 0,96 - 0,91 (m, 2H).	0,2
202	749,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (m, 2H), 8,75 (s, 1H), 8,63 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,16 (m, 1H), 4,44 - 4,17 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 - 1,24 (m, 19H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
203	793,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,76 - 8,62 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,51 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,41 - 3,23 (m, 2H), 3,14 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (t, J = 10,4 Гц, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,00 - 1,77 (m, 3H), 1,59 - 1,52 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 1,17 - 1,03 (m, 2H), 0,95 (m, 3H), 0,65 - 0,57 (m, 1H), 0,49 (m, 3H).	0,07
204	785,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,40 (s, 1H), 9,20 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,78 - 8,44 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,01 - 2,74 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,97 - 1,20 (m, 23H), 1,14 (m, 2H).	0,2
205	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,15 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,3 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 3,07 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,88 - 1,24 (m, 18H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,1
206	771,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (bs, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,03	0,07

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,02 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 1,85 - 1,35 (m, 21H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	
207	767,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,63(m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,98 (t, J = 56,8 Гц, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,77 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 1,78 – 1,45 (m, 15H), 1,24 (s, 6H), 1,04 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	0,08
208	763,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,61 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 - 8,63 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,41 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 56,4 Гц, 1H), 5,35 - 5,21 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,30 (m, 8H), 2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 5H), 2,31 (m, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 2H), 1,66 - 1,50 (m, 8H), 1,31 (m, 4H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,09
209	759,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,25 (bs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,64 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,77 - 3,49 (m, 2H), 3,32 (m, 4H), 3,21 - 2,93 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 1,95 (m, 11H), 1,30 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08
210	809,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,14 (m, 2H), 8,94 (s, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,8 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 4H), 2,71 - 2,59 (m, 2H), 1,84 - 1,43 (m, 20H), 1,18 - 1,03 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,08
211	749	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,15 (bs, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Гц, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,81 - 1,38 (m, 13H), 1,31 (s, 6H), 0,95 - 0,75 (m, 4H).	0,1
212	757,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,79 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,38 - 5,26 (m, 1H), 4,70 - 4,57 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,52 - 3,37 (m, 1H),	0,3

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		2,46 - 2,33 (m, 5H), 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,69 (s, 3H), 1,61 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	
213	743,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,18 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,10 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,96 (m, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,91 - 1,80 (m, 4H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,50 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,16 (m, 3H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,3
214	733,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,23 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,08 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,34 - 3,13 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 - 1,50 (m, 9H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,1
215	731,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (bs, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,10 (t, J = 57,4 Гц, 1H), 5,39 - 5,27 (m, 1H), 4,44 - 4,31 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,28 - 3,23 (m, 1H), 3,16 - 3,00 (m, 5H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,64 - 1,54 (m, 9H), 1,30 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	0,1
216	729,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 - 7,58 (m, 1H), 7,19 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,8 Гц, 1H), 5,34 - 5,25 (m, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,00 - 2,87 (m, 4H), 2,73 - 2,62 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 3H), 1,62 - 1,04 (m, 16H), 1,09 - 1,04 (m, 2H), 0,94 - 0,89 (m, 2H).	0,1
217	721,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (m, 1H), 8,80 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,76 - 8,64 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,39 - 5,29 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,30 (m, 5H).	0,06
218	715,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 - 9,11 (m,	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 9,02 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,77 - 7,63 (m, 3H), 7,49 (m, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 6,10 (t, J = 57,5 Гц, 1H), 5,37 - 5,26 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,96 - 2,84 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,73 - 1,62 (m, 3H), 1,60 (m, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,07 (m, 2H), 0,95 - 0,90 (m, 2H).	
219	715,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,22 (bs, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,11 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,32 - 5,22 (m, 1H), 4,10 - 4,03 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,37 - 2,27 (m, 5H), 1,88 (m, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,48 - 1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (m, 1H), 1,07 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	0,2
220	699,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 - 9,03 (m, 1H), 8,76 - 8,56 (m, 3H), 8,27 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,83 - 2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,85 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,64 - 1,30 (m, 15H), 1,12 (m, 6H).	0,09
221	697,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 - 8,59 (m, 2H), 8,44 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,39 - 5,15 (m, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,82 (m, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,62 - 1,40 (m, 9H), 1,31 (m, 5H), 0,67 (m, 2H), 0,58 - 0,43 (m, 2H).	0,07
222	685,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,21 (s, 1H), 8,71 (d, J = 3,5 Гц, 3H), 8,40 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,36 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 3,31 - 3,10 (m, 4H), 2,93 (m, 4H), 2,69 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,64 - 1,58 (m, 5H), 1,52 (m, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 5H), 1,08 (m, 3H).	0,06
223	653,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,30 (m, 1H), 8,78 (dd, J = 12,6, 2,4 Гц, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,52 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 5,40 - 5,28 (m, 1H), 4,32 - 4,19 (m, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 4H), 2,60 - 2,51 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,71 - 1,42 (m, 14H), 1,29 (s, 6H), 1,11 (m, 3H).	0,2
224	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,23 (bs, 1H),	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		9,93 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,67 (m, 3H), 8,04 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,39 – 4,26 (m, 1H), 4,04 (m, 4H), 3,80 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,54 – 3,40 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,53 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,17 – 1,24 (m, 18H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	
225	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 - 9,11 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (s, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 1,44 - 1,10 (m, 11H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,08
226	781,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,79 - 1,55 (m, 14H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
227	761,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,48 (d, J = 52 Гц, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,10 - 2,95 (m, 2H), 2,95 - 2,79 (m, 2H), 2,73 - 2,57 (m, 2H), 2,35 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,66 - 1,50 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,34 - 1,29 (m, 6H), 1,22 (m, 1H), 1,15 - 1,04 (m, 1H), 0,91 (m, 2H), 0,88 - 0,70 (m, 3H), 0,63 (m, 1H).	0,1
228	775,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,09 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 56,9 Гц, 1H), 5,38 - 5,15 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,49 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,27 - 3,10 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,02 (m, 4H), 1,62 (m, 11H), 1,32 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,3
229	761,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,13 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,81 - 2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,89	0,08

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(m, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,61 - 1,55 (m, 6H), 1,53 (m, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,92 (m, 2H).	
230	773,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,10 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (m, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
231	759,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 - 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,36 - 5,22 (m, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (s, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 3H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,1
232	759,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,09
233	759,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,36 – 5,22 (m, 1H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,3 Гц, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 7H), 1,09 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,61 (m, 1H).	0,08
234	765,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,58 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,69 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 56,8 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,43 - 2,35 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,59 (m, 7H), 1,31 (s, 6H), 1,13 - 1,05 (m, 2H), 0,97 - 0,87 (m, 2H), 0,76 (m, 1H), 0,65 (m, 1H).	0,3
235	728,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (m, 1H), 8,84 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d,	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		J = 2,2 Гц, 1H), 7,71 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 2,3 Гц, 1H), 7,16 (dd, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,38 - 4,19 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,34 (d, J = 2,2 Гц, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,64 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (m, 2H), 0,87 (m, 2H).	
236	746,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (s, 1H), 8,95 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 2H), 7,93 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,46 - 7,34 (m, 4H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,68 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,84 (d, J = 13,3 Гц, 3H), 1,78 - 1,36 (m, 14H), 1,29 (m, 7H), 1,07 (m, 3H), 0,89 (m, 3H).	0,07
237	732,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,15 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,66 (d, J = 26,4 Гц, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,39 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,21 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 6,06 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,37 - 5,19 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,23 - 3,06 (m, 4H), 3,00 - 2,79 (m, 3H), 2,27 (d, J = 9,2 Гц, 6H), 1,94 - 1,35 (m, 17H), 1,26 (s, 6H), 1,08 (m, 2H), 0,89 (m, 3H).	0,3
238	714,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (bs, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,64 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 6,08 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,17 (m, 3H), 2,89 (m, 5H), 1,85 (m, 3H), 1,80 - 1,63 (m, 2H), 1,63 - 1,55 (m, 6H), 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	0,02
239	684,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,06 (m, 1H), 8,61 (s, 2H), 8,37 (m, 1H), 7,92 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 3H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,30 - 3,15 (m, 4H), 3,05 - 2,84 (m, 4H), 2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 - 1,42 (m, 13H), 1,29 (s, 6H), 1,06 (m, 3H).	0,04
240	652,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (bs, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (m, 3H), 5,31 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,15 (m, 2H), 2,97 - 2,80 (m, 5H), 1,84 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 2H), 1,62 - 1,54 (m, 5H), 1,47 (m, 4H), 1,28 (s, 6H), 1,10 (m, 4H).	0,09
241	766,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (m, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 3), 6,02 (t, J =	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		56,8 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 - 1,51 (m, 13H), 1,30 (s, 6H), 1,10 (m, J = 6,3 Гц, 2H), 0,90 (m, 2H).	
242	733,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (m, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,73 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 8,09 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 6,08 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,31 (m, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,53 – 2,44 (m, 2H), 1,85 - 1,19 (m, 18H), 1,11 (m, 2H), 0,94 (m, 2H).	0,07
243	732,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d4) δ 9,22 – 9,06 (m, 2H), 8,06 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,77 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 7,8, 2,4 Гц, 1H), 5,96 (t, J = 57,3 Гц, 1H), 5,41 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 3,38 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,74 (m, 2H), 2,06 (m, 3H), 1,94 - 1,69 (m, 10H), 1,66 - 1,49 (m, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 9H), 1,18 (m, 2H), 0,98 (m, 3H).	0,05
244	752,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,46 - 9,26 (m, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,95 - 8,86 (m, 1H), 8,73 - 8,61 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,02 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,54 - 3,34 (m, 3H), 3,04 - 2,92 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,78 – 1,53 (m, 9H), 1,49 - 1,36 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 1,13 – 1,06 (m, 2H), 0,95 – 0,86 (m, 2H).	0,05
245	753,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,72 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,67 (d, J = 1,2 Гц, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,76 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,04 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 – 4,15 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,00 - 2,89 (m, 2H), 2,89 - 2,76 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 1,76 - 1,54 (m, 9H), 1,50 – 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,14 – 1,06 (m, 2H), 0,97 – 0,87 (m, 2H).	0,1
246	733,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,43 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,01 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,43 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,40 – 4,05 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 2,88 (m, 6H), 2,30 (m, 3H), 2,00 – 1,52 (m, 12H), 1,30 (m, 7H), 1,12 – 0,85 (m, 4H).	0,04
247	719,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 8,56 (m, 1H), 8,15 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,53 – 7,42 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,20 (m, 2H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,05

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
248	755,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,01 (m, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,66 – 8,55 (m, 2H), 8,14 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,53 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,8 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,45 (m, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,58 (m, 14H), 1,28 (s, 6H), 1,18 (s, 3H).	0,05
249	763,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,0 Гц, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,77 – 2,68 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,64 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,54 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,91 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).	0,04
250	741,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,19 (s, 1H), 9,02 (m, 2H), 8,85 - 8,58 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,39 - 5,91 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,65 - 1,49 (m, 8H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,31 (m, 5H).	0,1
251	717,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,04
252	717,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
253	717,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,12 – 2,01 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,27 (s, 6H), 1,16 – 0,93 (m, 8H), 0,45 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	0,05
254	731,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,87 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,50 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,10 – 3,93 (m, 1H),	0,05

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		2,75 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,33 – 1,19 (m, 6H), 1,17 – 0,93 (m, 11H), 0,44 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	
255	715,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,04 - 2,82 (m, 4H), 2,79 (m, 2H), 2,72 - 2,49 (m, 3H), 2,27 (m, 3H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,25 - 1,18 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,81 - 0,73 (m, 1H), 0,66 - 0,54 (m, 1H).	0,1
256	753,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,98 (s, 1H), 8,78 - 8,59 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,42 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 6,07 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,28 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 4,42 (q, J = 8,1 Гц, 1H), 3,23 (t, J = 11,5 Гц, 4H), 3,10 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,79 (s, 4H), 1,70 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 1,65 - 1,55 (m, 9H), 1,52 - 1,40 (m, 1H), 1,32 (s, 6H), 1,08 (s, 2H), 0,93 (s, 2H).	0,05
257	761,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,1
258	761,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,09
259	761,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 9,24 – 9,08 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,70 (m, 3H), 8,03 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,41 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,07 – 5,22 (m, 2H), 4,37 – 4,18 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,01 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,67 (m, 3H), 2,29 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,59 (m, 7H), 1,44 (m, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,24 (m, 2H), 1,09 (m, 3H), 0,93 - 0,78 (m, 4H), 0,61 (m, 1H).	0,09
260	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11	0,08

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	
261	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,09
262	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 56,6 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,65 (m, 3H), 2,25 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,64 – 1,51 (m, 6H), 1,44 (m, 2H), 1,31 (m, 5H), 1,24 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,93 (m, 2H), 0,78 (m, 1H), 0,62 (m, 1H).	0,1
263	779,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (bs, 1H), 9,18 (m, 2H), 8,93 (s, 1H), 8,75 - 8,62 (m, 2H), 8,15 - 8,04 (m, 2H), 7,89 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 7,5, 2,1 Гц, 1H), 6,05 (t, J = 56,9 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,07 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 1,92 - 1,68 (m, 5H), 1,69 - 1,53 (m, 9H), 1,43 (m, 1H), 1,32 (d, J = 5,8 Гц, 6H), 1,10 (m, 2H), 0,94 (m, 3H).	0,05
264	763,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,21 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,08 (t, J = 57,1 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,98 - 2,85 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,34 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,62 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,10 - 1,05 (m, 2H), 0,95 - 0,89 (m, 2H).	0,2
265	717,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,63 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,44 (m,	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		1H), 5,25 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,22 (s, 1H), 3,03 - 2,86 (m, 4H), 2,81 (m, 1H), 2,73 - 2,60 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 0,69 (m, 2H), 0,55 - 0,41 (m, 2H).	
266	702,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,66 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 - 8,38 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 - 7,60 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,17 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 6,09 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,71 - 2,58 (m, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,06
267	719,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,16 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,11 - 3,88 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,94 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 3H), 1,59 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,13 (d, J = 6,6 Гц, 6H).	0,1
268	720,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,67 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 3H), 6,11 (m, 1H), 5,34 - 5,23 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,72 - 3,55 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,74 - 1,36 (m, 13H), 1,29 (s, 6H).	0,03
269	739,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,82 - 8,70 (m, 2H), 8,64 (s, 1H), 7,77 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,36 - 5,82 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,81 - 3,55 (m, 1H), 3,24 - 3,10 (m, 2H), 2,90 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,38 - 2,19 (m, 3H), 1,93 - 1,81 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,31 (s, 6H).	0,07
270	749,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,53 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 5,33 - 5,22 (m, 1H), 4,31 - 4,18 (m, 1H), 3,40 - 3,17 (m, 4H), 3,11 (m, 1H), 3,04 - 2,90 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 2,49 - 2,44 (m, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 3H), 1,62 - 1,54 (m, 8H), 1,50 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,16 - 1,02 (m, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,55 - 0,40 (m, 3H).	0,1
271	703,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 2,0	0,06

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		Гц, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,22 (m, 4H), 2,98 - 2,81 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,27 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,68 (s, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	
272	759,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 (s, 1H), 9,04 - 8,91 (m, 2H), 8,68 (s, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,46 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,5, 3,6 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,48 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	0,09
273	723,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,19 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 7,84 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,32 - 3,10 (m, 4H), 3,10 - 2,83 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 7H), 1,49 (m, 4H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,07
274	725,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,28 (m, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 6,15 (tt, J = 55,7, 3,8 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,99 - 2,83 (m, 4H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,65 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,45 - 1,36 (m, 1H), 1,30 (s, 6H).	0,04
275	738,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 – 8,92 (m, 3H), 8,66 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,07 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,05 – 2,82 (m, 5H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 1,84 (m, 3H), 1,77 – 1,35 (m, 14H).	0,06
276	666,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,03 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,47 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 4H), 2,35 (m, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,69 (t, J = 14,5 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,05 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,06
277	765,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,05 (s, 1H), 8,81 - 8,73 (m, 2H), 8,66 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,37 (m, 1H), 6,10 (tt, J = 55,8, 3,7 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,39 - 3,21 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,53 (m, 5H), 2,28 (m, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,48	0,07

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(s, 3H), 1,31 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 0,95 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,54 - 0,36 (m, 3H).	
278	689,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,24 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,35 - 4,28 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,2
279	729,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,08 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,76 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,35 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,38 - 3,14 (m, 3H), 3,13 - 3,04 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,28 (m, 3H), 1,99 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,56 (m, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,06 (t, J = 7,1 Гц, 3H), 0,65 - 0,58 (m, 1H), 0,52 - 0,38 (m, 3H).	0,1
280	751,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,20 (m, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,71 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 6,05 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 4H), 1,60 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 1,11 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,05
281	691,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,43 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 1H), 3,23 (m, 2H), 2,95 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,52 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).	0,07
282	767,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (m, 1H), 9,02 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49 (m, 1H), 6,13 (tt, J = 55,6, 3,7 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 2H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,53 - 2,45 (m, 1H), 1,98 - 1,77 (m, 3H), 1,59 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,40 (m, 3H).	0,1
283	731,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,10 (m, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,39 - 3,20 (m,	0,09

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		4H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 1,98 - 1,80 (m, 3H), 1,58 (m, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,99 - 0,91 (m, 1H), 0,66 - 0,59 (m, 1H), 0,54 - 0,41 (m, 3H).	
284	747,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,00 (s, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,76 - 8,67 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 6,33 - 5,94 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,40 - 4,16 (m, 1H), 3,76 - 3,57 (m, 1H), 3,22 - 3,07 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,72 - 2,59 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 1,90 (m, 4H), 1,70 - 1,40 (m, 10H), 1,31 (s, 6H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,58 - 0,40 (m, 2H).	0,1
285	711,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,27 – 9,06 (m, 1H), 8,86 – 8,64 (m, 3H), 8,39 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,37 (m, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,30 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,43 – 3,19 (m, 4H), 3,15 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,30 (m, 3H), 1,99 – 1,79 (m, 3H), 1,67 – 1,41 (m, 9H), 1,31 (s, 6H), 1,08 (t, J = 7,2 Гц, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,54 – 0,33 (m, 2H).	0,1
286	705,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,74 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,57 (m, 1H), 8,10 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,45 (m, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (t, J = 13,8 Гц, 3H), 1,64 - 1,38 (m, 9H), 1,30 (m, 5H), 1,09 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,1
287	740,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (s, 1H), 9,00 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,43 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,11 (tt, J = 55,6, 3,7 Гц, 1H), 5,31 - 5,20 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,06 - 2,82 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	0,08
288	704,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,12 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,06 - 2,83 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,08
289	722,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,13 (d, J = 10,2 Гц, 1H), 8,90 (m, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,56 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,45	0,07

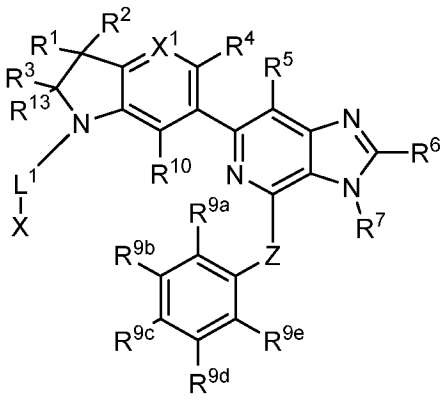
Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,09 (tt, J = 55,8, 3,8 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,03 - 2,83 (m, 5H), 2,62 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,29 (s, 6H).	
290	686,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,15 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 8,46 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 2H), 7,53 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,07 (t, J = 7,2 Гц, 3H).	0,07
291	785,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,15 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 6,00 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,60 - 2,53 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,48 (s, 3H), 1,31 (s, 6H), 1,09 (m, 2H), 0,91 (m, 2H).	0,08
292	748,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,46 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,23 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,94 (m, 5H), 2,65 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,57 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,51 (s, 3H), 1,30 (s, 6H), 0,97 - 0,74 (m, 4H).	0,07
293	730,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,70 - 8,59 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,52 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 5,26 (m, 1H), 4,47 (d, J = 49,1 Гц, 2H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 2,93 (m, 5H), 2,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,5 Гц, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (m, 1H), 1,29 (s, 6H), 0,89 (m, 2H), 0,80 (m, 2H).	0,05
294	748,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,07 (m, 2H), 8,69 - 8,58 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 2H), 7,54 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,04 (t, J = 57,0 Гц, 1H), 5,32 - 5,19 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 2,93 (m, 5H), 2,64 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,58 (d, J = 6,6 Гц, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,29 (s, 6H), 1,12 - 1,05 (m, 2H), 0,89 (m, 2H).	0,08
295	728,4	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,02 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67	0,1

Пример №	ES/MS m/z	^{1}H-ЯМР	HPK1 IC_{50} (нМ)
		(m, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 6,09 (t, J = 57,2 Гц, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,80 – 2,56 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,60 (m, 6H), 1,56 – 1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,32 – 1,16 (m, 8H), 1,12 – 1,05 (m, 2H), 0,90 (m, 2H).	
296	766,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,17 (s, 1H), 8,99 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 6,03 (t, J = 56,7 Гц, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,74 (m, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,71 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,53 - 1,45 (m, 5H), 1,28 (s, 6H), 1,24 (m, 1H), 1,15 – 1,07 (m, 2H), 0,93 (m, 2H).	0,1
297	767,3	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,19 (s, 1H), 9,10 (d, *J* = 9,7 Гц, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 1H), 6,05 (t, *J* = 56,7 Гц, 1H), 5,25 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,84 – 2,60 (m, 7H), 1,83 (m, 2H), 1,71 - 1,59 (m, 7H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,16 – 1,08 (m, 2H), 0,95 (m, 2H).	0,2

[0973] Все ссылки, включая публикации, патенты и патентные документы, включены в настоящий документ посредством ссылки, как если бы они были индивидуально включены посредством ссылки. В настоящем описании содержатся ссылки на различные варианты реализации и методики. Однако следует понимать, что можно сделать множество изменений и модификаций, оставаясь в пределах сущности и объема настоящего изобретения. Следует понимать, что описание следует рассматривать как пример заявленного объекта, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



Формула I

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой H, -CN, -OH, галоген или C_{1-6} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил, где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} моноциклический циклоалкил или 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где каждый из указанного C_{3-7} моноциклического циклоалкила и указанного 4-6-членного моноциклического гетероциклила необязательно замещены одним R^{11} и каждый необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^1 и R^2 совместно образуют = O;

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-7}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из –OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

v) $-NH_2$,

vi) $-NH(C_{1-6}$ алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) $-N(C_{1-6}$ алкил$)_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ix) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

f) 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

g) $-OC(O)C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним -OH;

каждый из R^3 и R^{13} представляет собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

L^1 представляет собой циклобутен, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3}

алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена,

d) C_{1-3} алкокси,

e) C_{3-7} моноциклического циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, и

f) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) -CN,

ii) галоген,

iii) -OH,

iv) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

vi) -COOH, или

vii) -C(O)N(R^{22})$_2$, где каждый R^{22} независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

X^1 представляет собой N или CR^{17};

каждый из R^4, R^5, R^6, R^{10} и R^{17} независимо представляет собой H, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси;

R^7 представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O-, -C(R^8)$_2$- или -NR^8-;

каждый R^8 независимо представляет собой H или C_{1-3} алкил;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) -NH_2,

v) -NH(C_{1-6} алкил), где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vi) -N(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

vii) -P(O)(C_{1-6} алкил)$_2$, где каждый C_{1-6} алкил может быть одинаковым или различным и где каждый C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

viii) -S(O)$_2$$C_{1-6}$ алкил,

ix) -S(O)$_2$N(R^{23})$_2$, где каждый R^{23} независимо представляет собой H или

C_{1-6} алкил,

x) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена,

c) C_{1-3} алкокси,

d) C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

e) 5-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из оксо и C_{1-3} алкила, и

f) $-NR^{20}C(O)OC_{1-3}$ алкила, где R^{20} представляет собой H или C_{1-3} алкил,

xi) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xii) 5-6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 5-6-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

xiv) -COOH,

xv) $-C(O)N(R^{19})_2$, или

xvi) $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$ или $-C_{1-3}$ алкил$C(O)N(R^{19})_2$; и

каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

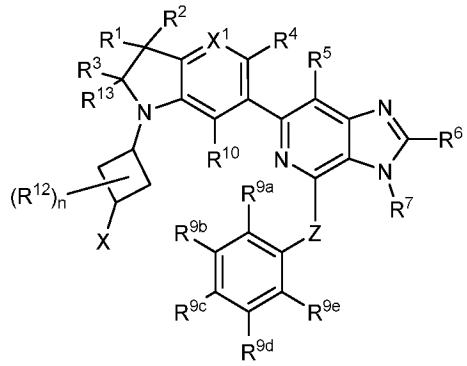
ii) $-S(O)_2C_{1-6}$ алкил,

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу II:



Формула II

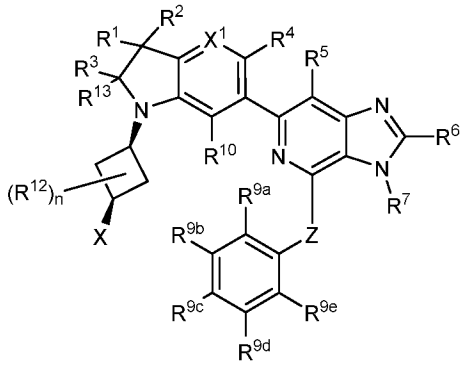
или его фармацевтически приемлемая соль,

где

каждый R^{12} независимо представляет собой -OH, галоген, C_{1-3} алкил или C_{1-3} алкокси; и

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

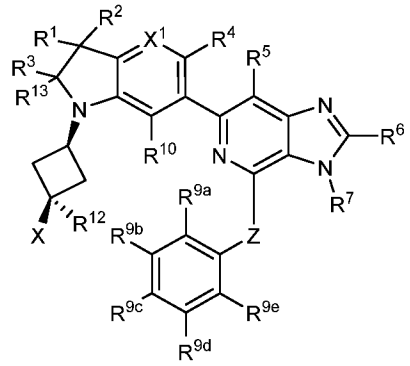
3. Соединение по любому из пп. 1-2, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IIa:



Формула IIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IIb:



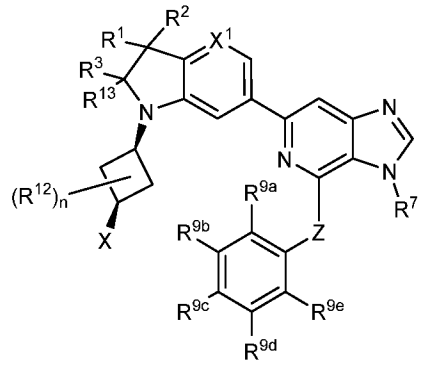
Формула IIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4, R^5, R^6 и R^{10} представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп. 1-3 или 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, 1 или 2.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу III:



Формула III

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-5}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из –CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными

из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена, и

d) C_{1-3} алкокси,

каждый из R^3 и R^{13} представляют собой H,

R^3 и R^{13} совместно образуют = O;

n представляет собой 0 или 1;

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

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3}

алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена, и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) –OH, или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

X^1 представляет собой N или CH;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

Z представляет собой -O- или NH;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

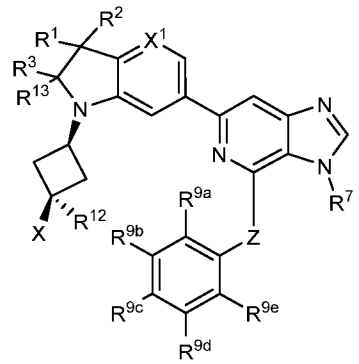
каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из –CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IIIa:



Формула IIIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 и R^{13} совместно образуют =O.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой CH.

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где X^1 представляет собой N.

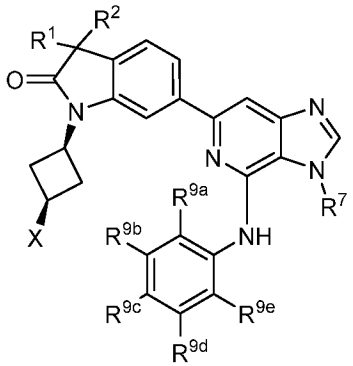
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой C_{1-3} алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой метил или этил.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{12} представляет собой метил.

15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой NH.

16. Соединение по любому из пп. 1-3, 5-7 и 9-15, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IV:



Формула IV

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, галоген или C_{1-3} алкил, а другой из R^1 и R^2 представляет собой галоген или C_{1-3} алкил, или

R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-

членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен одной группой R^{11} и необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

R^{11} представляет собой

i) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

ii) $-S(O)_2C_{1-3}$ алкил,

iii) $-S(O)_2C_{3-4}$ моноциклический циклоалкил,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

v) $-C(O)R^{21}$;

R^{21} представляет собой

i) C_{3-7} моноциклический или мостиковый бициклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси,

ii) 4-6-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-6-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из

a) -CN,

b) -OH,

c) галогена и

d) C_{1-3} алкокси,

X представляет собой $-NR^{15}R^{16}$, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой

i) H,

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iii) 4-7-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-7-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси,

iv) $-C(O)C_{1-6}$ алкил, где указанный C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси, или

v) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из

a) -OH,

b) галогена и

c) C_{1-3} алкокси; или

X представляет собой 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-10-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18};

каждый R^{18} независимо представляет собой

i) галоген,

ii) -OH или

iii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила;

R^7 представляет собой

i) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

ii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси;

R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

iv) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила,

v) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$;

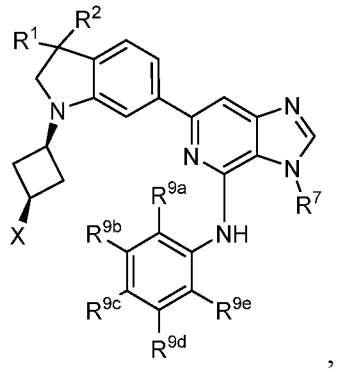
каждый R^{19} независимо представляет собой

i) H,

ii) C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} моноциклического циклоалкила, или

iii) C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-6 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

17. Соединение по любому из пп. 1-3, 5-7, 10 и 15, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IVa:

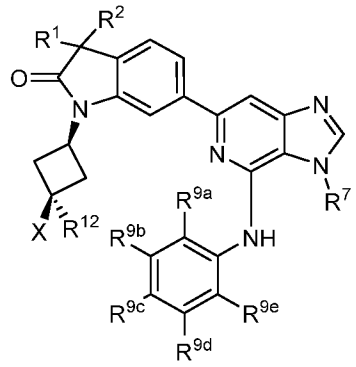


,

Формула IVa

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IVb:

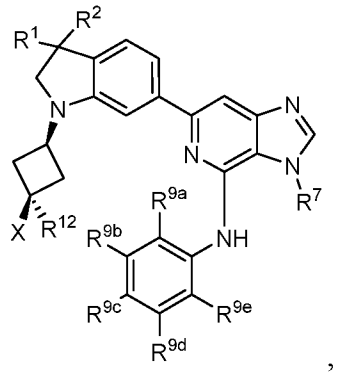


,

Формула IVb

или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по любому из пп. 1-8, 10 и 12-15, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу IVc:



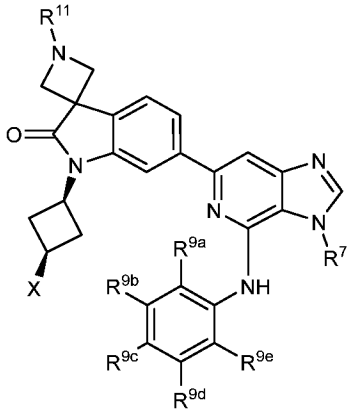
,

Формула IVc

или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют азетидинил, необязательно замещенный одним R^{11} и необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

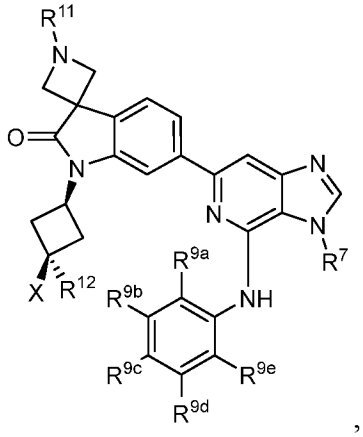
21. Соединение по любому из пп. 1-16, 18 и 20, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу V:



Формула V

или его фармацевтически приемлемая соль.

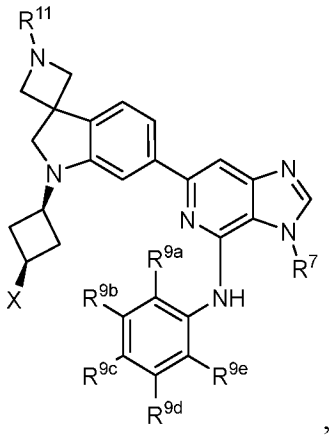
22. Соединение по любому из пп. 1-15, 18 и 20, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу Va:



Формула Va

или его фармацевтически приемлемая соль.

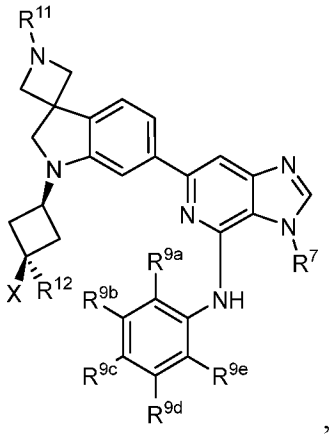
23. Соединение по любому из пп. 1-17, 19 и 20, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу Vb:



Формула Vb

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по любому из пп. 1-15, 19 и 20, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу Vc:

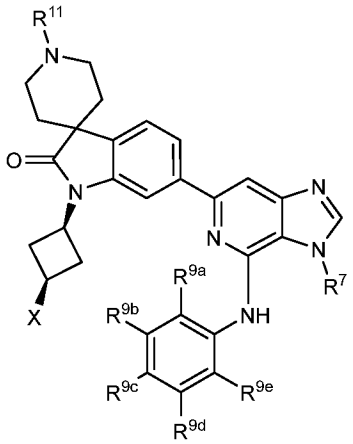


Формула Vc

или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют пиперидинил, необязательно замещенный одним R^{11} и необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, оксо, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

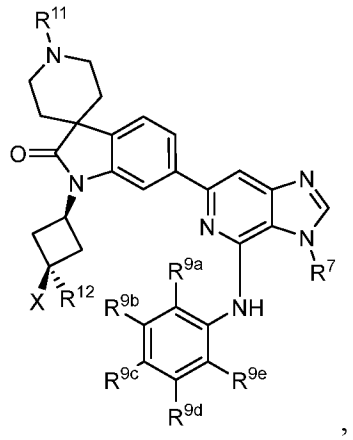
26. Соединение по любому из пп. 1-19 и 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VI:



Формула VI

или его фармацевтически приемлемая соль.

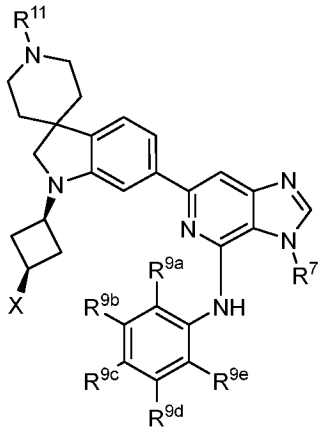
27. Соединение по любому из пп. 1-15, 18 и 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIa:



Формула VIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

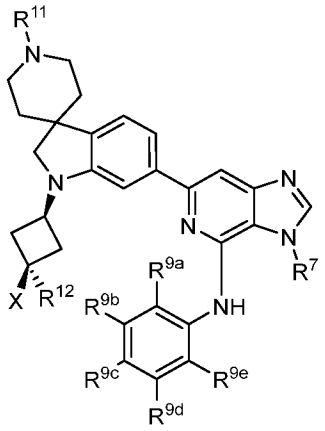
28. Соединение по любому из пп. 1-15, 17 и 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIb:



Формула VIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по любому из пп. 1-15, 19 и 25, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIc:



Формула VIc

или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой 4-членный моноциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где указанный 4-членный моноциклический гетероциклил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

31. Соединение по любому из пп. 1-30 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой оксетанил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо

выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

32. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

33. Соединение по любому из пп. 1-29 и 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой этил, необязательно замещенный 1-3 галогенами.

34. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-SO_2(CH_3)$ или $-SO_2$(циклопропил).

35. Соединение по любому из пп. 1-29 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{11} представляет собой $-C(O)R^{21}$.

36. Соединение по любому из пп. 1-29 и 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

37. Соединение по любому из пп. 1-29, 35 и 36 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил или трет-бутил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

38. Соединение по любому из пп. 1-29 и 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN, -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена.

39. Соединение по любому из пп. 1-29 и 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой оксетанил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

40. Соединение по любому из пп. 1-29 и 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой C_{1-3} алкокси.

41. Соединение по любому из пп. 1-29 и 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой:

i) метил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN и -OH,

ii) этил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$,

iii) н-пропил, необязательно замещенный одним -OH,

iv) изопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH и $-OCH_3$,

v) изобутил, необязательно замещенный одним -OH,

vi) трет-бутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$,

vii) $-OCH_3$,

viii) циклопропил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -CN, -OH, фтора, метила, $-CH_2OH$ и $-OCH_3$,

ix) циклобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора, метила и $-OCH_3$,

x) циклопентил, необязательно замещенный одним -OH,

xi) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH и фтора, или

xii) оксетанил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из метила, этила и изопропила.

42. Соединение по любому из пп. 1-29, 35 и 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой

i) метил,

ii) $-CH_2OH$,

iii) $-CH_2(CN)$,

iv) этил,

v) $-CH(CH_3)OH$,

vi) $-CH(CH_3)CH_2OH$,

vii) $-CH(CH_3)OCH_3$,

viii) $-CH(OH)CH_2CH_3$,

ix) изопропил,

x) $-C(CH_3)_2OH$,

xi) $-C(CH_3)_2OCH_3$,

xii) $-C(CH_3)_2CN$,

xiii) трет-бутил,

xiv) $-C(CH_3)_2CH_2OH$,

xv) $-C(CH_3)_2CH_2OCH_3$,

xvi) $-C(CH_3)_2CH_2F$,

xvii) $-CH(OH)CH(CH_3)_2$,

xviii) $-OCH_3$,

xix) циклопропил,

xx) циклопропил, замещенный одним метилом,

xxi) циклопропил, замещенный одним фтором,

xxii) циклопропил, замещенный одним $-OCH_3$,

xxiii) циклопропил, замещенный одним -OH,

xxiv) циклопропил, замещенный одним -CN,

xxv) циклопропил, замещенный одним $-CH_2OH$,

xxvi) циклобутил,

xxvii) циклобутил, замещенный одним метилом,

xxviii) циклобутил, замещенный одним $-OCH_3$,

xxix) циклобутил, замещенный одним фтором,

xxx) циклопентил, замещенный одним -OH,

xxxi) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5,

xxxii) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фтором,

xxxiii) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH,

xxxiv) оксетанил,

xxxv) оксетанил, замещенный одним метилом,

xxxvi) оксетанил, замещенный одним этилом, или

xxxvii) оксетанил, замещенный одним изопропилом.

43. Соединение по любому из пп. 1-29, 35, 41 и 42 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой

i) метил,

ii) этил,

iii) $-CH(CH_3)OH$,

iv) изопропил,

v) $-C(CH_3)_2OH$,

vi) трет-бутил,

vii) $-OCH_3$,

viii) циклопропил,

ix) циклопропил, замещенный одним метилом,

x) циклопропил, замещенный одним -OH,

xi) циклобутил,

xii) циклобутил, замещенный одним метилом,

xiii) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5,

xiv) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним фтором,

xv) бициклический циклоалкил с мостиковой связью при C_5, замещенный одним -OH,

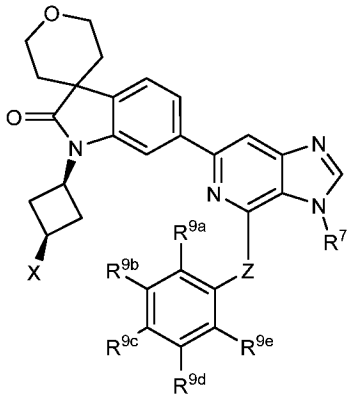
xvi) оксетанил, или

xvii) оксетанил, замещенный одним метилом.

44. Соединение по любому из пп. 1-29, 35-37 и 41-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{21} представляет собой метил.

45. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют тетрагидропиранил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

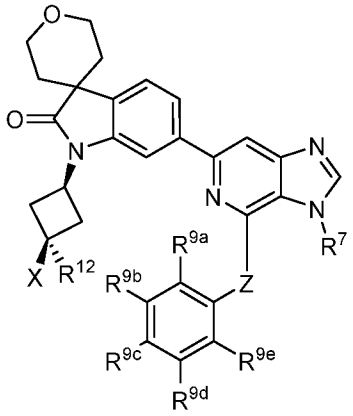
46. Соединение по любому из пп. 1-16 и 45, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VII:



Формула VII

или его фармацевтически приемлемая соль.

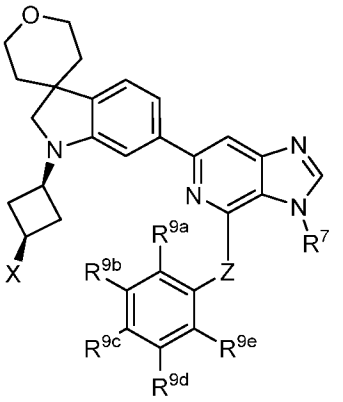
47. Соединение по любому из пп. 1-15, 18 и 45, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIIa:



Формула VIIa

или его фармацевтически приемлемая соль.

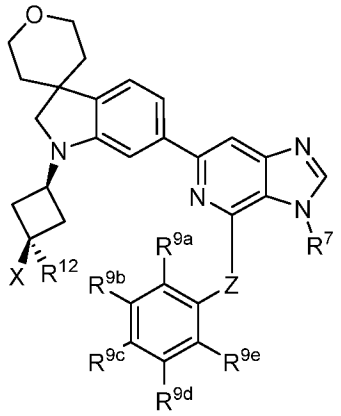
48. Соединение по любому из пп. 1-15, 17 и 45, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIIb:



Формула VIIb

или его фармацевтически приемлемая соль.

49. Соединение по любому из пп. 1-15, 19 и 45, отличающееся тем, что указанное соединение имеет формулу VIIc:



Формула VIIc

или его фармацевтически приемлемая соль.

50. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^1 и R^2 представляет собой -OH, фтор, метил или этил и другой из R^1 и R^2 представляет собой фтор, метил или этил.

51. Соединение по любому из пп. 1-19 и 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 оба представляют собой фтор, метил или этил.

52. Соединение по любому из пп. 1-19, 50 и 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и R^2 оба представляют собой метил.

53. Соединение по любому из пп. 1-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой:

i) H,

ii) галоген,

iii) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена,

iv) $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 галогеновыми группами,

v) циклопропил или

vi) $-C(O)N(R^{19})_2$,

и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой -

$C(O)N(R^{19})_2$.

54. Соединение по любому из пп. 1-53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой:

i) H,

ii) фтор,

iii) хлор,

iv) метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора,

v) этил, необязательно замещенный одним -OH,

vi) $-OCH_3$, необязательно замещенный 1-3 фторогруппами,

vii) циклопропил или

viii) $-C(O)N(R^{19})_2$,

где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$, $-OCF_3$, циклопропил или $-C(O)N(R^{19})_2$, и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

56. Соединение по любому из пп. 1-55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-CF_3$, $-OCF_3$, циклопропил или $-C(O)N(R^{19})_2$, и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

57. Соединение по любому из пп. 1-56 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил, этил или $-C(O)N(R^{19})_2$, и где один или более из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d} и R^{9e} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

58. Соединение по любому из пп. 1-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляет собой H, фтор, хлор, метоил или этил.

59. Соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d}

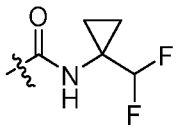
представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$; при этом каждый R^{19} независимо представляет собой H или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен метилом, и где указанный метил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из фтора и -OCH_3.

60. Соединение по любому из пп. 1-59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d} представляет собой -C(O)N(R^{19})$_2$; при этом каждый R^{19} независимо представляет собой H или циклопропил, где указанный циклопропил необязательно замещен метилом, и где указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами.

61. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор, хлор, метил или этил и R^{9d} представляет собой -C(O)NH(R^{19}); при этом каждый R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами.

62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b}, R^{9c} и R^{9e} независимо представляют собой H, фтор или хлор и R^{9d} представляет собой -C(O)NH(R^{19}); при этом R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами.

63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a}, R^{9b} и R^{9c} независимо представляют собой фтор или хлор, R^{9e} представляет собой H и R^{9d} представляет собой -C(O)NH(R^{19}); при этом R^{19} представляет собой циклопропил, необязательно замещенный метилом, и указанный метил необязательно замещен 1-3 фторогруппами.

64. Соединение по любому из пп. 1-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9d} представляет собой 

.

65. Соединение по любому из пп. 1-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9a} представляет собой H или фтор.

66. Соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9b} представляет собой H или метил.

67. Соединение по любому из пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9c} представляет собой H, фтор, хлор, метил, этил, $-CF_3$, $-OCF_3$ или циклопропил.

68. Соединение по любому из пп. 1-67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9c} представляет собой метил.

69. Соединение по любому из пп. 1-68 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9e} представляет собой H.

70. Соединение по любому из пп. 1-69, или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{9d} представляет собой $-C(O)N(R^{19})_2$.

71. Соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более R^{19} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и C_{1-3} алкокси.

72. Соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более R^{19} представляют собой C_{3-5} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси, где указанный C_{1-3} алкил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена и C_{1-3} алкокси.

73. Соединение по любому из пп. 1-70 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{19} независимо представляет собой:

i) H,

ii) метил,

iii) этил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH, фтора и $-OCH_3$,

iv) н-пропил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из фтора и $-OCH_3$,

v) изопропил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами,

vi) н-бутил,

vii) изобутил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами,

viii) втор-бутил,

ix) трет-бутил,

x) циклопропил, необязательно замещенный метилом, где указанный метил необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из фтора и $-OCH_3$, или

xi) циклобутил.

74. Соединение по любому из пп. 1-70 и 73 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{19} независимо представляет собой:

i) H,

ii) метил,

iii) этил,

iv) $-CH_2CH_2OH$,

v) $-CH_2CH_2OCH_3$,

vi) $-CH_2CHF_2$,

vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$,

viii) $-CH(CH_3)CH_2F$,

ix) $-CH(CH_2F)_2$,

x) н-пропил,

xi) изопропил,

xii) $-CH(CH_3)CHF_2$,

xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$,

xiv) изобутил,

xv) втор-бутил,

xvi) трет-бутил, или

xvii) $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$,

xviii) циклопропил,

xix) циклопропил, замещенный одной группой, выбранной из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CH_2OCH_3$, или

xx) циклобутил.

75. Соединение по любому из пп. 1-70, 73 и 74 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{19} независимо представляет собой:

i) H,

ii) метил,

iii) этил,

iv) $-CH_2CH_2OH$,

v) $-CH_2CH_2OCH_3$,

vi) $-CH_2CHF_2$,

vii) $-CH_2C(CH_3)F_2$,

viii) н-пропил,

ix) изопропил,

x) $-CH(CH_3)CH_2F$,

xi) $-CH(CH_3)CHF_2$,

xii) $-CH(CH_2F)_2$,

xiii) $-CH_2CH_2CHF_2$,

xiv) изобутил,

xv) втор-бутил,

xvi) трет-бутил,

xvii) циклопропил,

xviii) циклопропил, замещенный одной группой, выбранной из $-CH_2F$, $-CHF_2$ и $-CH_2OCH_3$, или

xix) циклобутил.

76. Соединение по любому из пп. 1-75 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R^{19} представляет собой H.

77. Соединение по любому из пп. 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где один R^{19} представляет собой H, а другой R^{19} представляет собой H, метил, этил или изопропил.

78. Соединение по любому из пп. 1-77 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой метил, этил, изопропил, втор-бутил или циклопропил, и где указанный циклопропил необязательно замещен одним метилом.

79. Соединение по любому из пп. 1-78 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой этил, изопропил, втор-бутил или циклопропил.

80. Соединение по любому из пп. 1-79 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^7 представляет собой изопропил или циклопропил.

81. Соединение по любому из пп. 1-80 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой изопропил.

82. Соединение по любому из пп. 1-81 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой $NR^{15}R^{16}$.

83. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{3-7} моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

84. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой 5-7-членный моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

85. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^{15} и R^{16} независимо представляют собой циклобутил, циклопентил, циклогексил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена, C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси.

86. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или оба из R^{15} и R^{16} представляют собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH, галогена и $-OCH_3$.

87. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{15} и R^{16} представляет собой $-C(O)C_{1-6}$ алкил.

88. Соединение по любому из пп. 1-82 и 87 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{15} и R^{16} представляет собой -C(O)трет-бутил.

89. Соединение по любому из пп. 1-82 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой:

i) H,

ii) метил,

iii) изопропил,

iv) изобутил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из -OH, фтора и $-OCH_3$,

v) втор-бутил,

vi) C_5 алкил, необязательно замещенный $-OCH_3$,

vii) -C(O)(трет-бутил)

viii) циклобутил, необязательно замещенный 1 или 2 группами, независимо выбранными из -OH и фтора,

ix) циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 фторогруппами, или

x) тетрагидропиранил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из фтора и метила.

90. Соединение по любому из пп. 1-82 и 89 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой:

i) H,

ii) метил,

iii) изопропил,

iv) изобутил,

v) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

vi) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

vii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

viii) втор-бутил,

ix) $-CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$,

x) -C(O)(трет-бутил),

xi) циклобутил,

xii) циклобутил, замещенный одним -OH,

xiii) циклобутил, замещенный 2 фторогруппами,

xiv) циклогексил, замещенный 2 фторогруппами,

xv) тетрагидропиранил,

xvi) тетрагидропиранил, замещенный одной фторогруппой, или

xvii) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

91. Соединение по любому из пп. 1-82, 89 и 90 или его фармацевтически приемлемая

соль, где R^{15} и R^{16} независимо представляют собой:

i) H,

ii) изопропил,

iii) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

iv) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

v) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

vi) -C(O)(трет-бутил),

vii) циклобутил, замещенный 2 фторогруппами,

viii) циклогексил, замещенный 2 фторогруппами, или

ix) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

92. Соединение по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{15} и R^{16} представляет собой H, а другой из R^{15} и R^{16} представляет собой:

i) изопропил,

ii) $-CH_2C(CH_3)_2F$,

iii) $-CH_2C(CH_3)_2OH$,

iv) $-CH_2C(CH_3)_2OCH_3$,

v) -C(O)(трет-бутил),

vi) циклобутил, замещенный 2 фторогруппами,

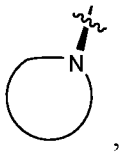
vii) циклогексил, замещенный 2 фторогруппами, или

viii) тетрагидропиранил, замещенный одной метильной группой.

93. Соединение по любому из пп. 1-91 или его фармацевтически приемлемая соль, где один из R^{15} и R^{16} представляет собой H.

94. Соединение по любому из пп. 1-81 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой 4-8-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где указанный 4-8-членный моноциклический, конденсированный бициклический, мостиковый бициклический или спироциклический гетероциклил необязательно замещен 1-5 R^{18}.

95. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



необязательно замещенный 1-5 R^{18}.

96. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил или морфолинил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

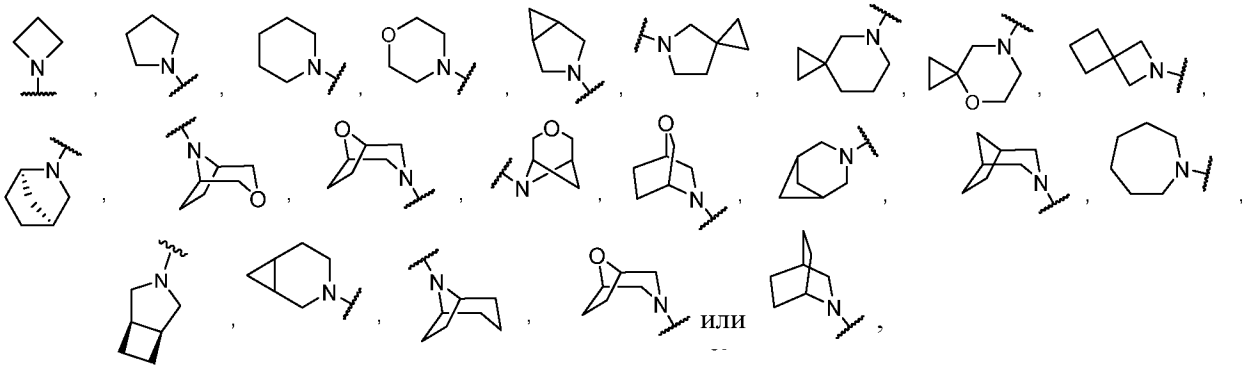
97. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой азетидинил, необязательно замещенный 1-4 R^{18}.

98. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}.

99. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой пиперидинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}.

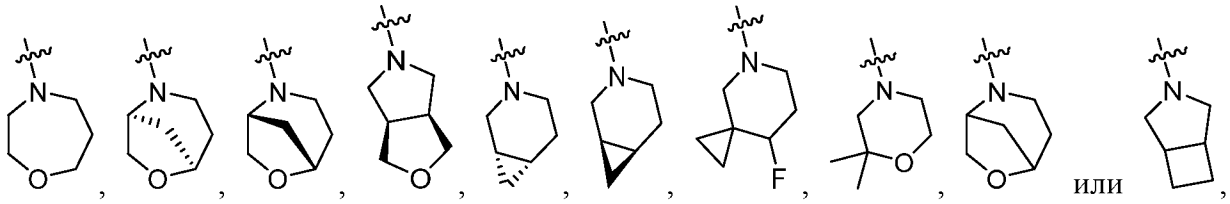
100. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой морфолинил, необязательно замещенный 1-5 R^{18}.

101. Соединение по любому из пп. 1-81, 94 и 95 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y представляет собой:



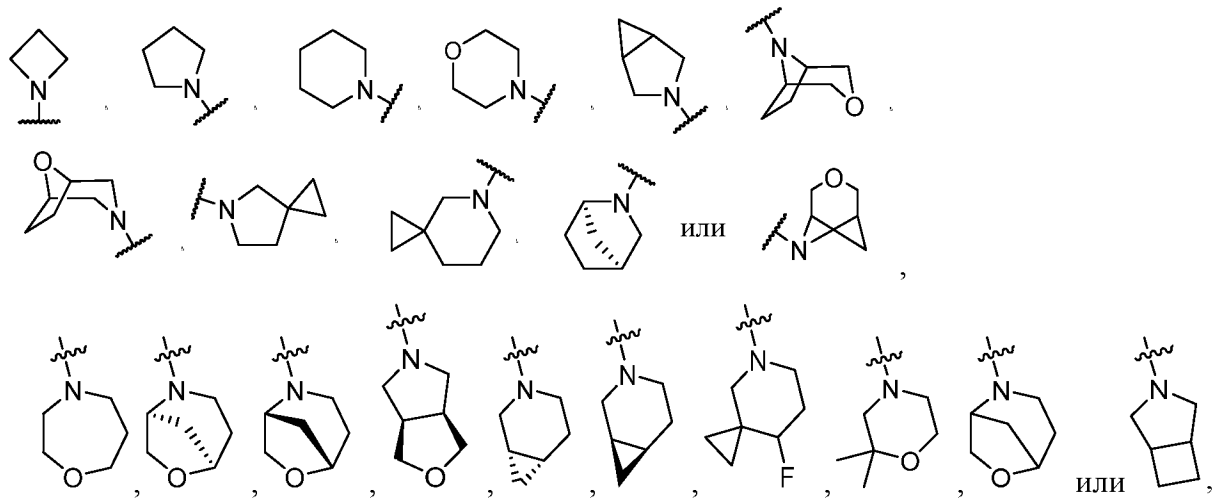
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

102. Соединение по любому из пп. 1-81, 94, 95 и 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



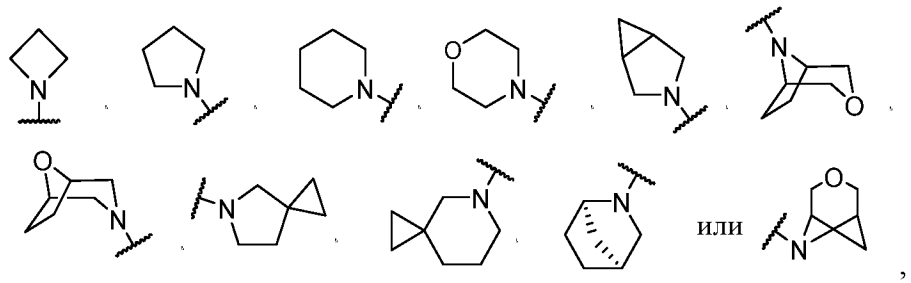
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

103. Соединение по любому из пп. 1-81, 94, 95 и 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



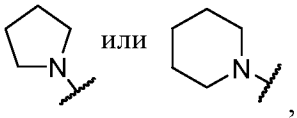
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

104. Соединение по любому из пп. 1-81, 94, 95 и 101 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



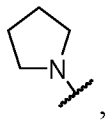
каждый из которых необязательно замещен 1-5 R^{18}.

105. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96, 101 и 104 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



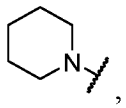
каждый из которых необязательно замещен 1-4 R^{18}.

106. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96, 98 и 101-105 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



необязательно замещенный 1-3 R^{18}.

107. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96, 99 и 101-105 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



необязательно замещенный 1-3 R^{18}.

108. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94-107 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{18} независимо представляет собой:

i) -OH,

ii) фтор, или

iii) C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и галогена.

109. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94-108 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{18} независимо представляет собой:

i) -OH,

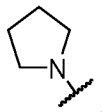
ii) фтор, или

iii) метил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из -OH и фтора.

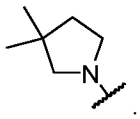
110. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94-109 или его фармацевтически приемлемая соль, где два R^{18} присоединены к одному и тому же атому углерода.

111. Соединение по любому из пп. 1-81 и 94-110 или его фармацевтически приемлемая соль, где один или более R^{18} представляет собой фтор или метил.

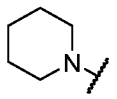
112. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96 и 101-105 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



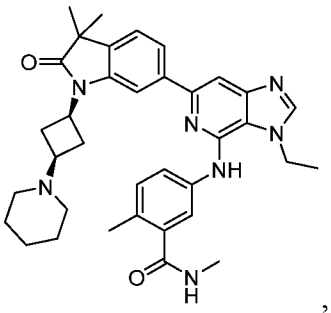
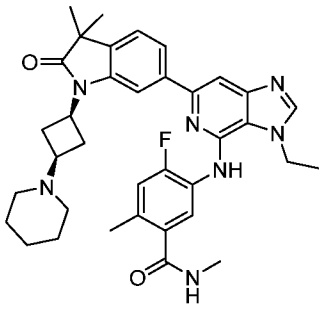
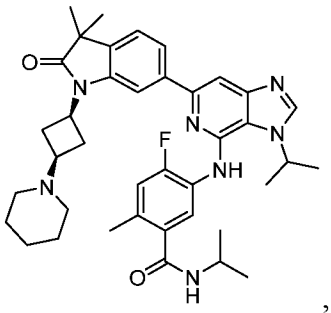
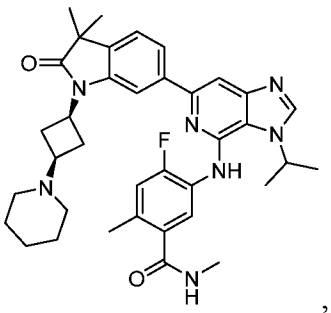
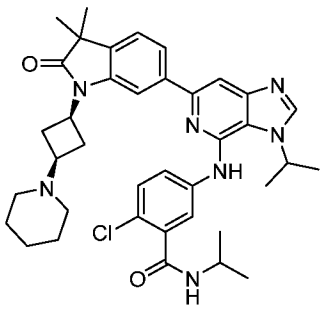
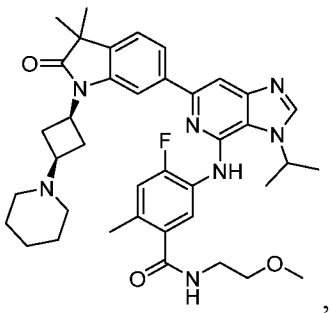
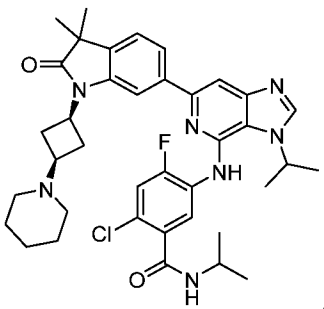
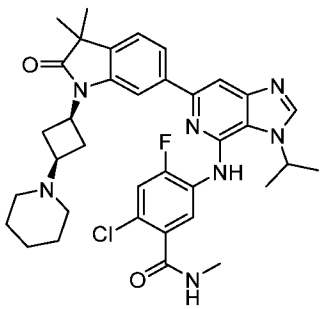
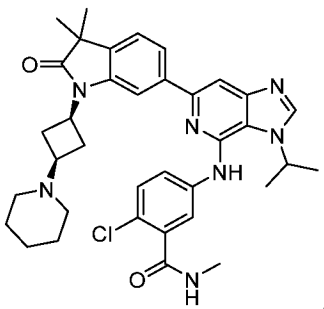
113. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96 и 101-105 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:

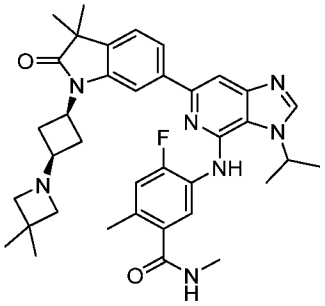
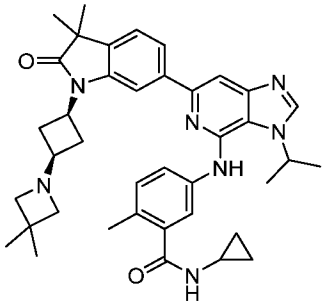
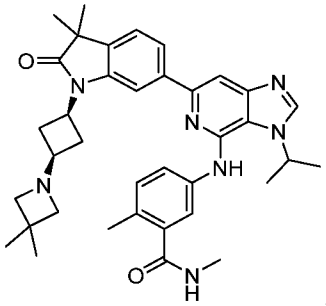
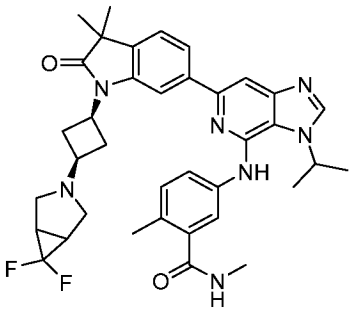
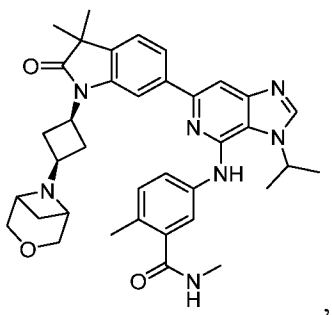
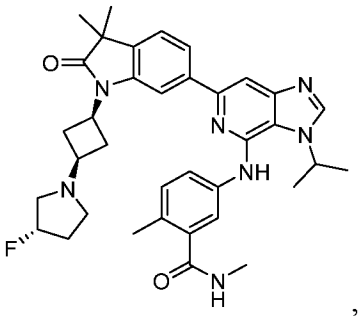
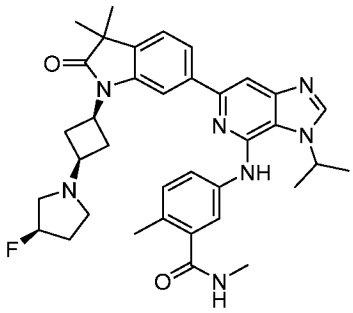
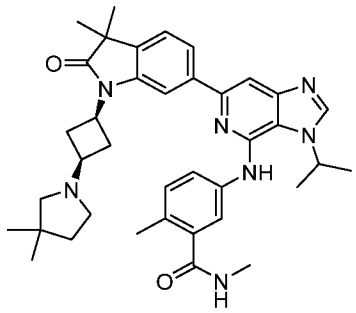
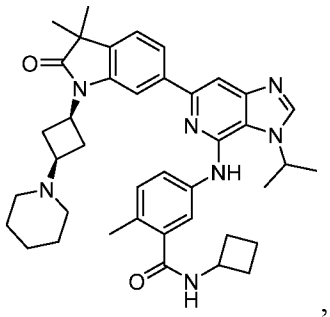
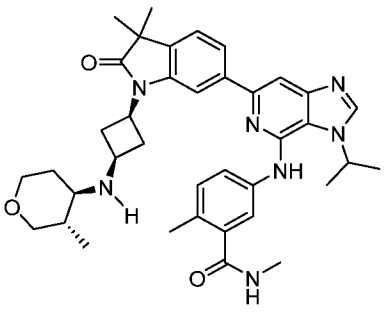
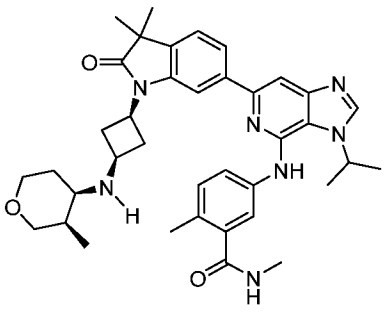
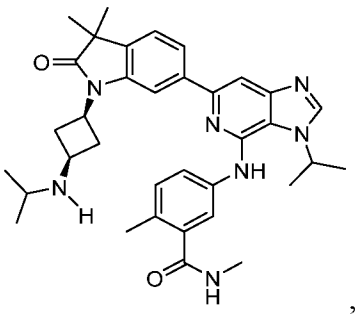
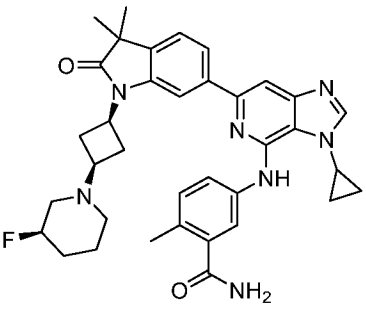
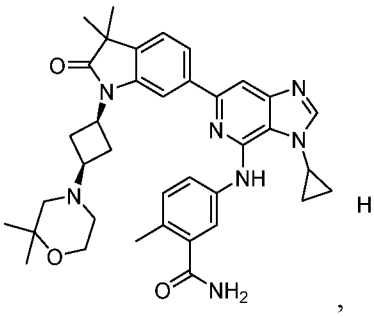
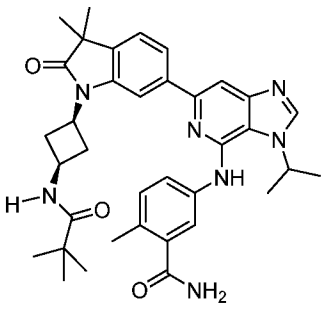


114. Соединение по любому из пп. 1-81, 94-96, 99 и 101-105 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой:



115. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

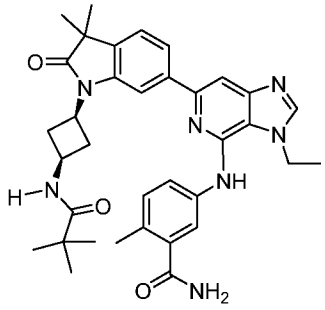
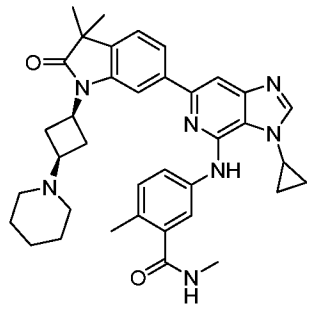
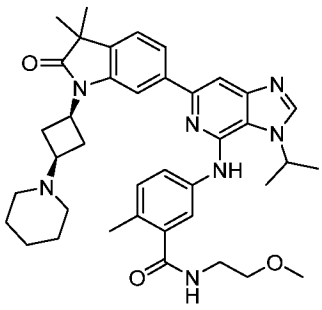
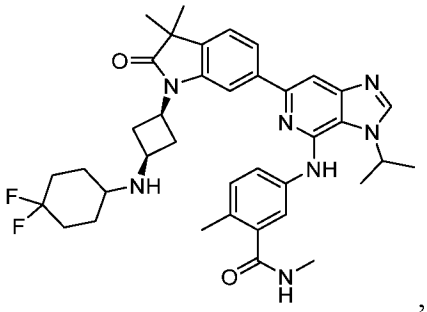
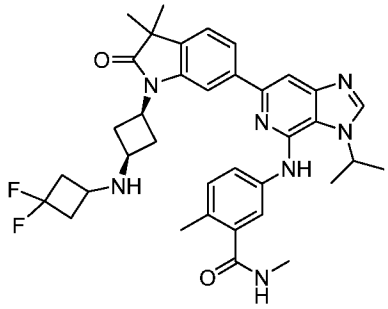
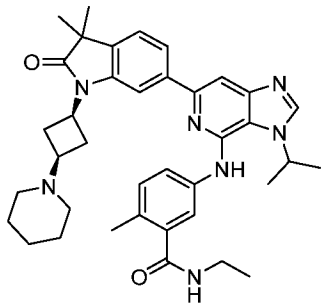
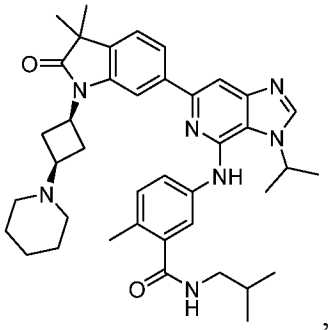
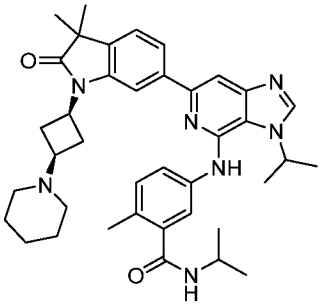
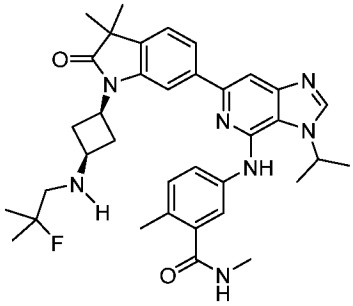
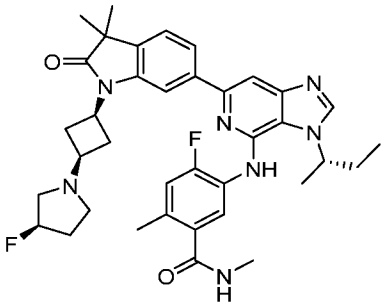
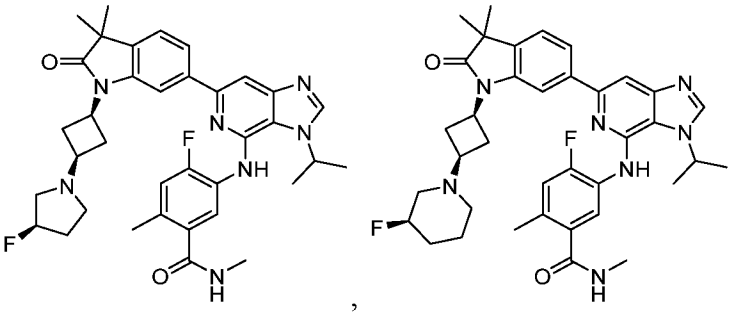
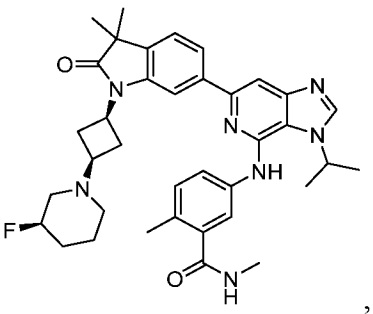
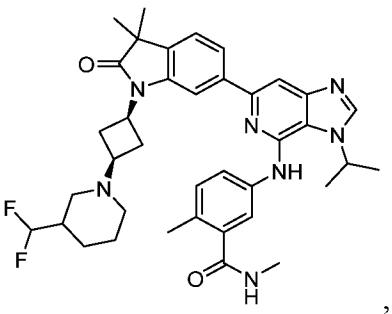
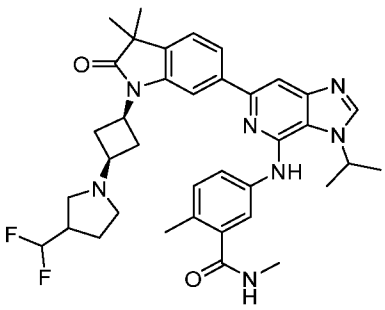

,

,

,

,

,

,

,

,

,

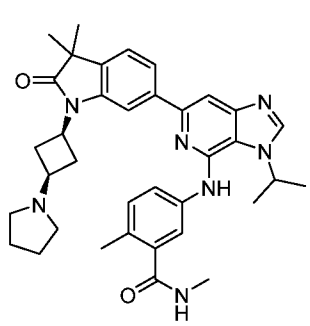
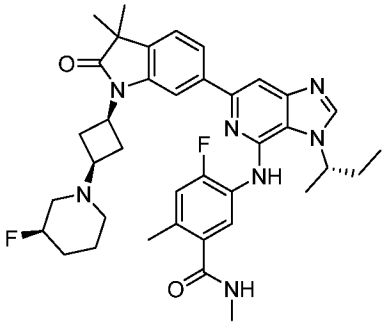
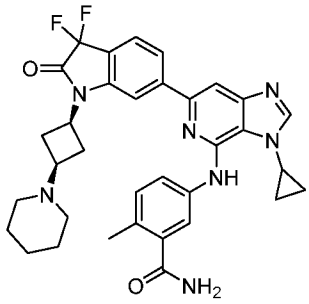
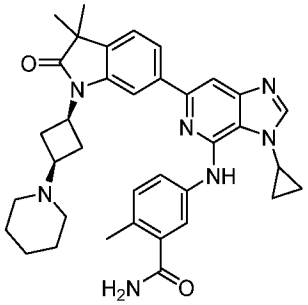
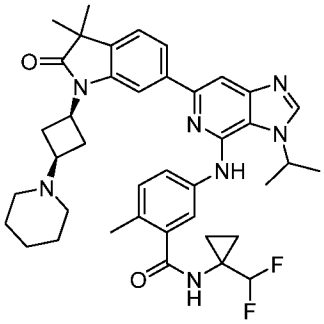
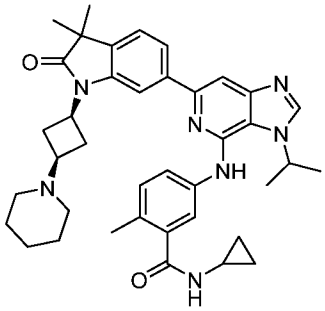
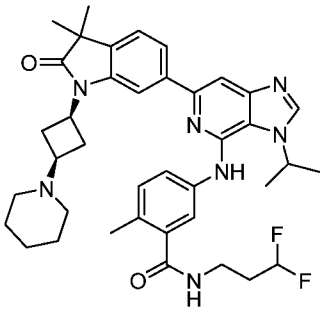
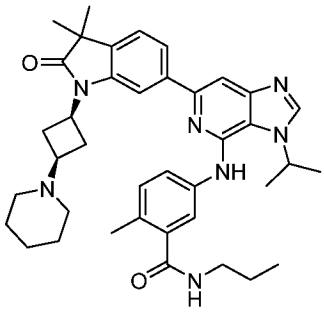
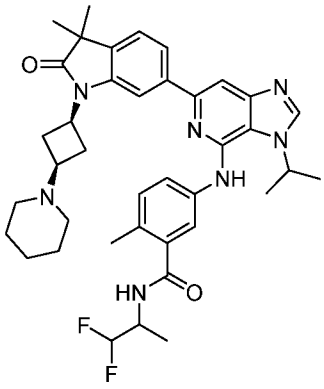
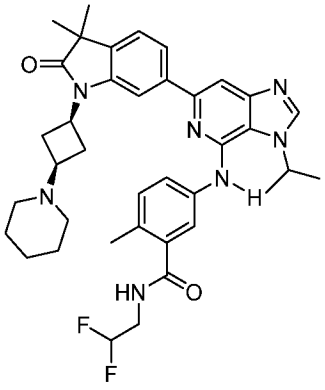
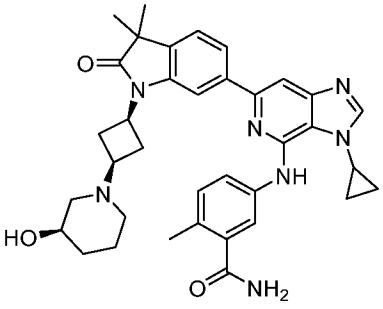
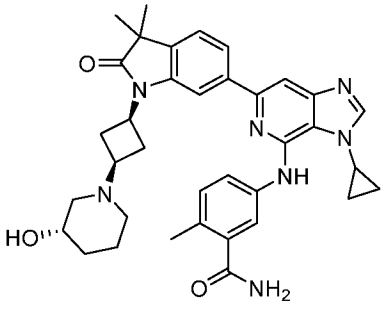
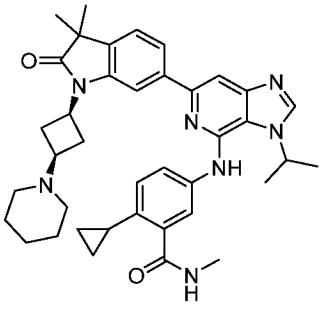
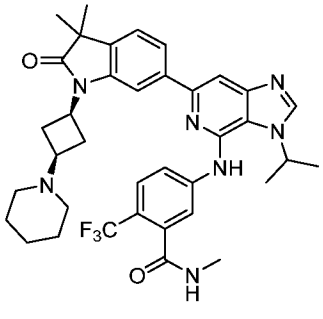
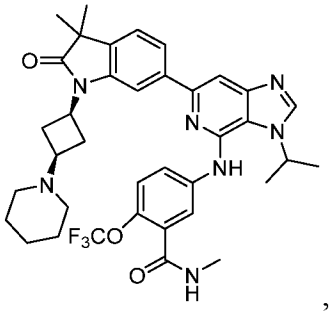

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

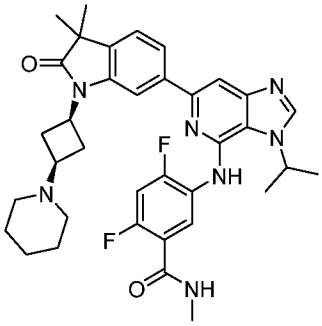
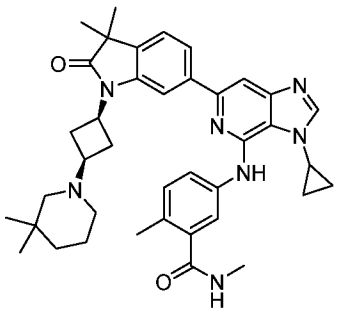
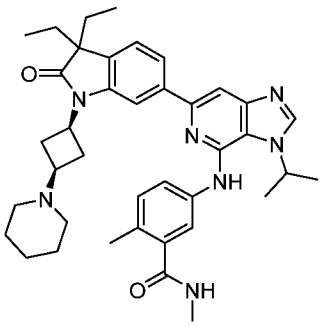
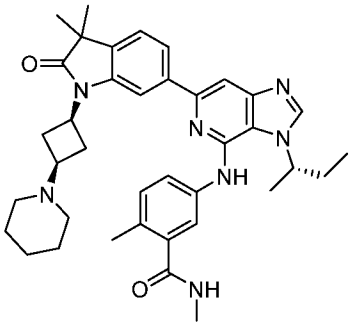
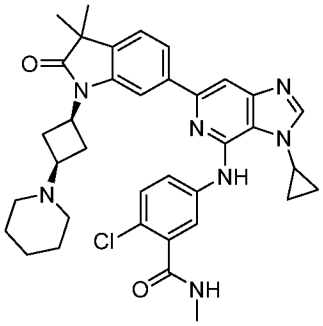
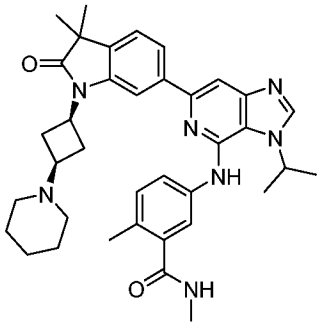
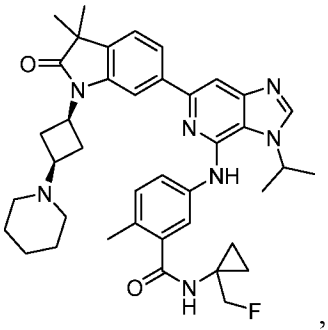
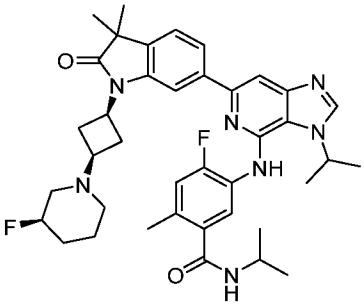
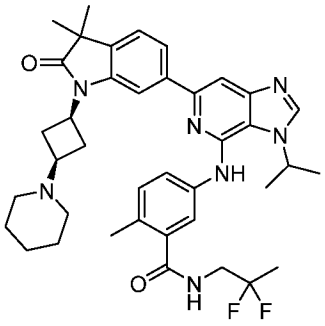
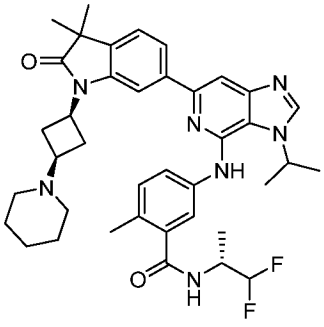
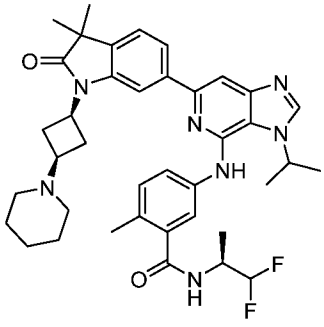
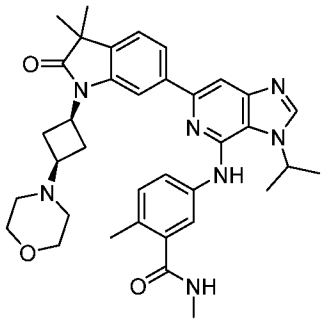
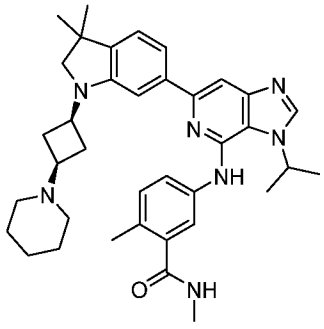
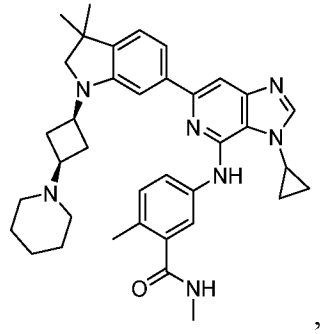
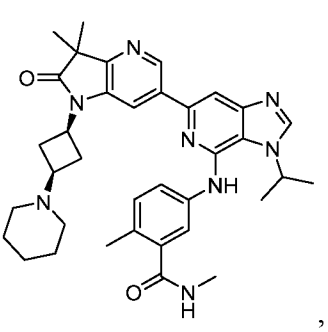
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

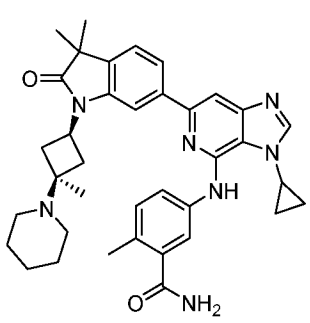
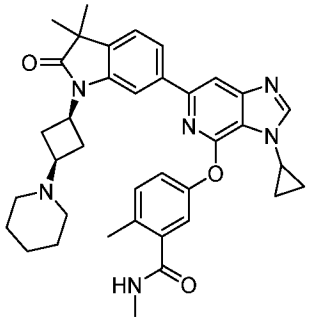
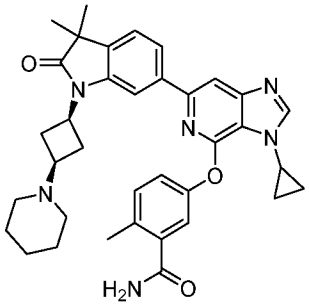
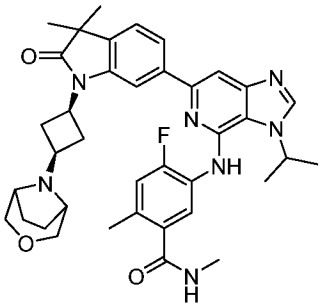
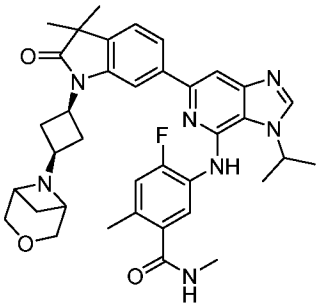
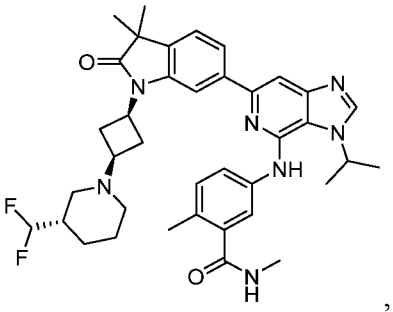
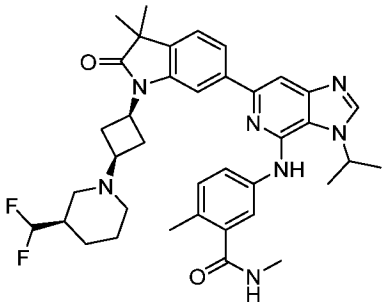
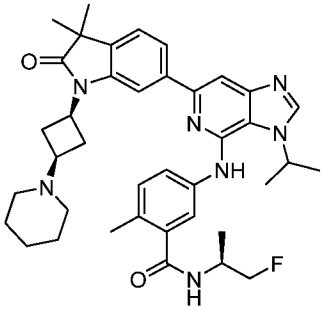
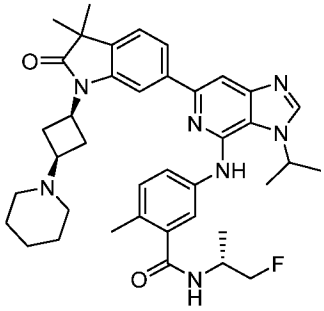
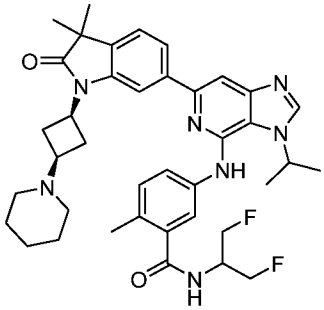
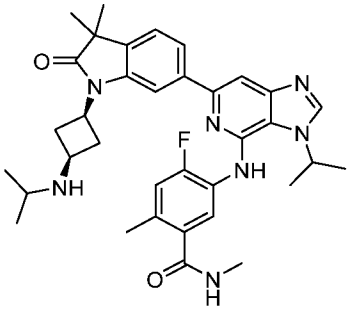
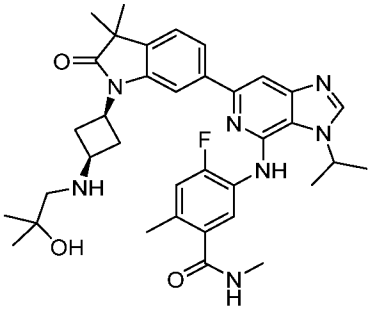
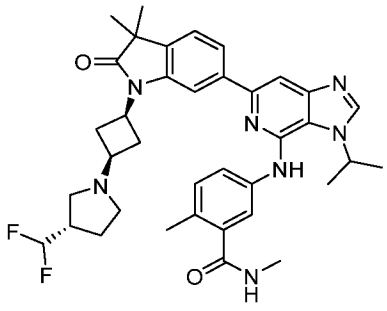
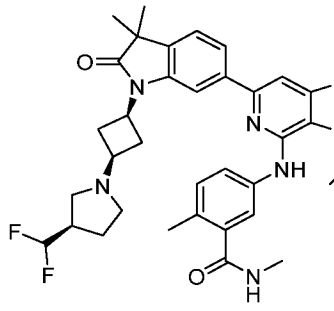
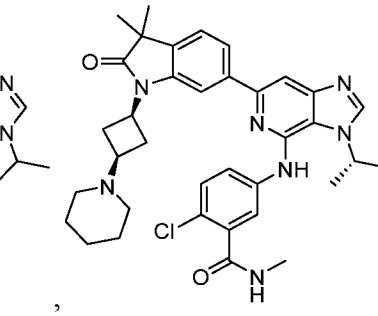

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

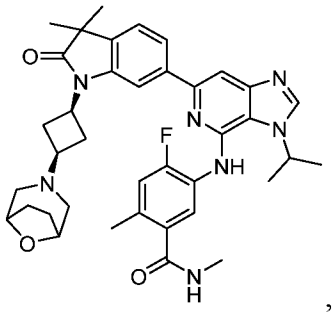
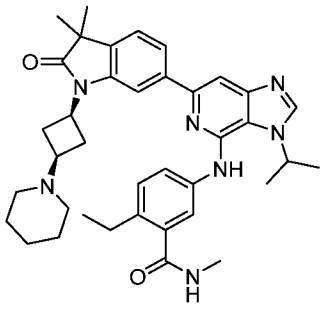
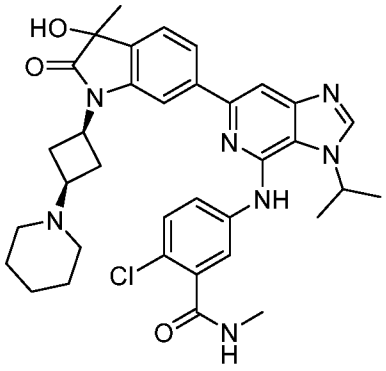
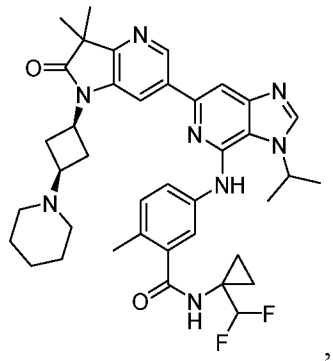
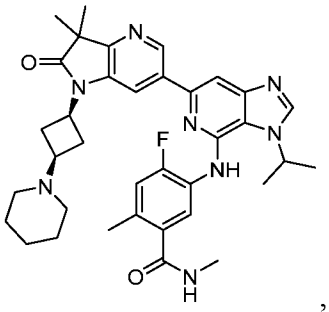
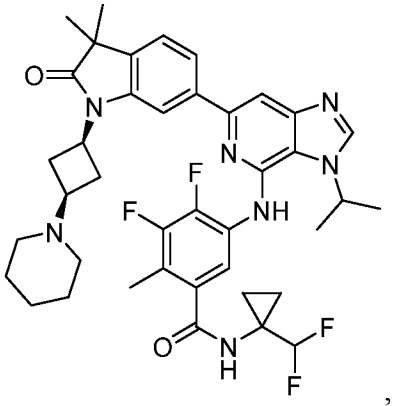
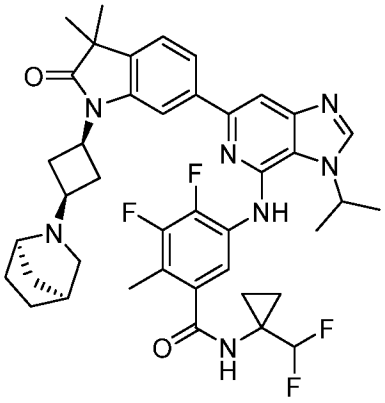
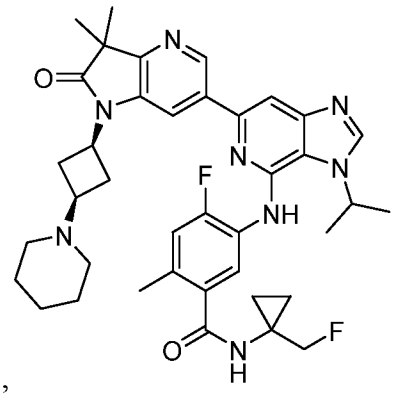
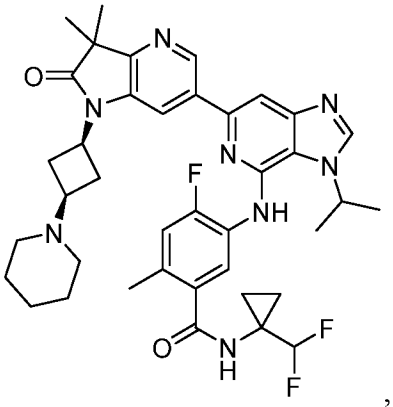
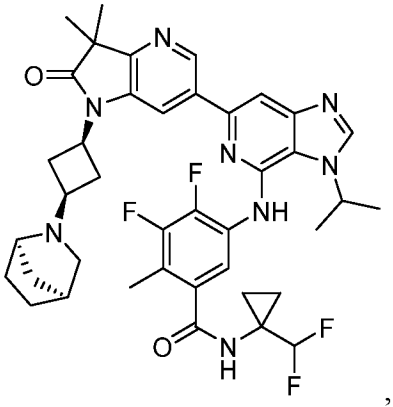
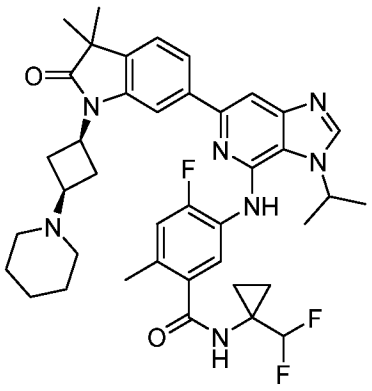
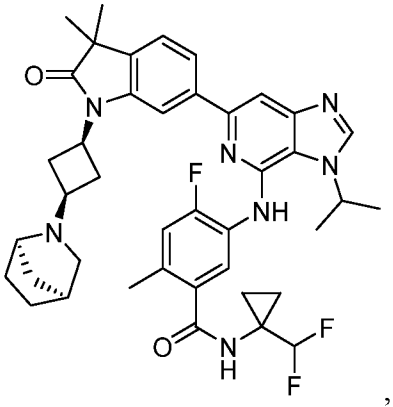
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

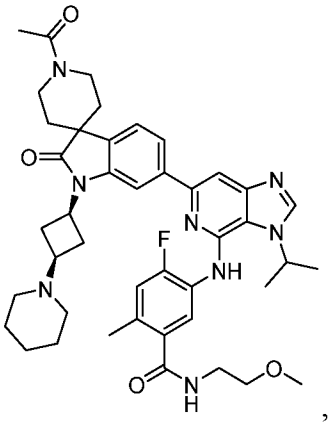
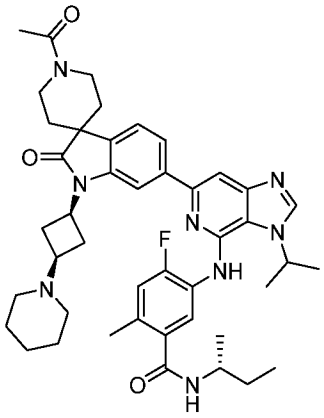
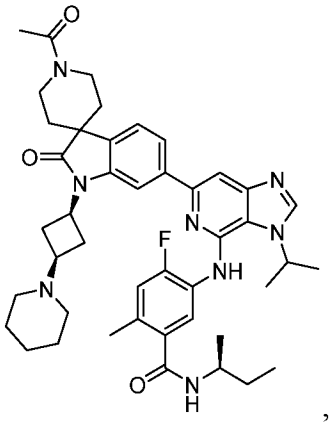
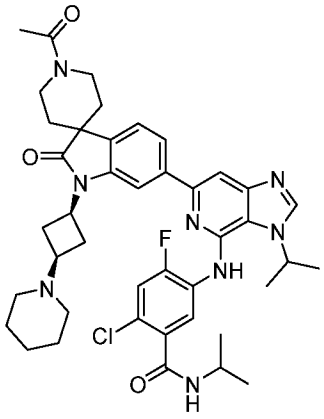
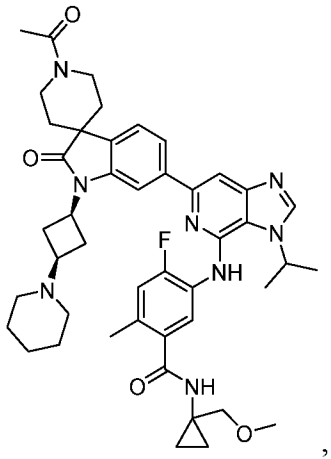
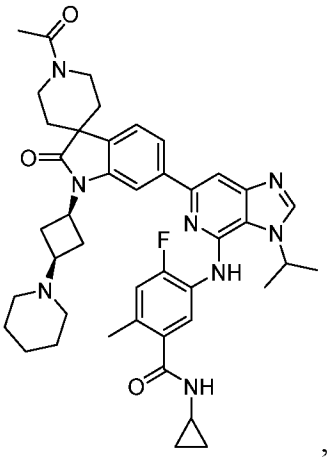
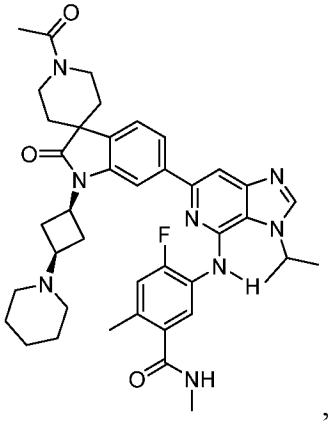
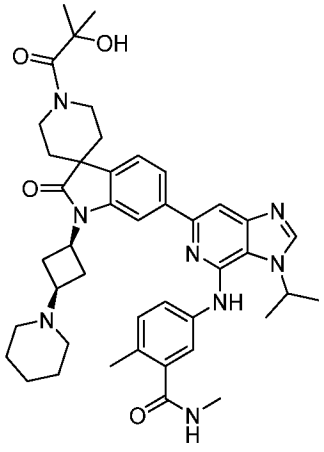
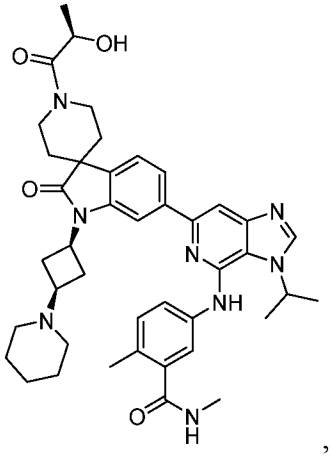
,

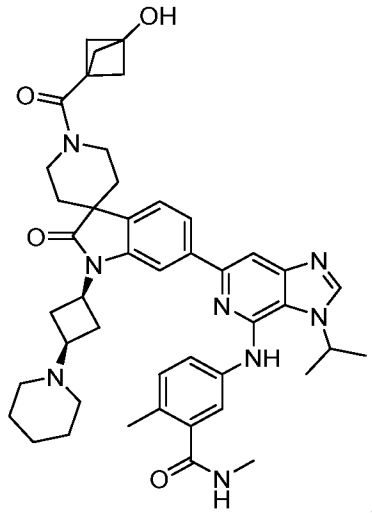
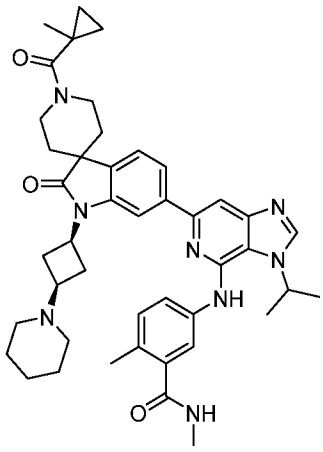
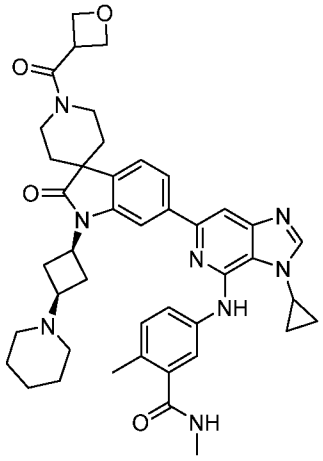
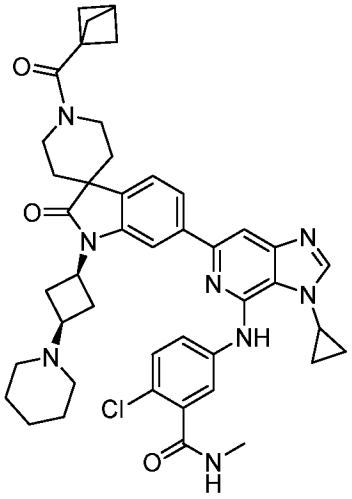
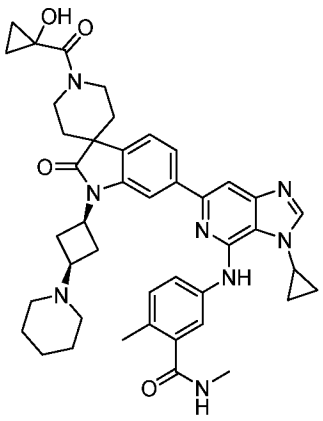
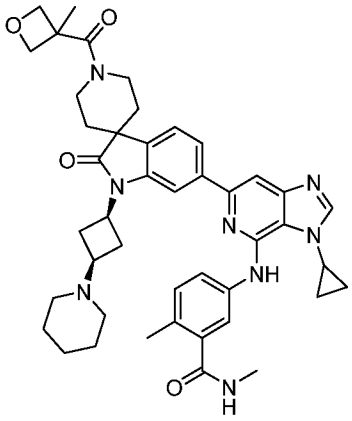
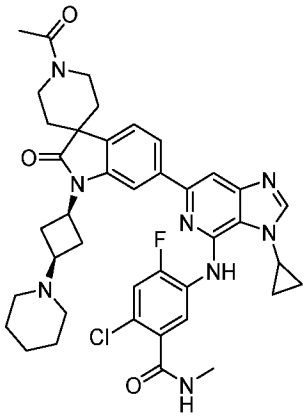
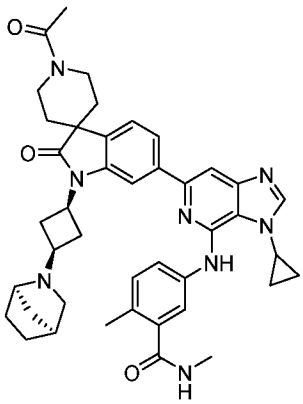
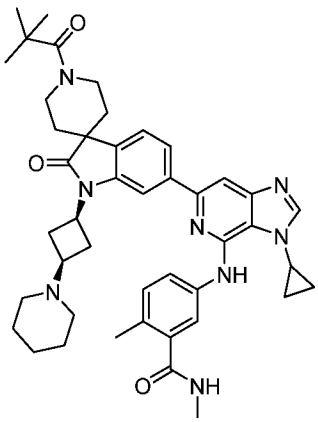
,

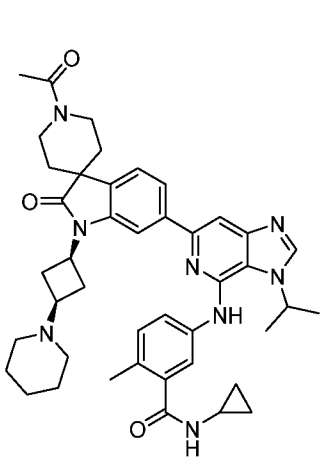
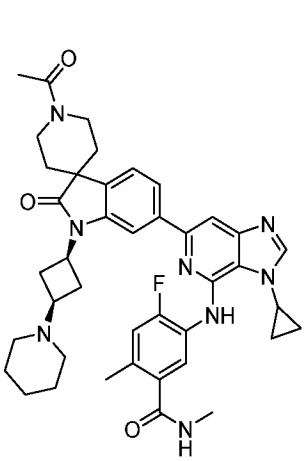
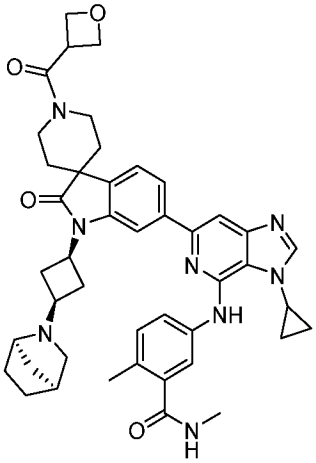
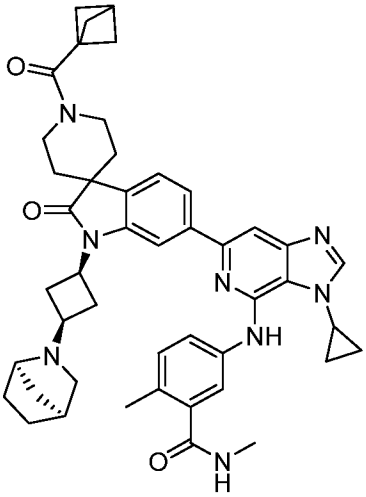
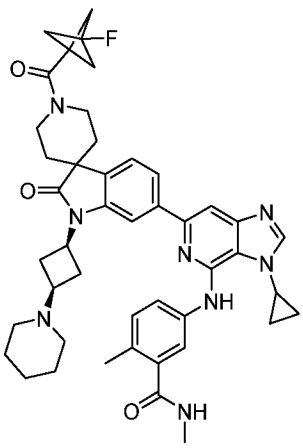
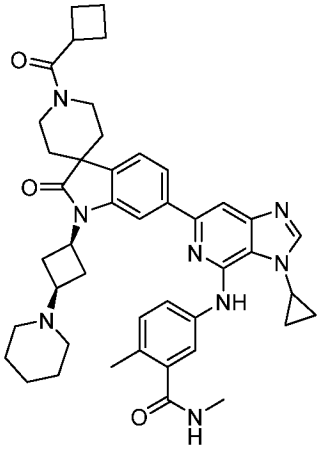
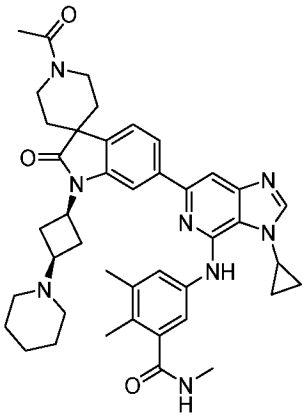
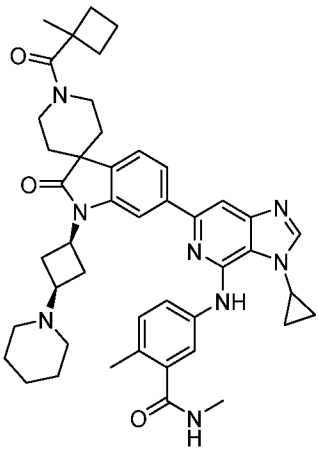
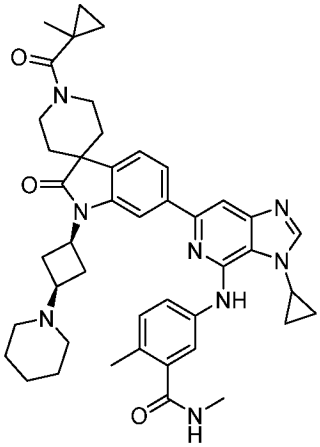

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

и

,

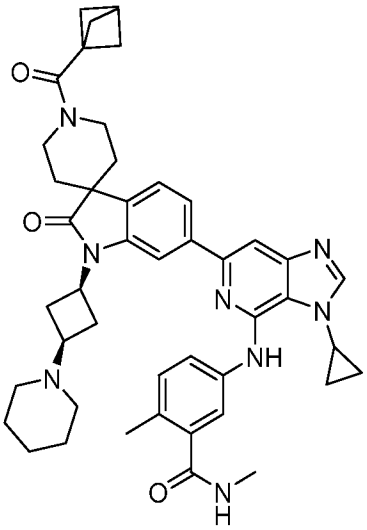
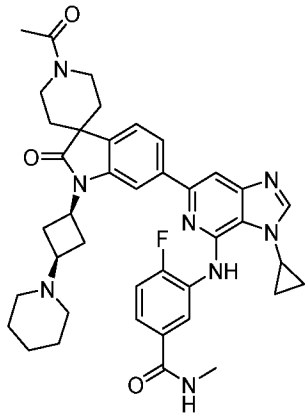
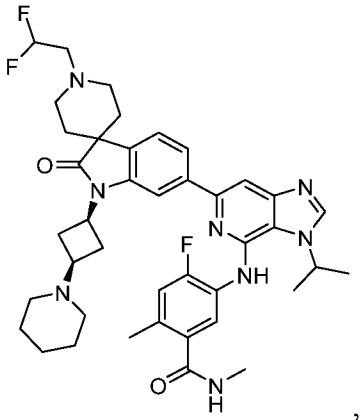
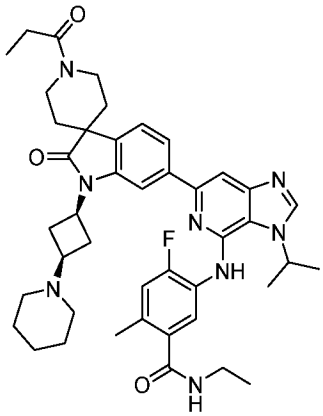
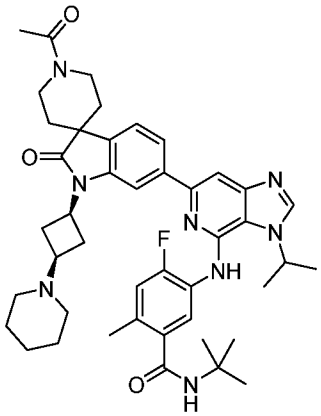
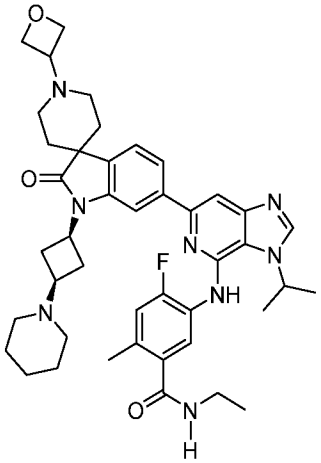
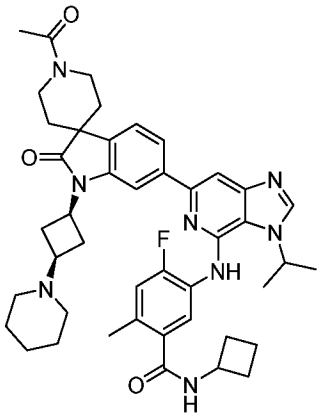
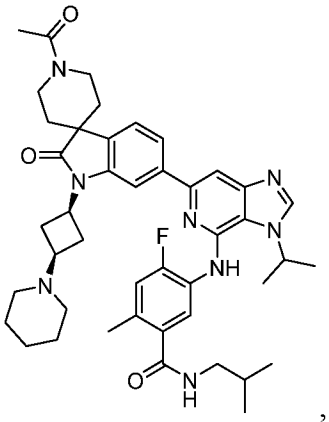
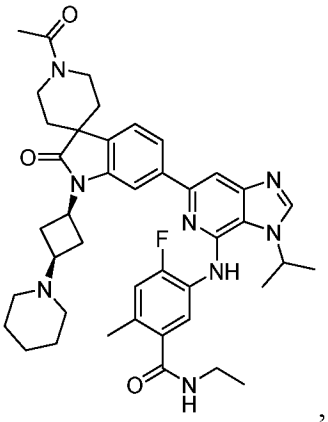
или его фармацевтически приемлемая соль.

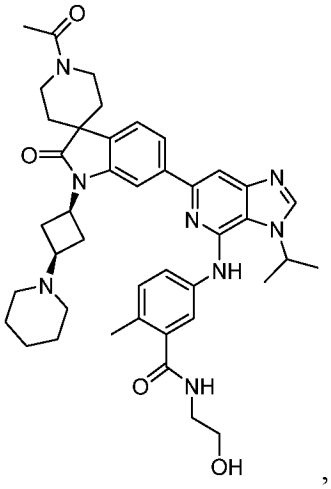
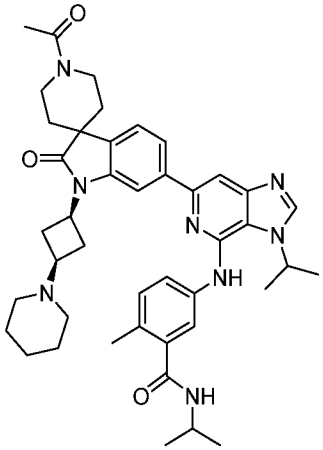
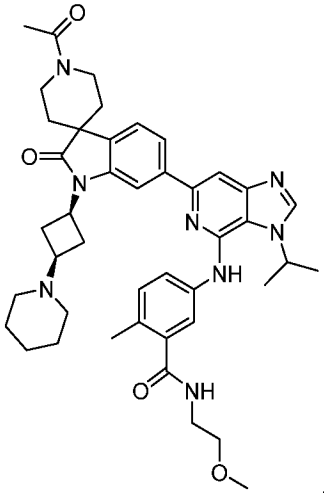
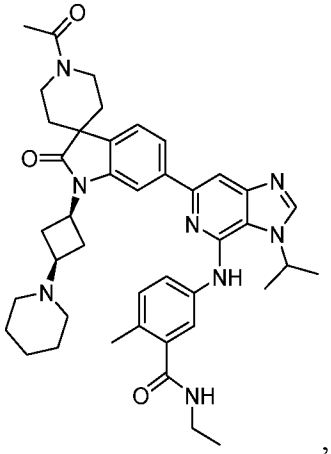
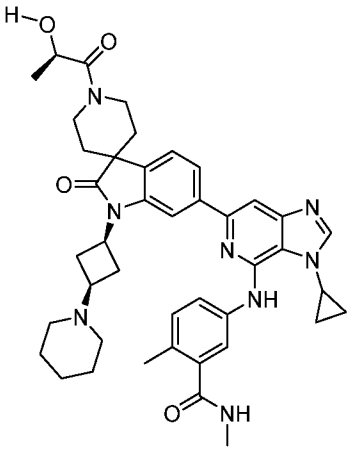
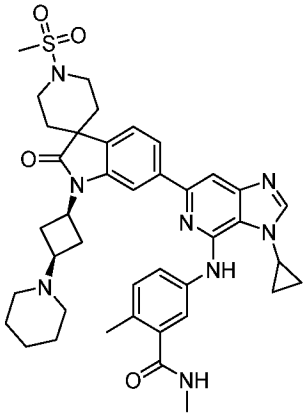
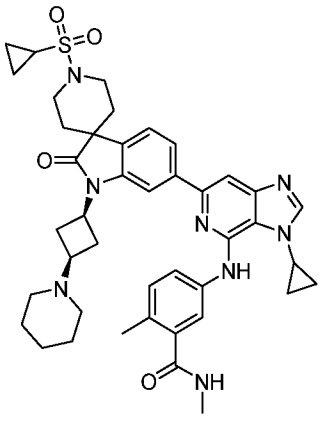
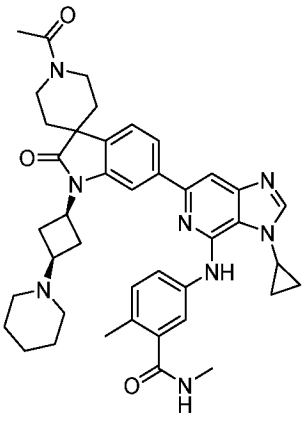
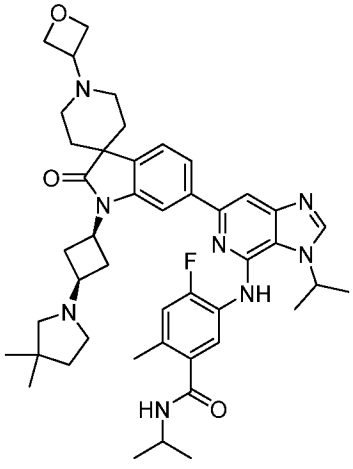
116. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

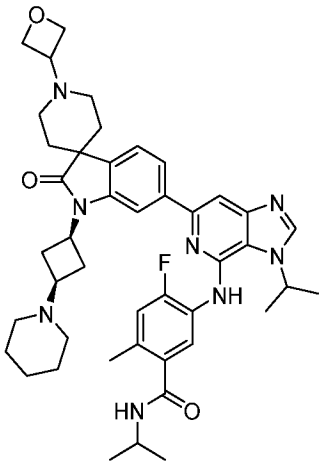
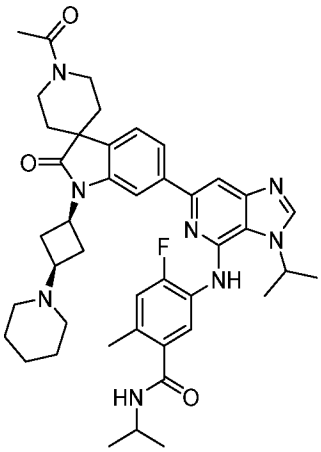
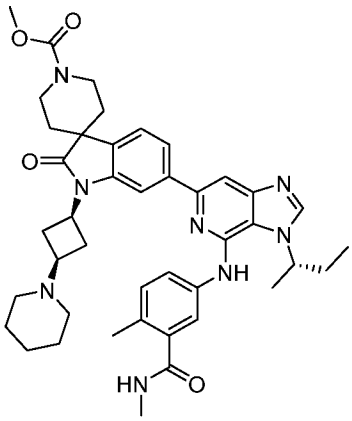
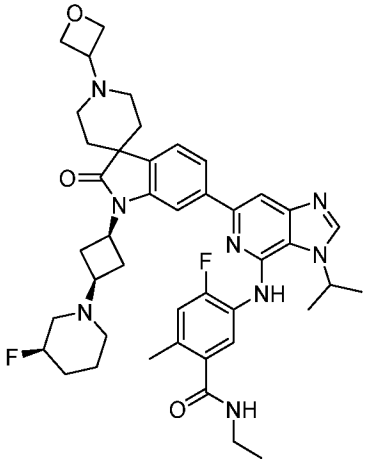
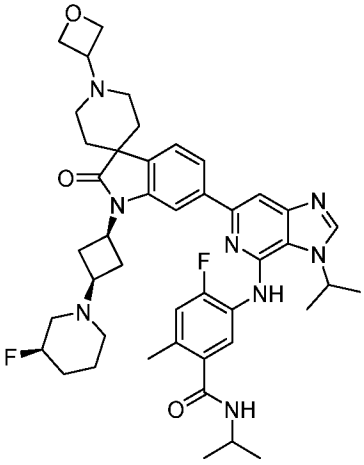
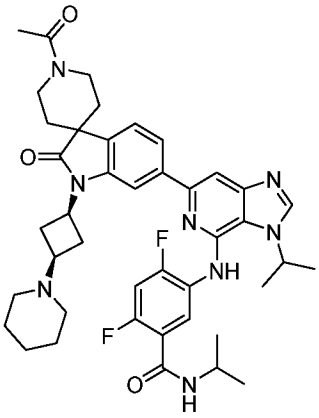
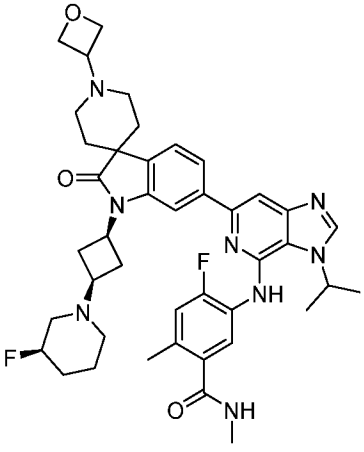
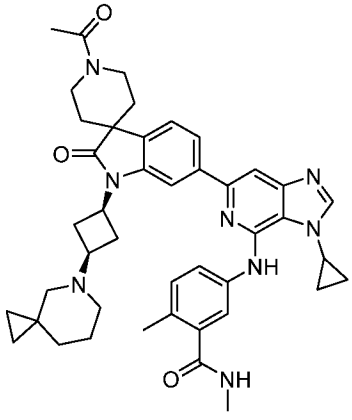
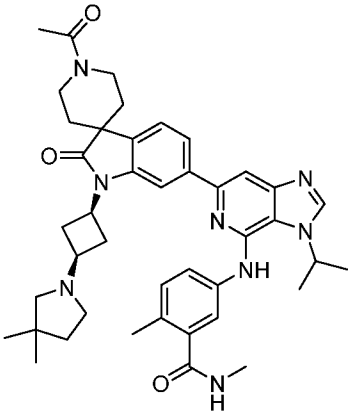

,

,

,

,

,

,

,

,

,

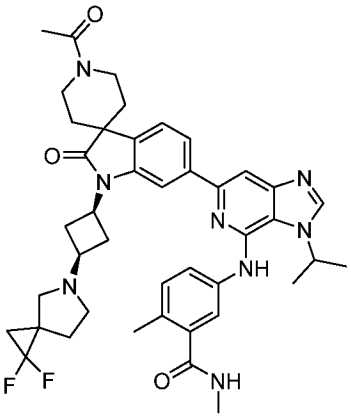
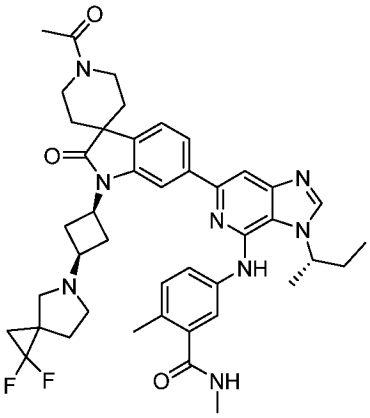
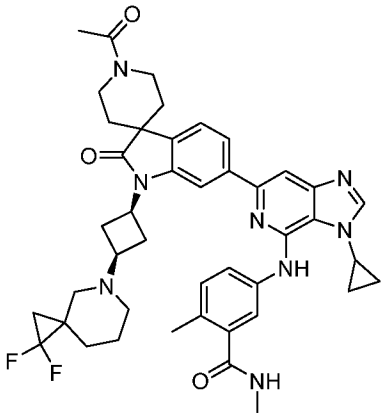
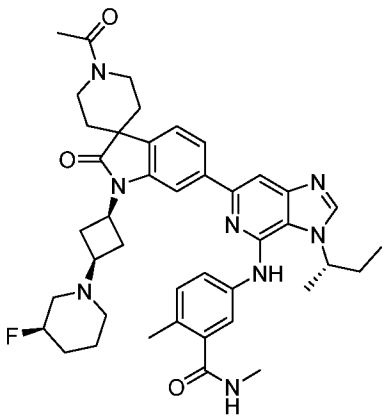
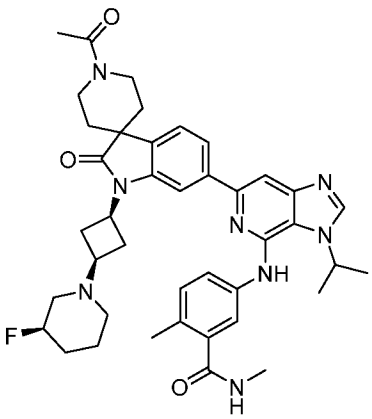
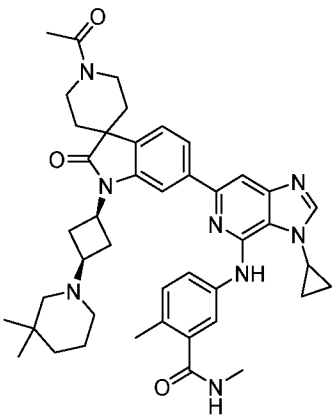
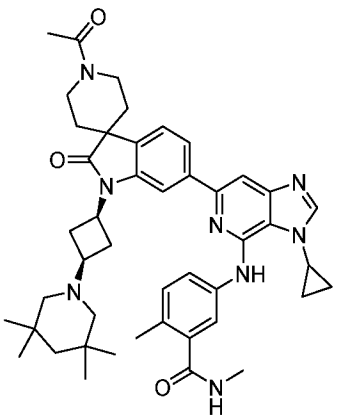
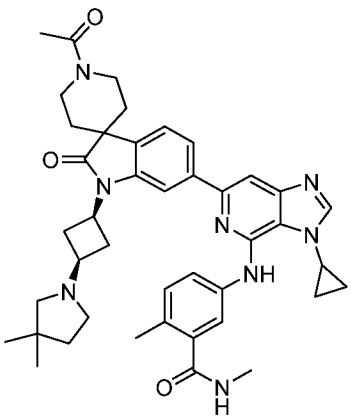
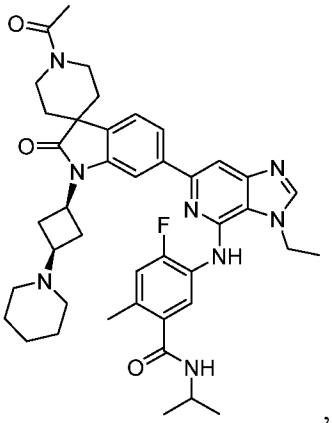
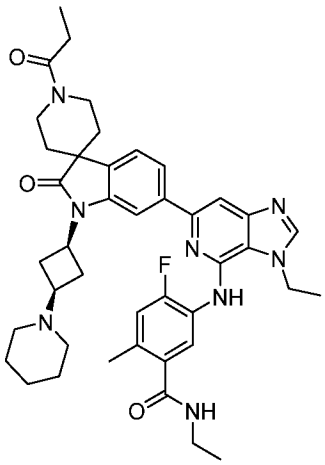
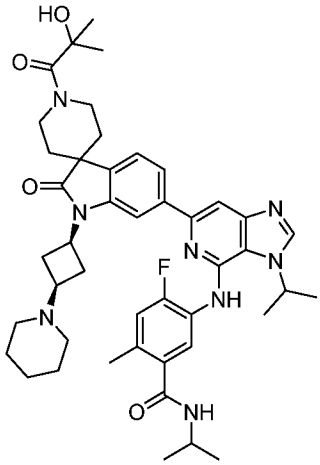
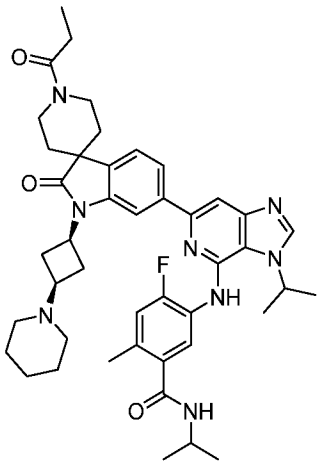

,

,

,

,

,

,

,

,

,

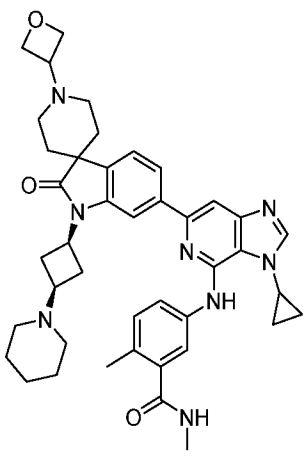
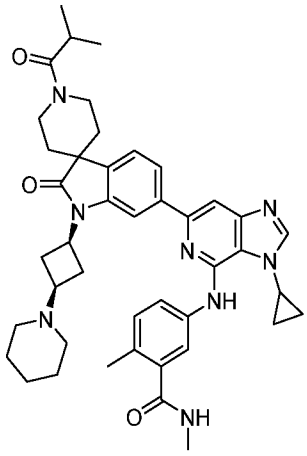
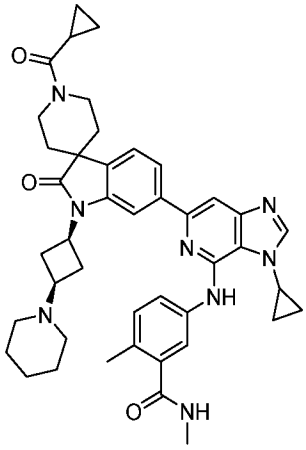
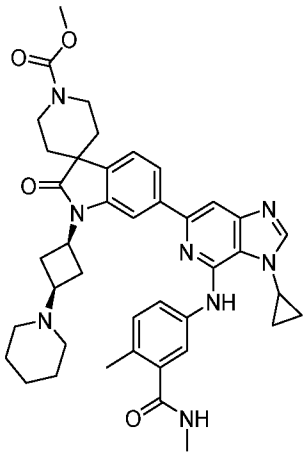
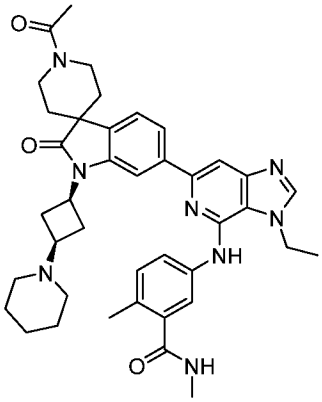
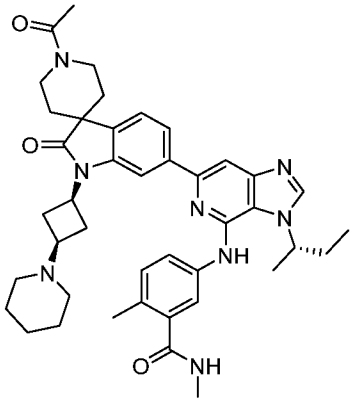
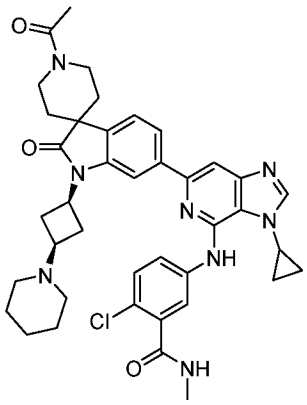
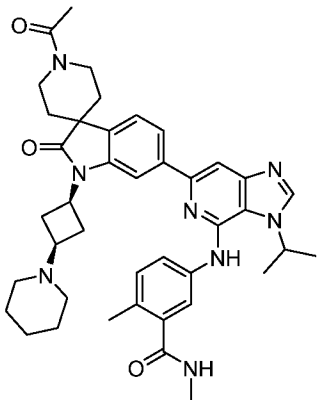
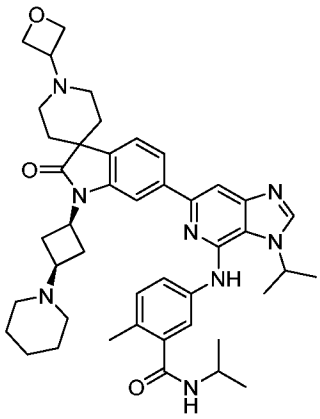
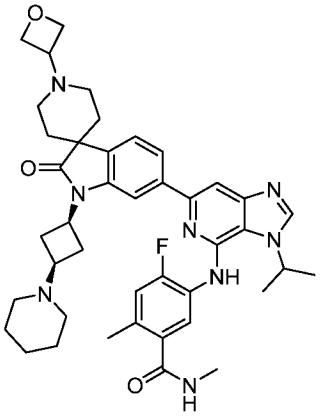
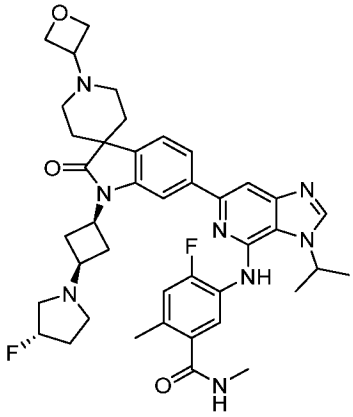
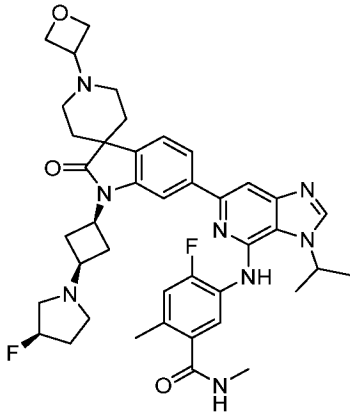

,

,

,

,

,

,

,

,

,

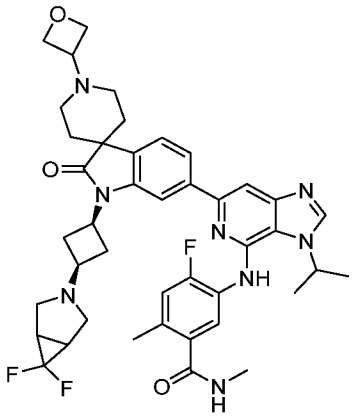
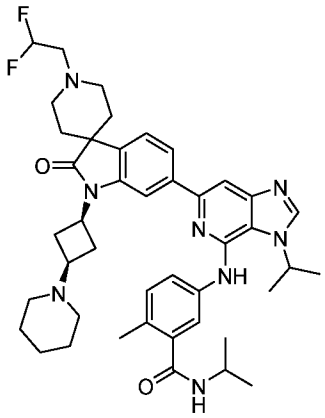

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

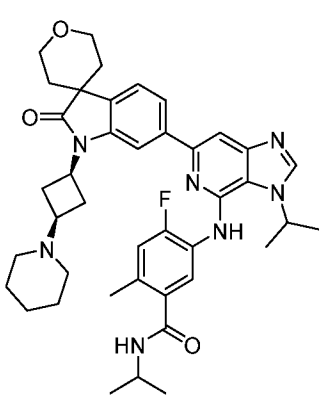
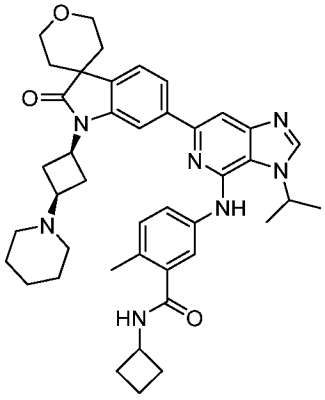
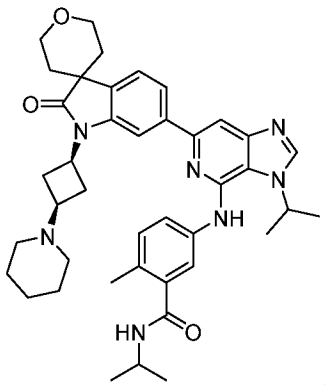
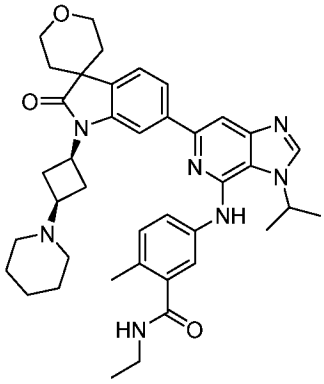
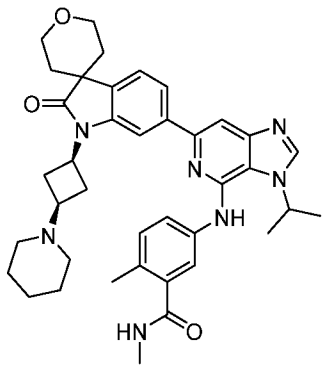
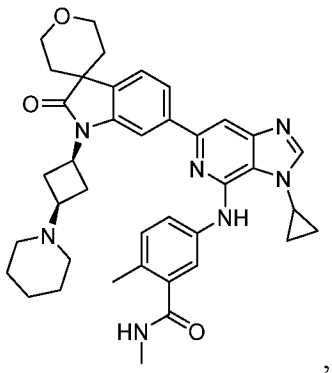
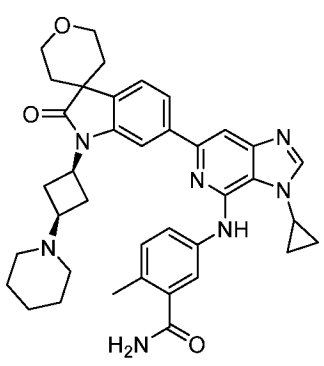
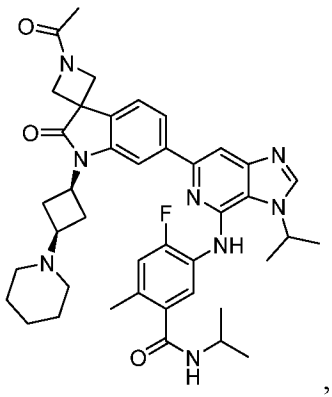
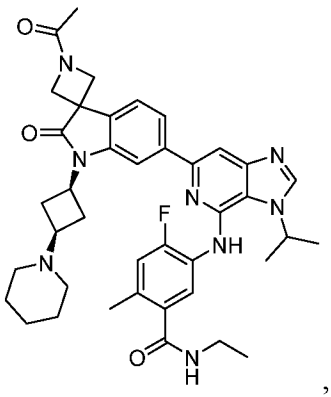



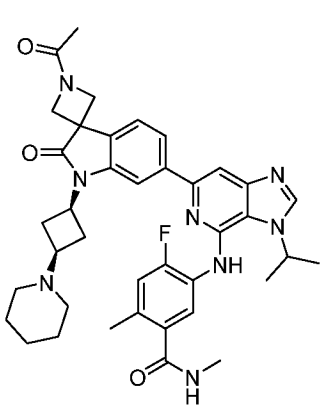
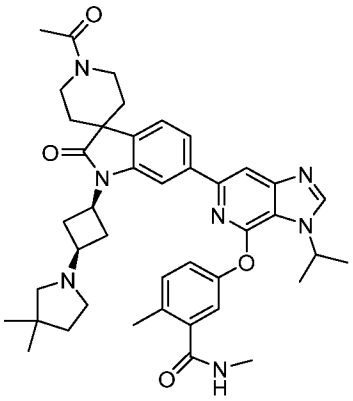
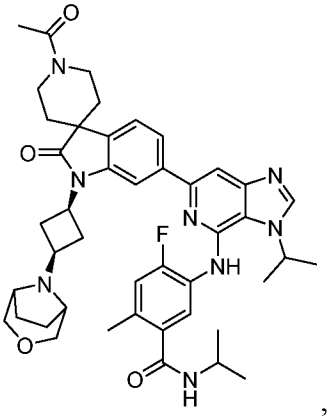
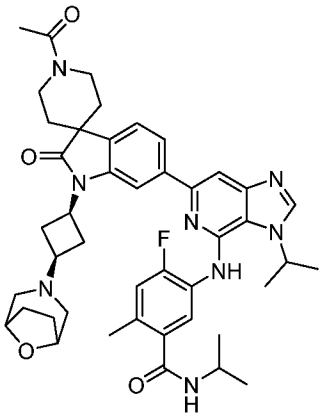
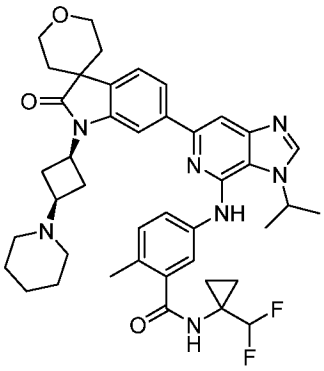
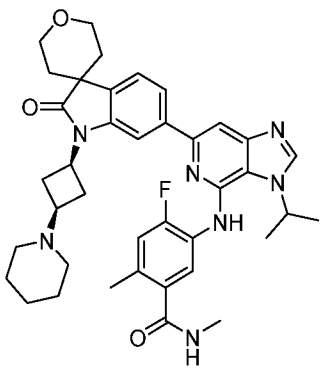
и

,

или его фармацевтически приемлемая соль.

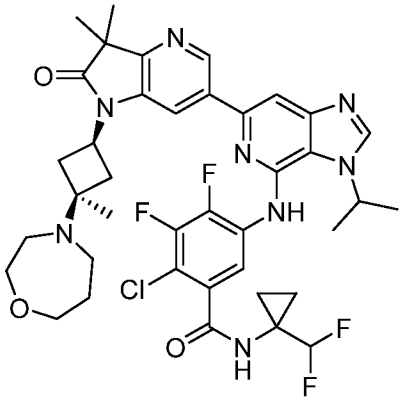
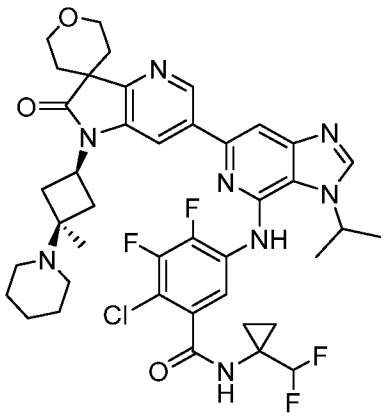
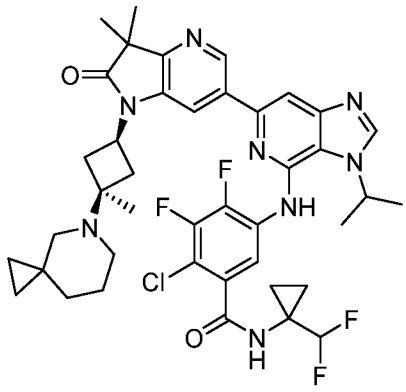
117. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

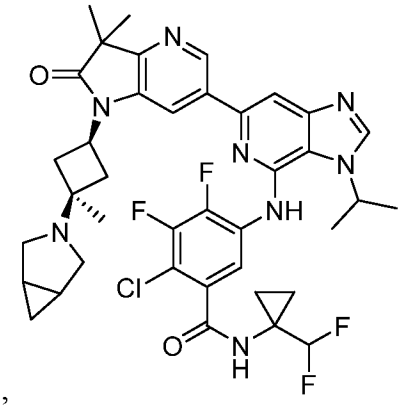
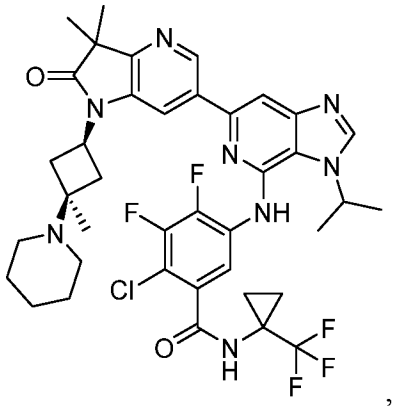
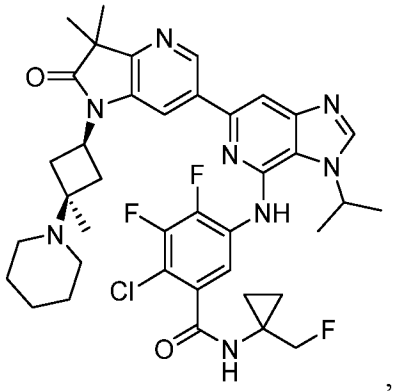
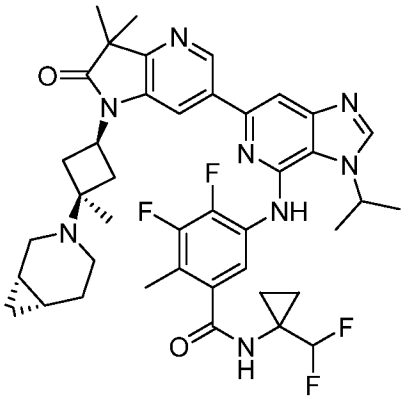
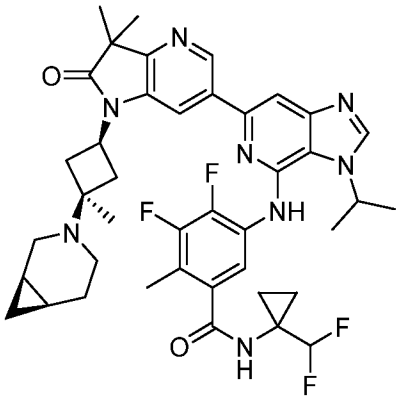
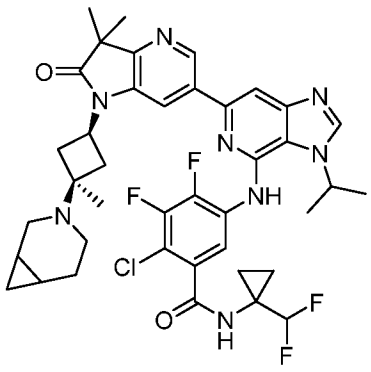
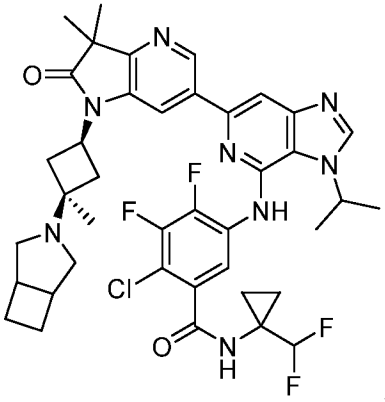
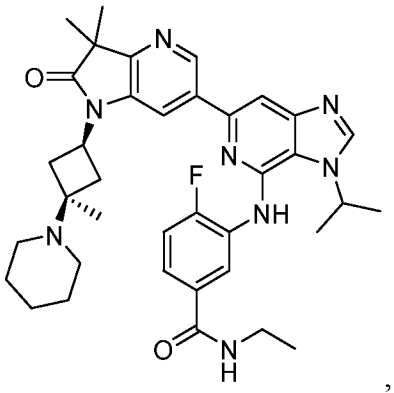
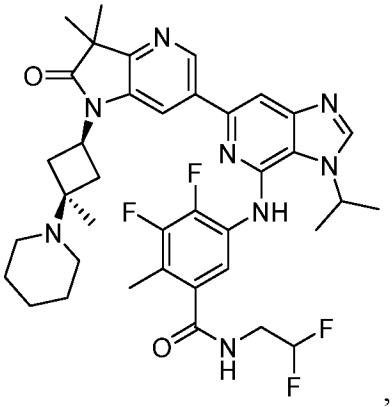
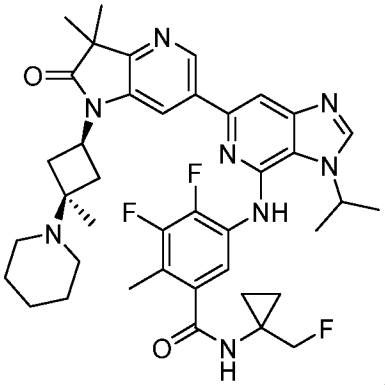
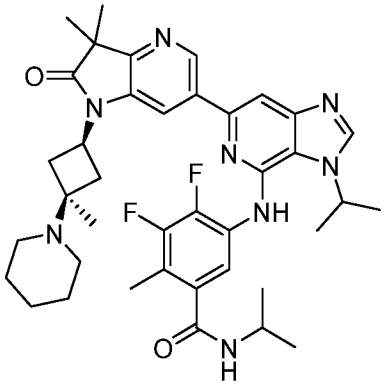
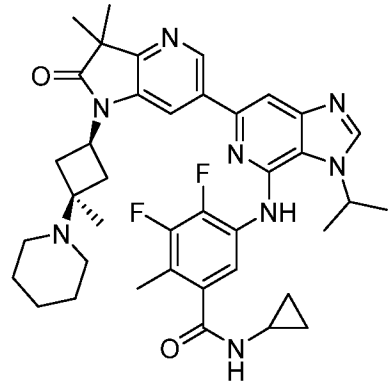

,

,

,

,

,

,

,

,

,

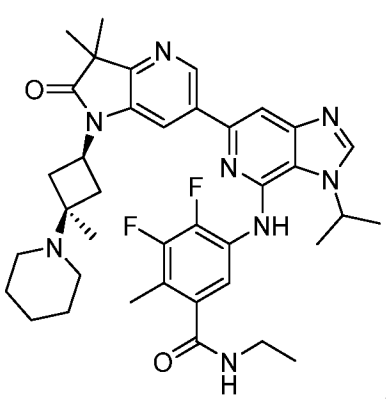
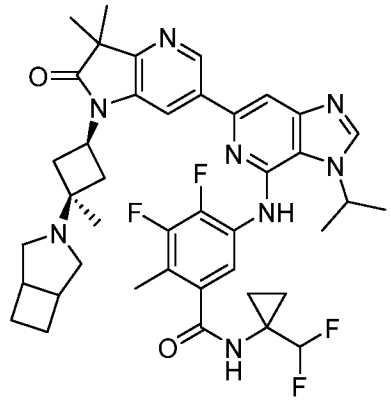
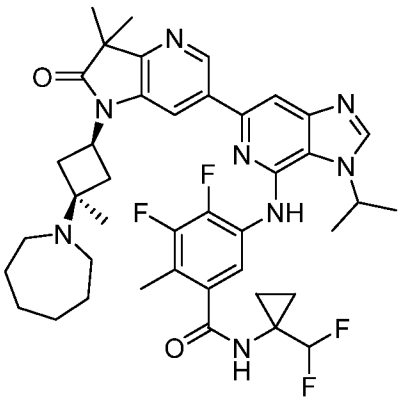
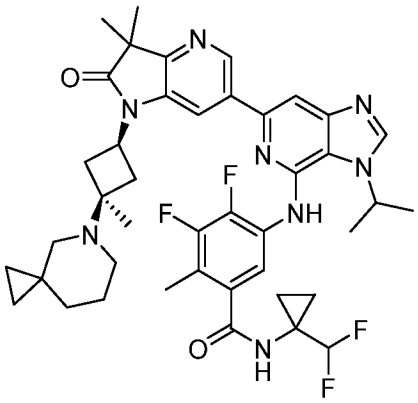
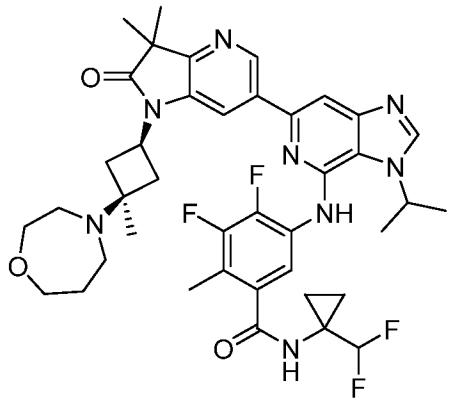
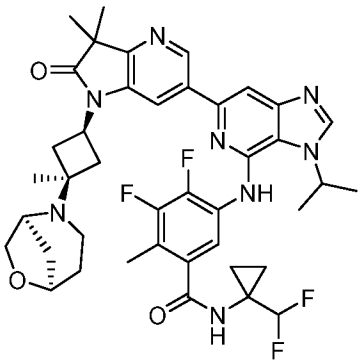
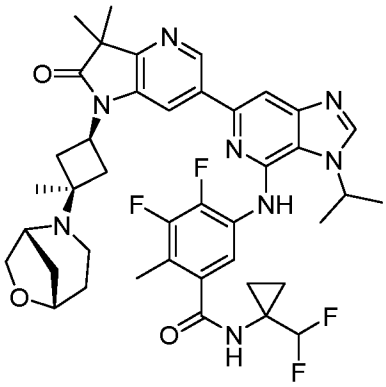
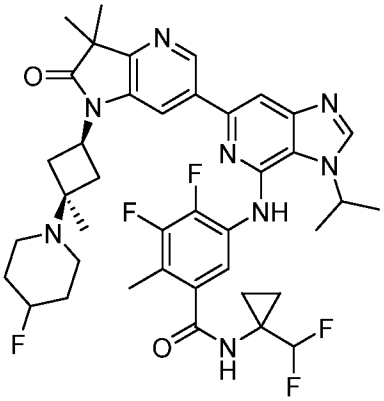
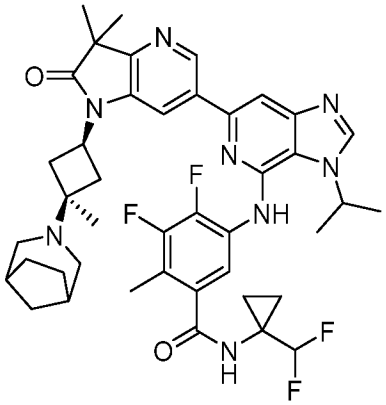
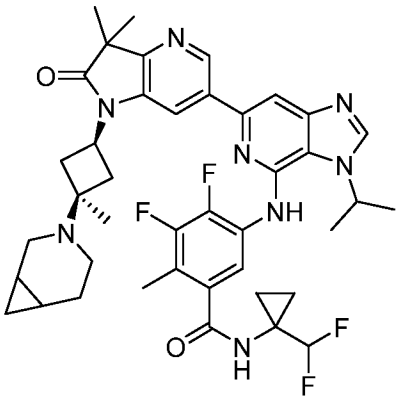
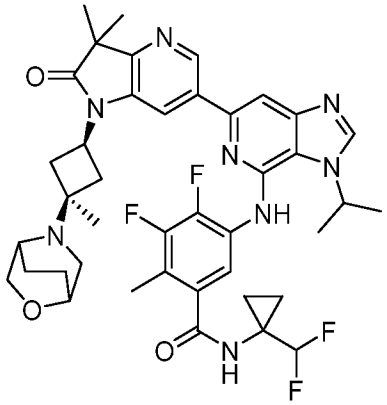

,

,

,

,

и

,

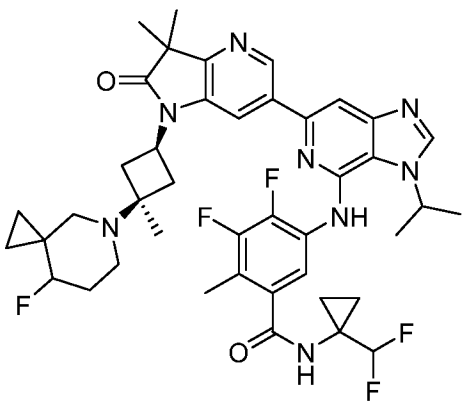
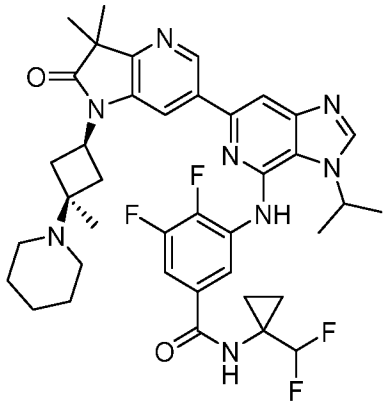
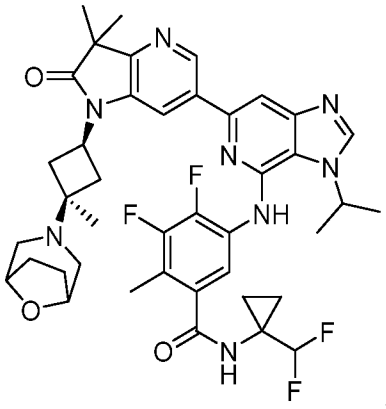
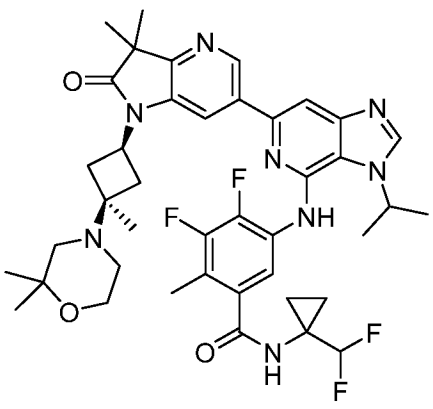
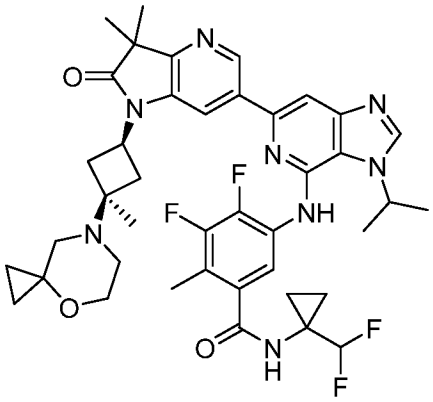
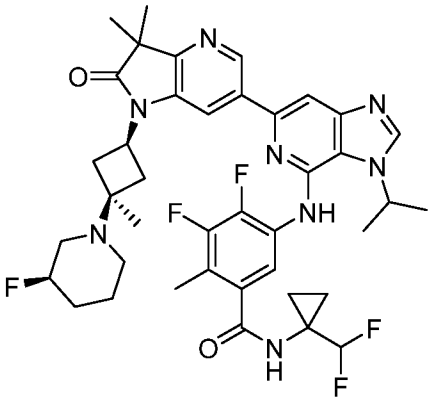
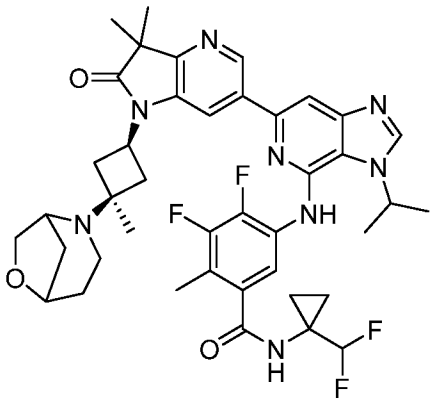
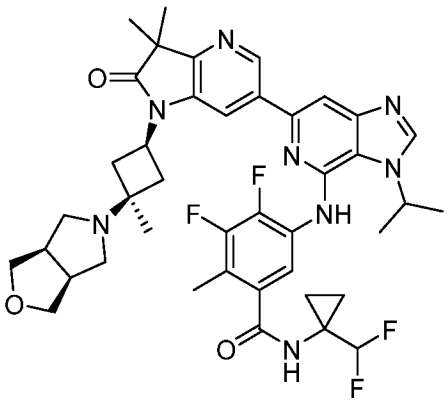
или его фармацевтически приемлемая соль.

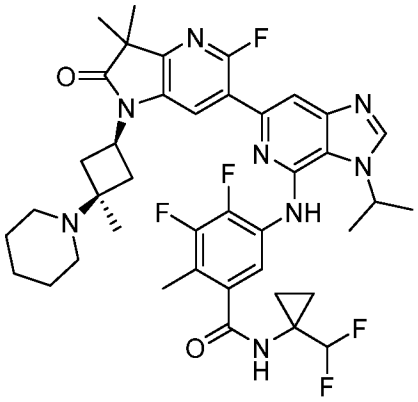
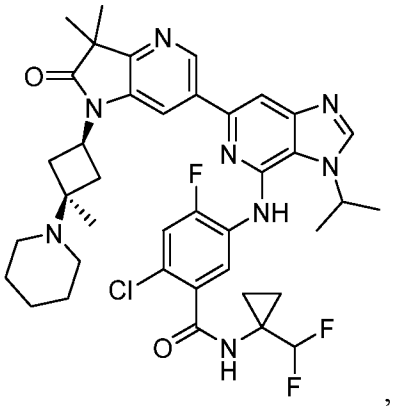
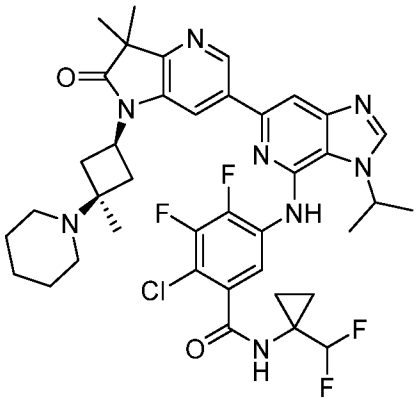
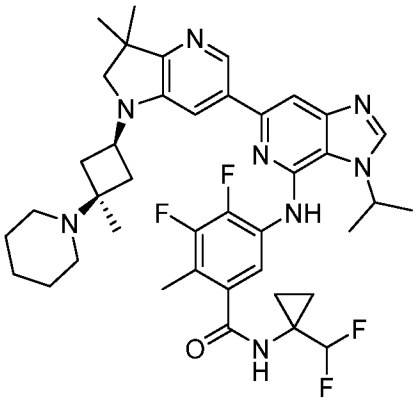
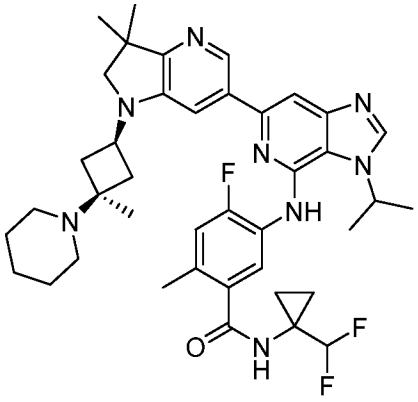
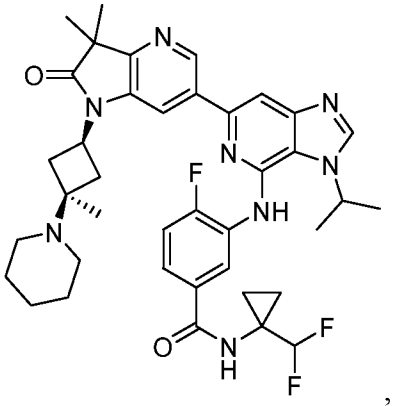
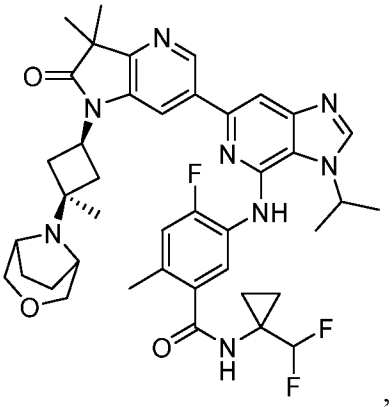
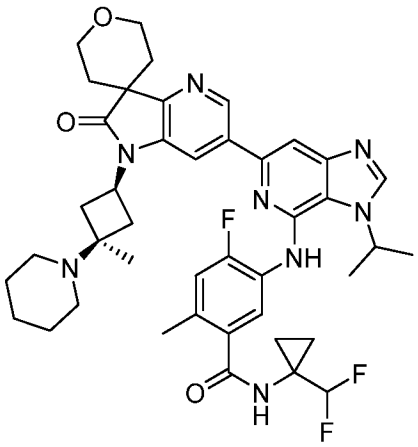
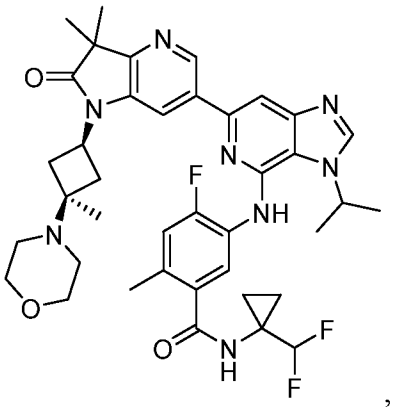
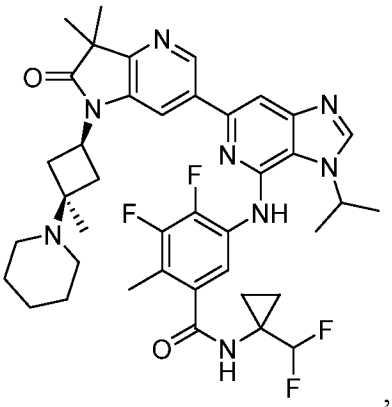
118. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

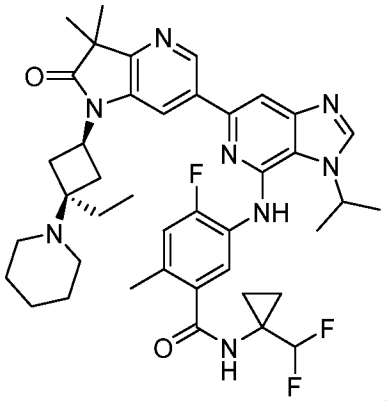
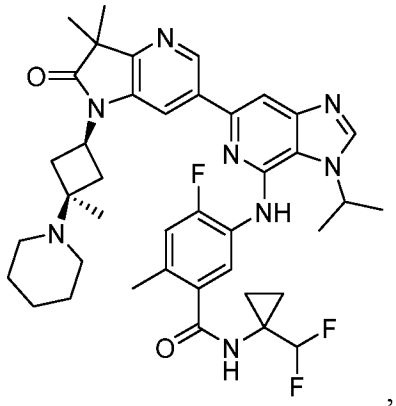
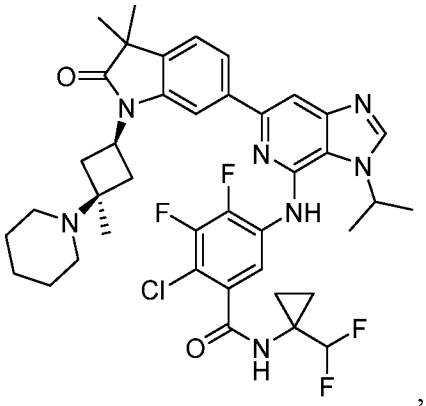
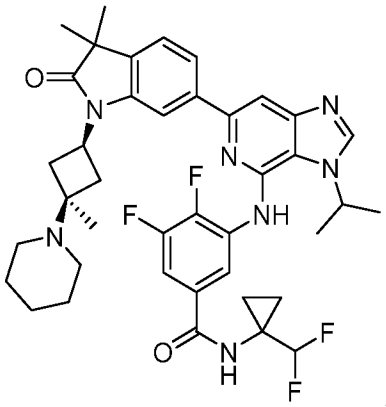
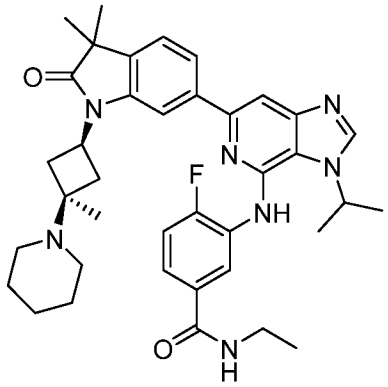
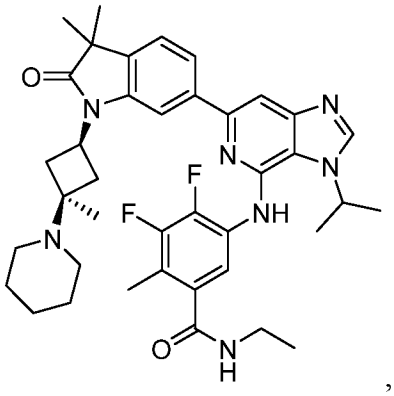
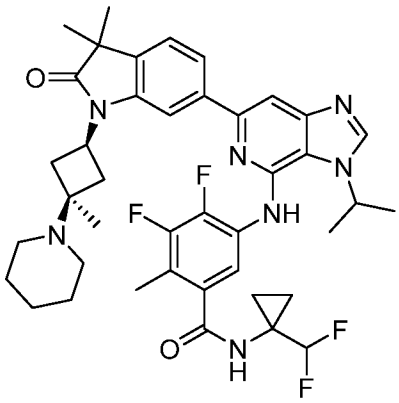
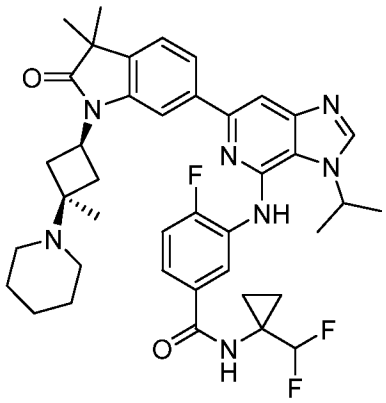
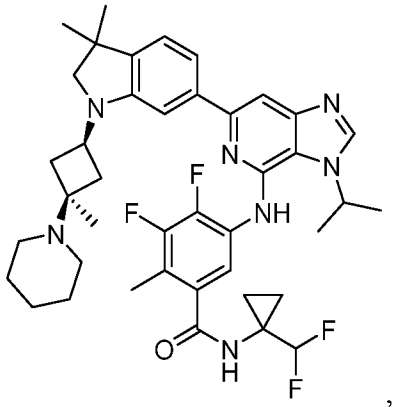
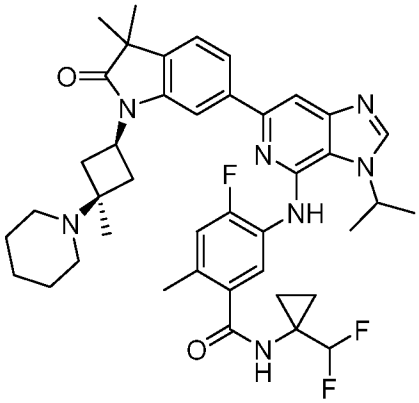
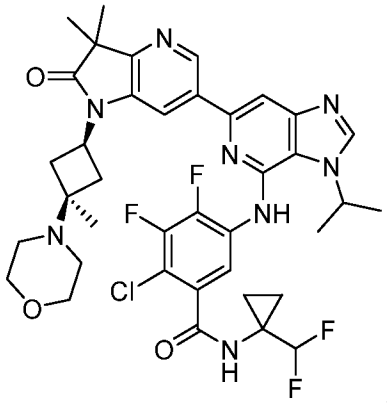

,

,


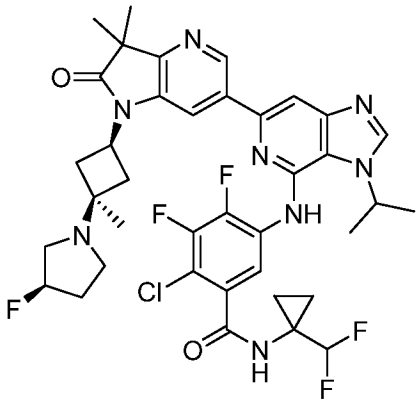
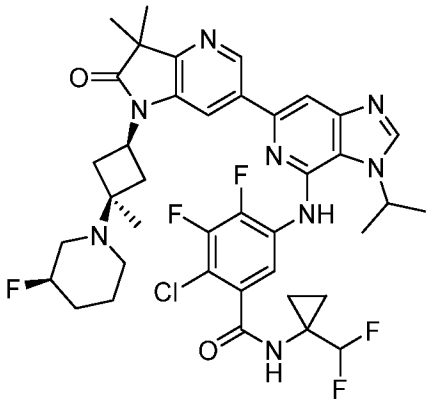
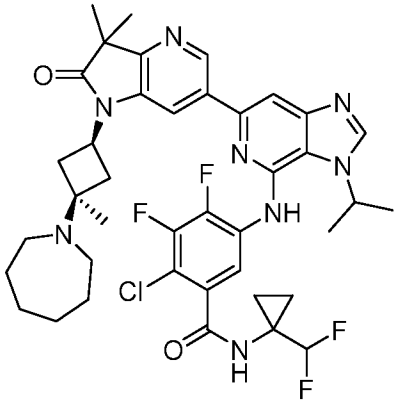
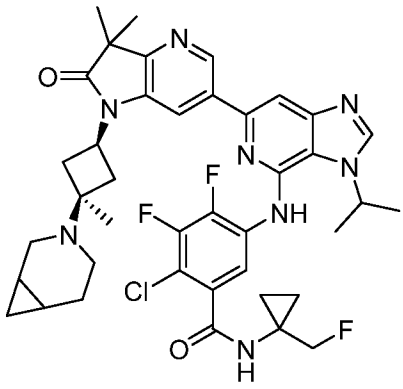

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

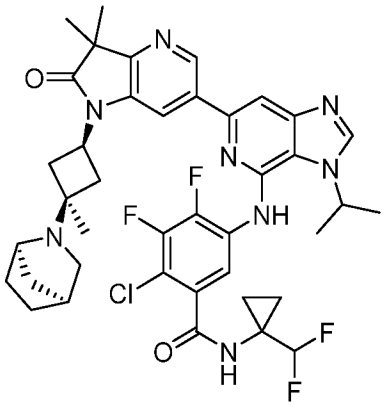
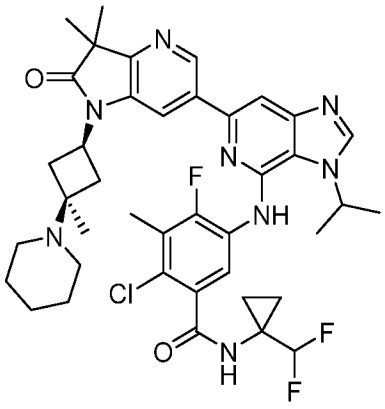
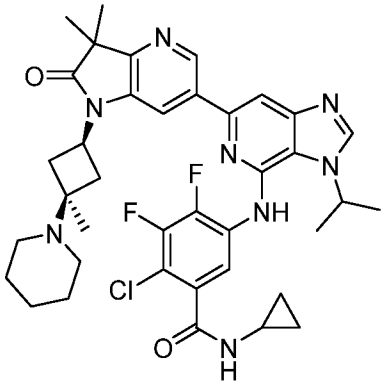
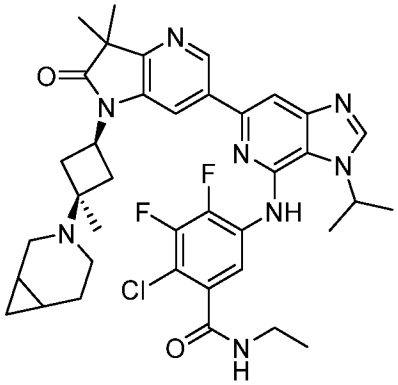
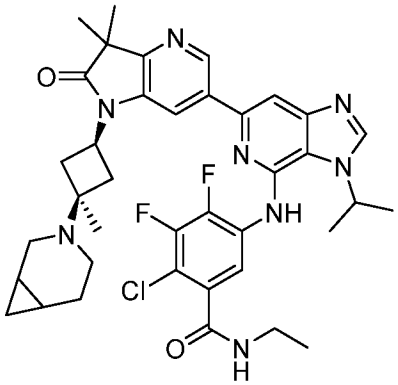
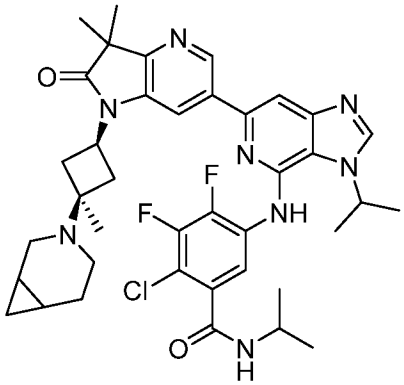
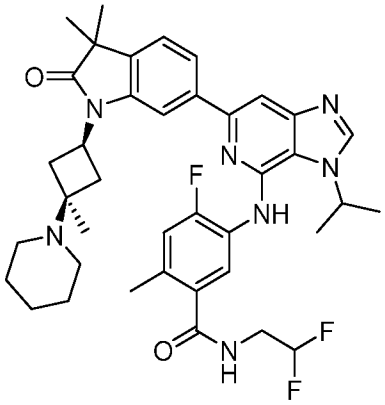
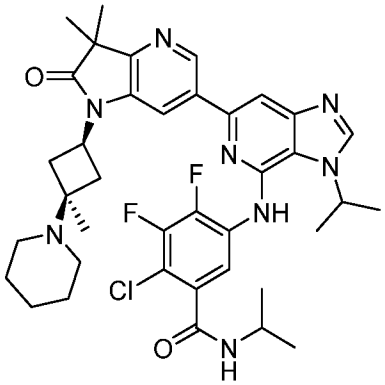

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

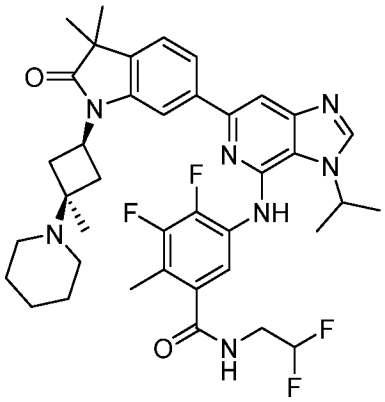
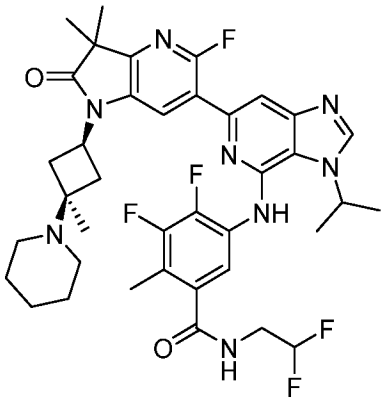
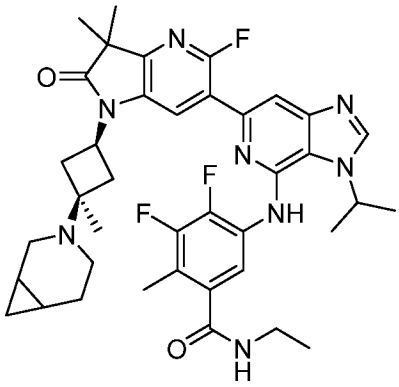
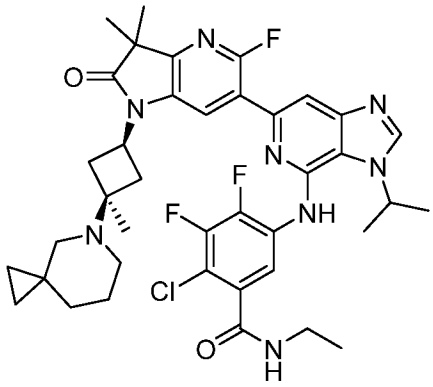
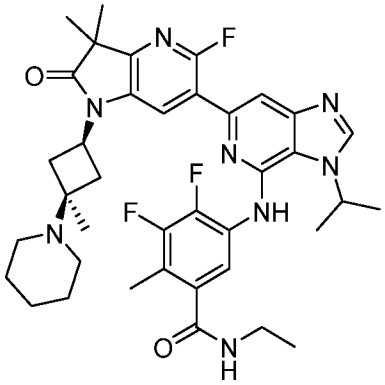
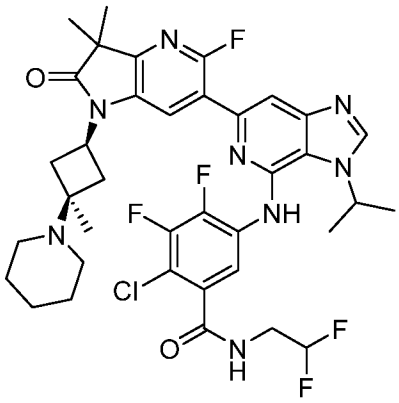
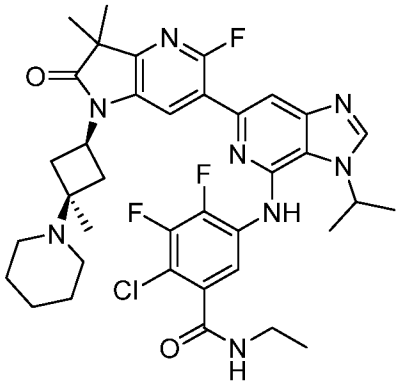
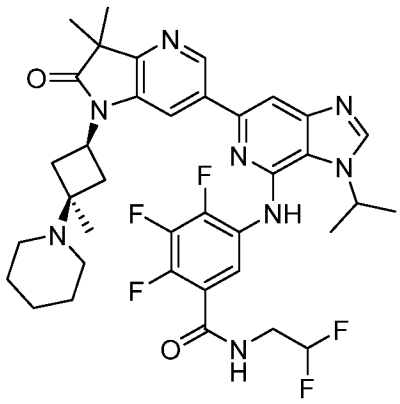

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

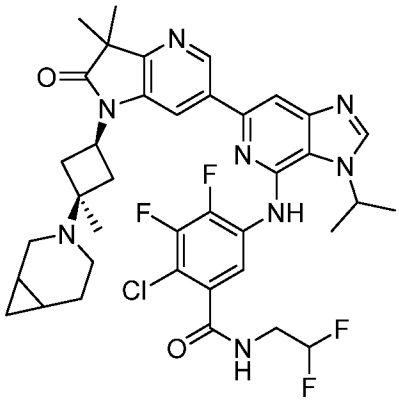
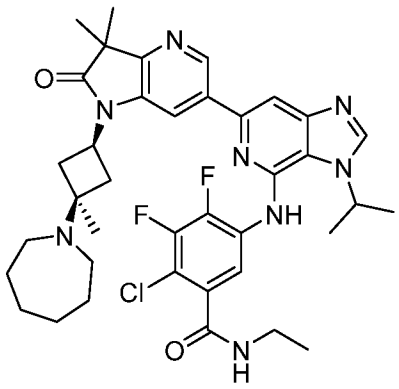
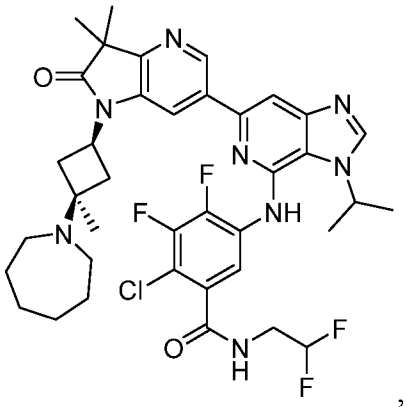
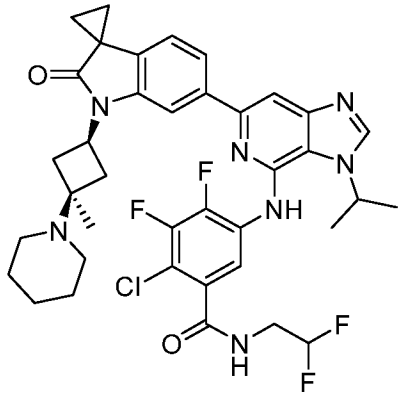
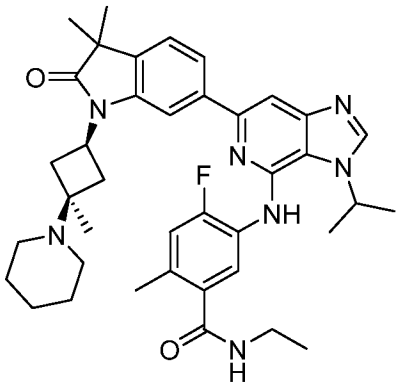
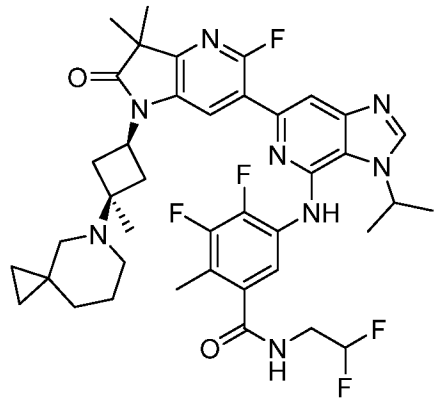
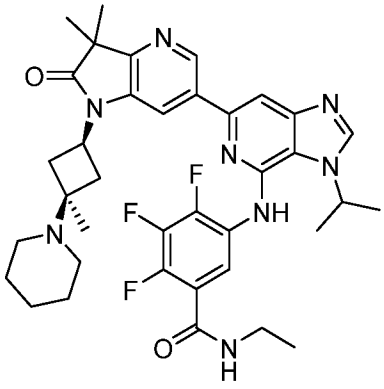
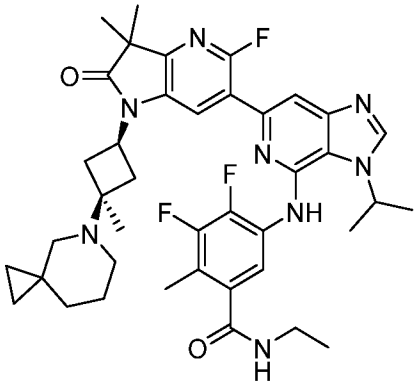

,

,

или

,

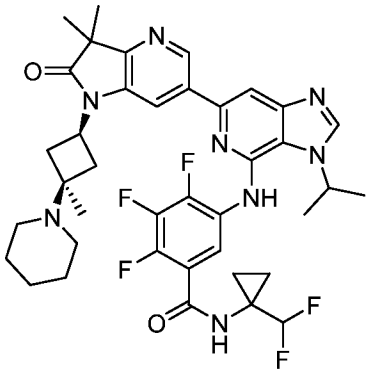
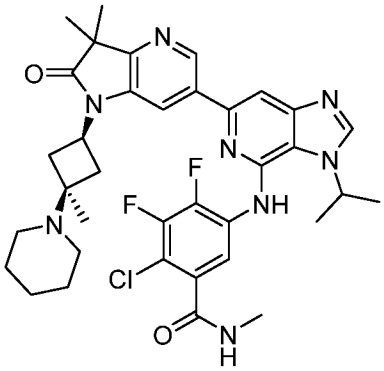
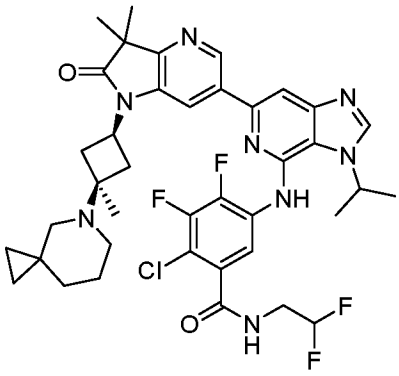
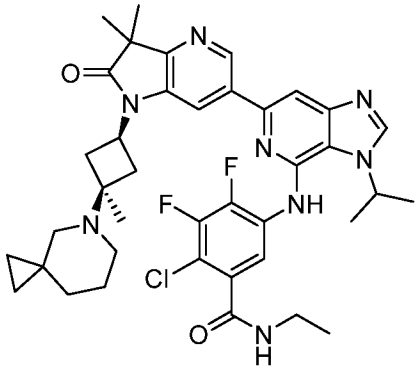
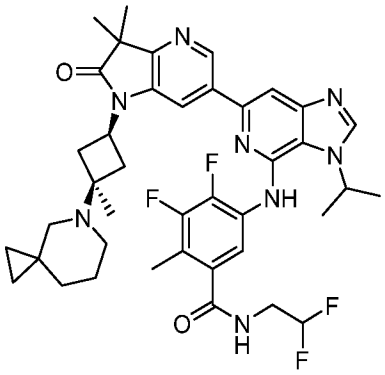
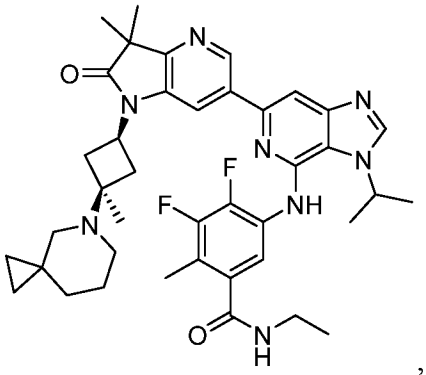
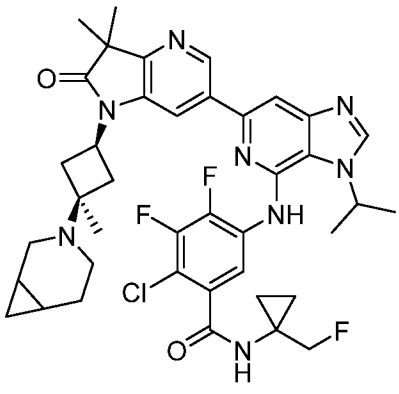
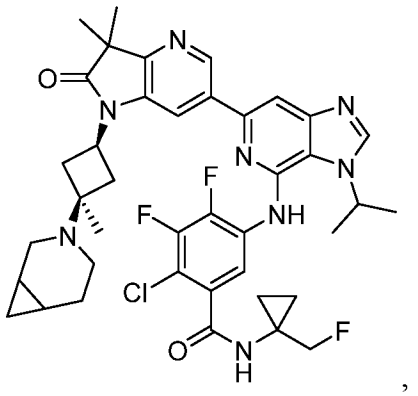
или его фармацевтически приемлемая соль.

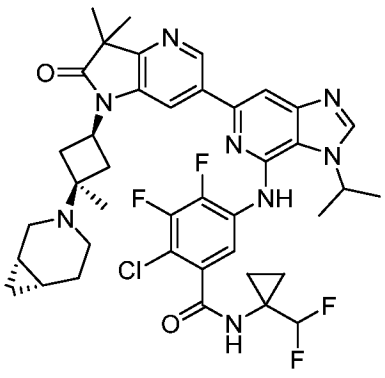
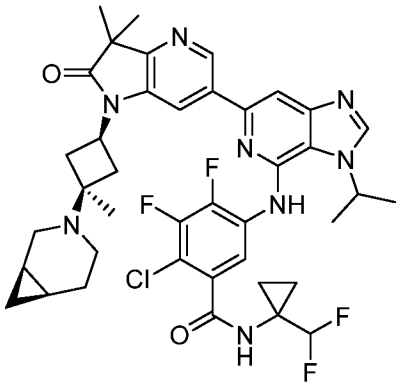
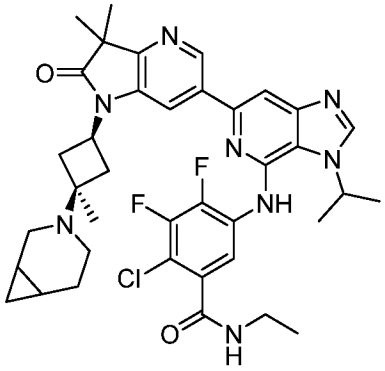
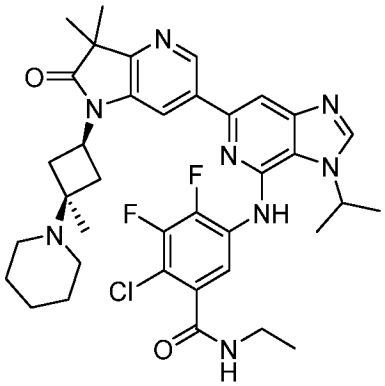
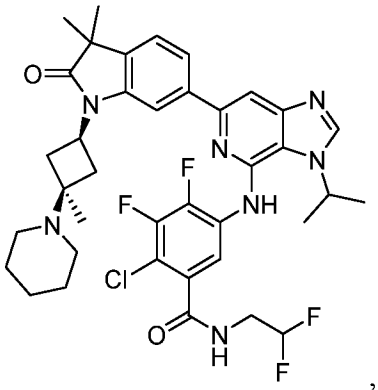
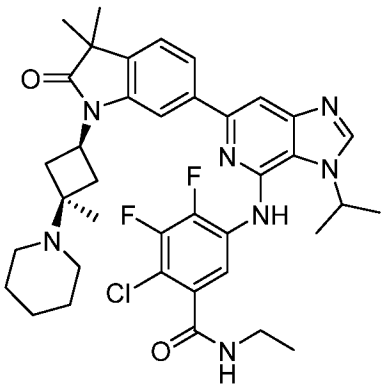
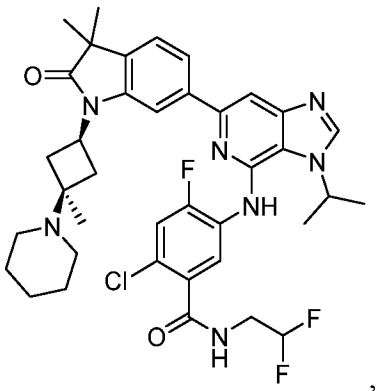
119. Соединение, выбранное из группы, состоящей из:

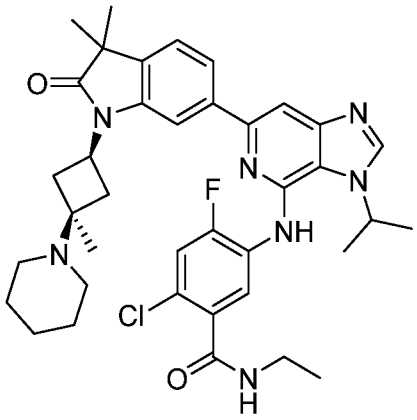
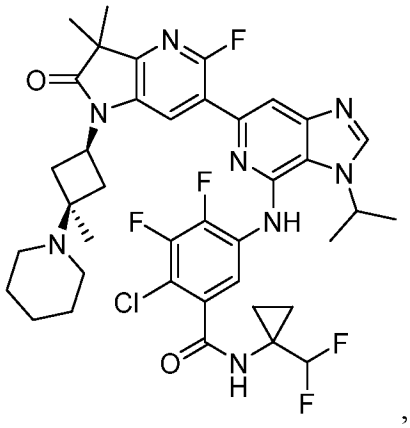
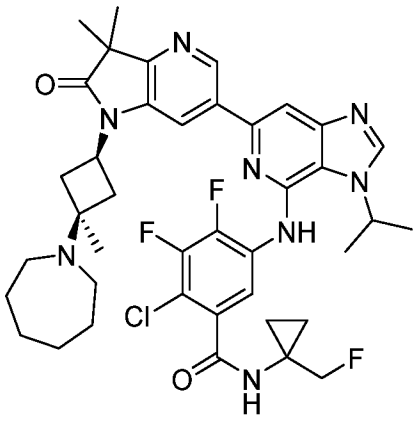
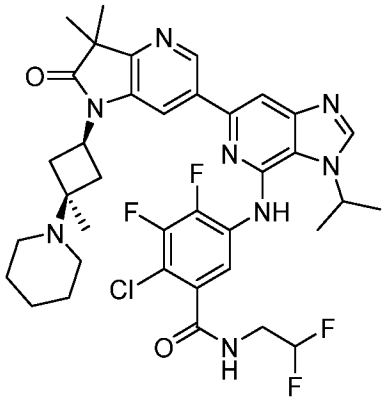
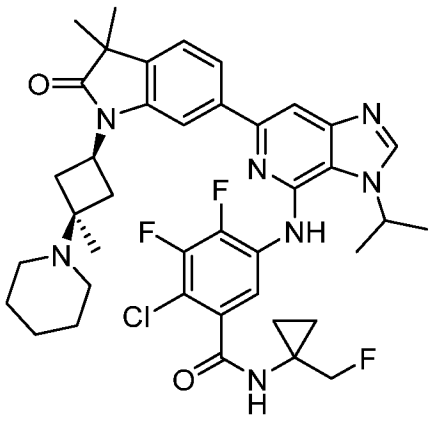
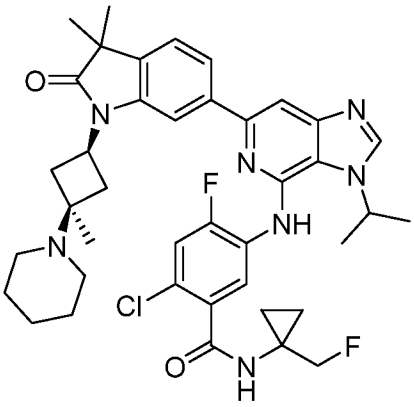
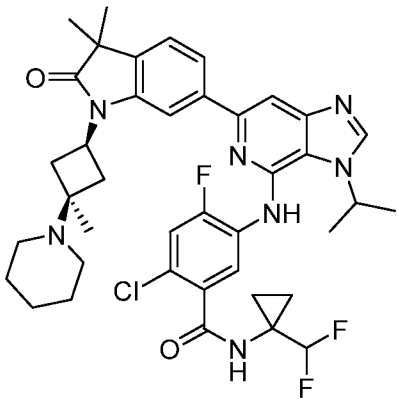
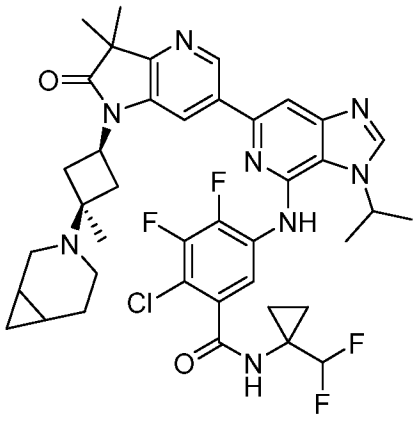

,

,

,

,

,

,

,

,

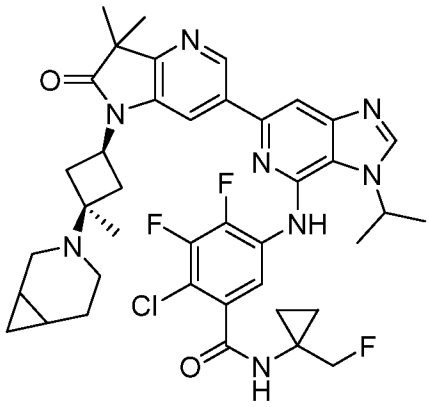
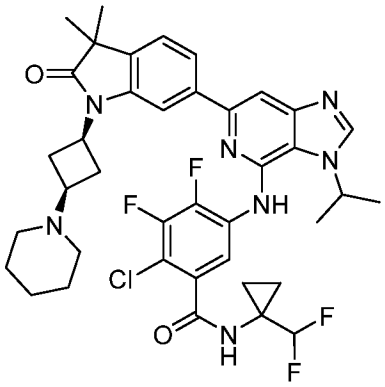
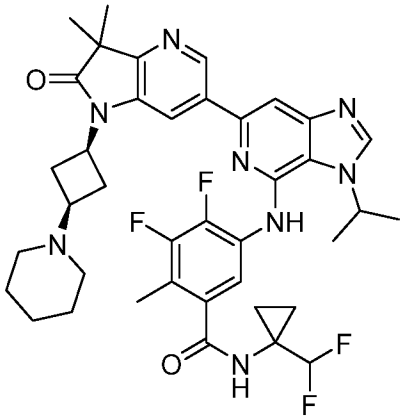
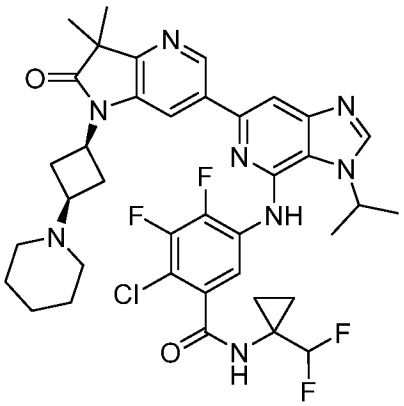
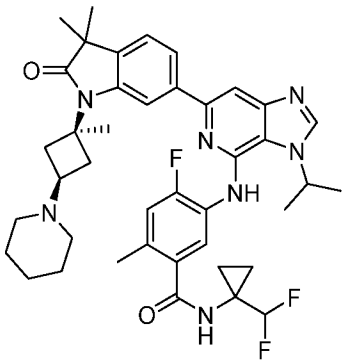
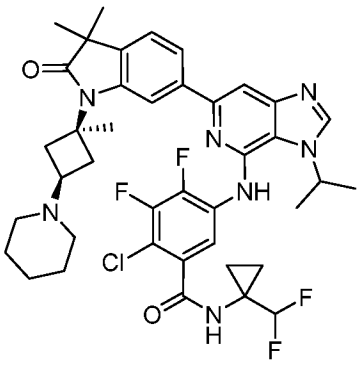
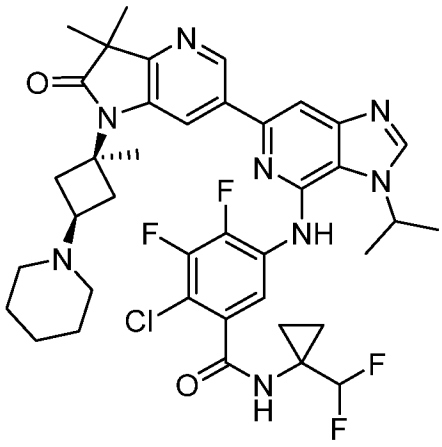

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

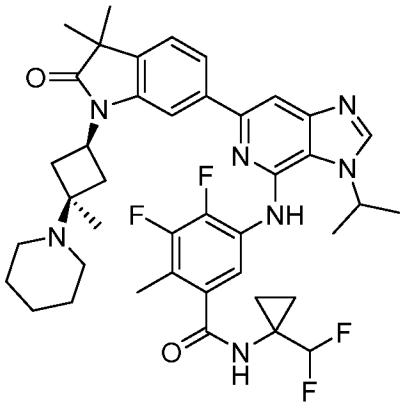

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

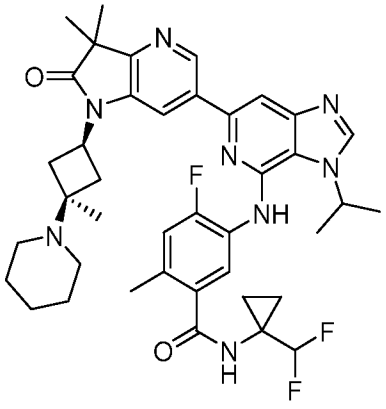

,

,

,

,

,

,

и его фармацевтически приемлемая соль.

120. Соединение формулы:



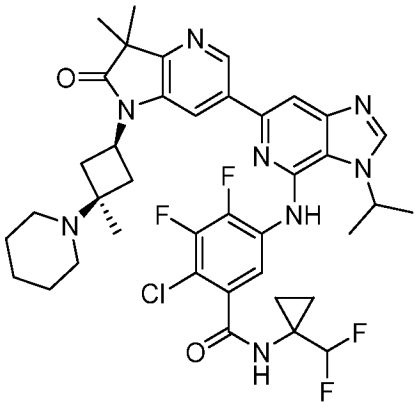
или его фармацевтически приемлемая соль.

121. Соединение формулы:



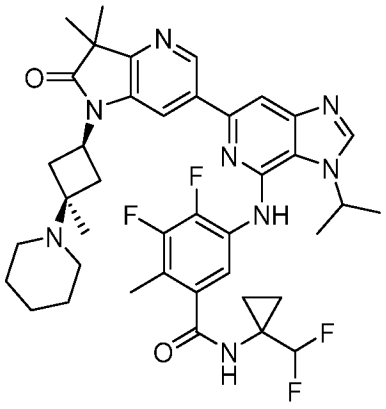
или его фармацевтически приемлемая соль.

122. Соединение формулы:



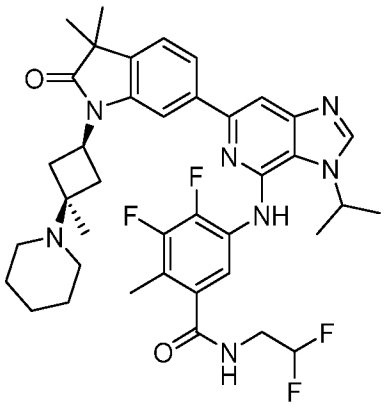
или его фармацевтически приемлемая соль.

123. Соединение формулы:



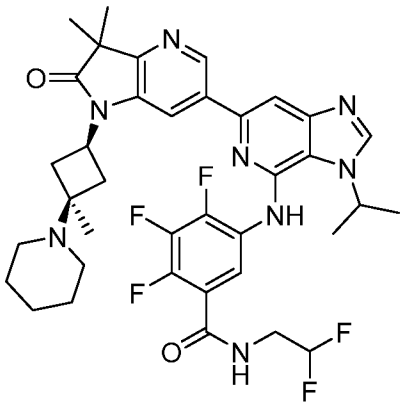
или его фармацевтически приемлемая соль.

124. Соединение формулы:



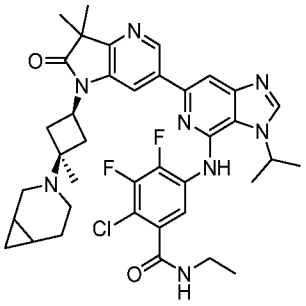
или его фармацевтически приемлемая соль.

125. Соединение формулы:



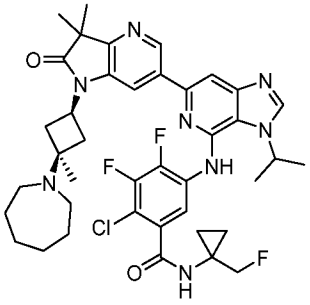
или его фармацевтически приемлемая соль.

126. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

127. Соединение формулы:



или его фармацевтически приемлемая соль.

128. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

129. Фармацевтическая композиция по п.128, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемую соль.

130. Фармацевтическая композиция по п. 129, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (АХХО), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона,

интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона альфа-2b, Реаферона-EC, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

131. Фармацевтическая композиция по п.129, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, эмтрицитабина и ламивудина, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

132. Фармацевтическая композиция по п.129, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: ниволумаба, ламбролизумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба или авелумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

133. Фармацевтическая композиция по п.129, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнина, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-

дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

134. Фармацевтическая композиция по п.129, отличающаяся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

135. Способ ингибирования активности гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

136. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с повышенной активностью гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

137. Способ увеличения активации Т-клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

138. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

139. Способ по п. 138, отличающийся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака легкого,

рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, переходно-клеточной карциномы и уротелиального рака.

140. Способ ингибирования роста или пролифирации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

141. Способ по любому из пп.135-140, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

142. Способ по п.141, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: агонистов индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOS), антител, блокирующих антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), ингибиторов PD1 и/или PD-L1, ингибиторов кластера дифференцировки 47 (CD47), агонистов OX40, агонистов GITR, агонистов CD27, агонистов CD28, агонистов CD40, агонистов CD137, агонистов Toll-подобного рецептора 8 (TLR8), ингибиторов Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3), ингибиторов гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), ингибиторов CEACAM1, ингибиторов иммунорецептора Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT), ингибиторов иммуноглобулин (Ig)-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибиторов анти-киллерных IgG-подобных рецепторов (KIR), агонистов STING, ингибиторов хемокинового C-X-C рецептора типа 4 (CXCR-4), ингибиторов B7-H3, ингибиторов CD73, ингибиторной РНК, слитых белков IL2/15/17, ингибиторов MKNK1/2, ингибиторов JAK и ингибиторов PI3K, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

143. Способ по п.141, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-

0980, вортманнина, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4 -дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

144. Способ по п.141, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

145. Способ лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

146. Способ по п.145, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

147. Способ по п.146, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лиганд рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита B (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную

мРНК, модуляторов коротких интерферирующих РНК (siRNA) и эндонуклеаз ddRNAi, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е ВГВ, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидных Х-рецепторов, антител к ВГВ, антагонистов хемокинов CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, агонистов рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

148. Способ по любому из пп. 146-147, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (АХХО), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона альфа-2b, Реаферона-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

149. Способ по любому из пп. 146-148, отличающийся тем, что указанные один или

более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из энтекавира, адефовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина или ламивудина, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

150. Способ по любому из пп. 146-149, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

151. Способ лечения или предотвращения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп.128-129.

152. Способ по п.151, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

153. Способ по п.152, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайтва интегразы ВИЧ, ингибиторов проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуннолических терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторов

протеин-дисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, ингибиторов вирусного инфекционного фактора HIV-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef HIV-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы H, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов протеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

154. Способ по любому из пп. 152-153, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации в капсиде, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

155. Способ по любому из пп. 152-154, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из

указанных соединений, или любые их комбинации.

156. Способ по любому из пп. 152-155, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

157. Способ по любому из пп. 152-156, отличающийся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила гемифумарата и тенофовира дизопроксила фумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

158. Способ по любому из пп.152-157, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина, или фармацевтически приемлемой соли каждого из них.

159. Способ по любому из пп.152-157, дополнительно включающий введение терапевтически эффективного количества эмтрицитабина или его фармацевтически приемлемой соли.

160. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

161. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе ингибирования активности гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом.

162. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способелечения заболевания или состояния, связанного с повышенной активностью гематопоэтической предшественницы киназы 1 (HPK1) у субъекта, нуждающегося в этом.

163. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе увеличения активации Т-клеток у субъекта, нуждающегося в этом.

164. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

165. Применение по п. 164, отличающееся тем, что указанный рак выбран из группы, состоящей из рака мочевого пузыря, рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, плоскоклеточного рака головы и шеи, лимфомы Ходжкина, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака легкого, рака яичника, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, почечно-клеточного рака, мелкоклеточного рака легкого, переходно-клеточной карциномы и уротелиального рака.

166. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе ингибирования роста или пролиферации раковых клеток у субъекта, нуждающегося в этом.

167. Применение любому из пп.161-166, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

168. Применение по п.167, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: агонистов индуцируемого костимулятора Т-клеток (ICOS), антител, блокирующих антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), ингибиторов PD1 и/или PD-L1, ингибиторов кластера дифференцировки 47 (CD47), агонистов OX40, агонистов GITR, агонистов CD27, агонистов CD28, агонистов CD40, агонистов CD137, агонистов Toll-подобного рецептора 8 (TLR8), ингибиторов Т-клеточного иммуноглобулина и муцинового домена-3 (TIM-3), ингибиторов гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3), ингибиторов CEACAM1, ингибиторов иммунорецептора Т-клеток с доменами Ig и ITIM (TIGIT), ингибиторов иммуноглобулин (Ig)-содержащего супрессора Т-клеточной активации (VISTA), ингибиторов анти-киллерных IgG-подобных рецепторов (KIR), агонистов STING, ингибиторов хемокинового C-X-C рецептора типа 4 (CXCR-4), ингибиторов B7-H3, ингибиторов CD73, ингибиторной РНК, слитых белков IL2/15/17, ингибиторов MKNK1/2,

ингибиторов JAK и ингибиторов PI3K, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

169. Применение по п.167, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: ритуксана, доксорубицина, гемцитабина, ниволумаба, пембролизумаба, пидилизумаба, PDR001, TSR-001, атезолизумаба, дурвалумаба, авелумаба, пидилизумаба, TSR-042, BMS-986016, руксолитиниба, N-(цианометил)-4-[2-(4-морфолиноанилино)пиримидин-4-ил]бензамида, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235 и GDC-0980, вортманнина, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, бупарлисиба, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)пропил)-5-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил)амино)этил)-6-фтор-3-фенилхиназолин-4(3H)-она, (S)-2-(1-((9H-пурин-6-ил) амино)этил)-3-(2,6-дифторфенил)хиназолин-4(3H)-она, (S)-4-амино-6-((1-(5-хлор-4-оксо-3-фенил-3,4-дигидрохиназолин-2-ил)этил)амино)пиримидин-5-карбонитрила и ипилимумаба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

170. Применение по п.167, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: иделализиба, тирабрутиниба, момелотиниба и энтосплетиниба, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

171. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения инфекции вируса гепатита B (ВГВ) у субъекта, нуждающегося в этом.

172. Применение п.171, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

173. Применение по п.172, отличающееся тем, что указанные один или более

дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из комбинированных препаратов против ВГВ, вакцин против ВГВ, ингибиторов ДНК-полимеразы ВГВ, иммуномодуляторов, модуляторов Toll-подобных рецепторов (TLR), лиганд рецепторов интерферона альфа, ингибиторов гиалуронидазы, ингибиторов поверхностного антигена гепатита В (HBsAg), ингибиторов цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка 4 (ipi4), ингибиторов циклофилина, ингибиторов проникновения вируса ВГВ, антисмыслового олигонуклеотида, нацеленного на вирусную мРНК, модуляторов коротких интерферирующих РНК (siRNA) и эндонуклеаз ddRNAi, ингибиторов рибонуклеотидредуктазы, ингибиторов антигена Е ВГВ, ингибиторов ковалентно замкнутой кольцевой ДНК (cccDNA), агонистов фарнезоидных Х-рецепторов, антител к ВГВ, антагонистов хемокинов CCR2, агонистов тимозина, цитокинов, модуляторов нуклеопротеинов, стимуляторов индуцируемого ретиноевой кислотой гена 1, стимуляторов NOD2, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), ингибиторов пути индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), ингибиторов PD-1, ингибиторов PD-L1, агонистов рекомбинантного тимозина альфа-1, ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK), ингибиторов KDM, ингибиторов репликации ВГВ, ингибиторов аргиназы и других лекарственных средств для лечения ВГВ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

174. Применение по любому из пп. 172-173, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: адефовира (Hepsera®), тенофовир дизопроксил фумарат + эмтрицитабин (TRUVADA®), тенофовира дизопроксила фумарата (Viread®), энтекавира (Baraclude®), ламивудина (Epivir-HBV®), тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина (Tyzeka®), Клевудина®, эмтрицитабина (Emtriva®), пэгинтерферона альфа-2b (PEG-Интрон®), Мультиферона®, интерферона альфа 1b (Hapgen®), интерферона альфа-2b (Интрон А®), пегилированного интерферона альфа-2a (Pegasys®), интерферона альфа-n1 (Humoferon®), рибавирина, интерферона бета-1a (Avonex®), Bioferon, Ингарона, Inmutag (Inferon), Альгерона, Роферона-А, Олиготида, Zutectra, Shaferon, интерферона альфа-2b (АХХО), Альфаферона, интерферона альфа-2b, Ферона, интерферона-альфа 2 (CJ), BEVAC, Laferonum, VIPEG, Blauferon-B, Blauferon-A, Интермакс Alpha, Реальдирона, Lanstion, Pegaferon, PDferon-B, альфаинтерферона 2b, Кальферона, Pegnano, Feronsure, PegiHep, Optipeg A, Realfa 2B, Reliferon, пэгинтерферона

альфа-2b, Реаферона-ЕС, Proquiferon, Uniferon, Urifron, интерферона альфа-2b, Anterferon, Shanferon, MOR-22, интерлейкина-2 (IL-2), рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 (Shenzhen Neptunus), Layfferon, Ka Shu Ning, Shang Sheng Lei Tai, Intefen, Sinogen, Fukangtai, Alloferon и целмолейкина; или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

175. Применение по любому из пп. 172-174, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из энтекавира, адефовира, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата, телбивудина или ламивудина, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

176. Применение любому из пп. 172-175, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

177. Соединение по любому из пп. 1-123 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения или предотвращения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) у субъекта, нуждающегося в этом.

178. Применение п.177, дополнительно включающее введение терапевтически эффективного количества одного или более дополнительных терапевтических агентов или их фармацевтически приемлемой соли.

179. Применение по п.178, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из: комбинированных препаратов для лечения ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ненуклеозидных или ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайтва интегразы ВИЧ, ингибиторов

проникновения ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов, обращающих латентность, соединений, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммуннолических терапий, ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков, ингибиторов матричного белка p17 ВИЧ, антагонистов IL-13, модуляторов пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы A, ингибиторов протеин-дисульфид-изомеразы, антагонистов рецептора комплемента C5a, ингибиторов ДНК-метилтрансферазы, модуляторов гена vif ВИЧ, ингибиторов вирусного инфекционного фактора HIV-1, ингибиторов TAT-белка, модуляторов Nef HIV-1, модуляторов тирозинкиназы Hck, ингибиторов киназы смешанного происхождения 3 (MLK-3), ингибиторов сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторов белка Rev, антагонистов интегрина, ингибиторов нуклеопротеинов, модуляторов фактора сплайсинга, модуляторов белка 1, содержащего домен COMM, ингибиторов ВИЧ-рибонуклеазы H, модуляторов ретроциклина, ингибиторов CDK-9, ингибиторов дендритного ICAM-3 захватывающего неинтегрина 1, ингибиторов белка GAG ВИЧ, ингибиторов белка POL ВИЧ, модуляторов фактора комплемента H, ингибиторов убихитинлигазы, ингибиторов деоксицитидинкиназы, ингибиторов циклин-зависимой киназы, стимуляторов протеин-конвертазы-PC9, ингибиторов АТФ-зависимой РНК-геликазы DDX3X, комплексных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, фармакокинетических усилителей, генной терапии ВИЧ, вакцин ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

180. Применение по любому из пп. 178-179, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из соединений, ингибирующих протеазу ВИЧ, ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов gp41, ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов CCR5, ингибиторов полимеризации в капсиде, фармакокинетических усилителей и других лекарственных средств для лечения ВИЧ, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

181. Применение по любому из пп. 178-180, отличающееся тем, что указанные один или

более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

182. Применение по любому из пп. 178-181, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира, тенофовира алафенамида, тенофовира алафенамида фумарата и тенофовира алафенамида гемифумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.

183. Применение любому из пп. 178-182, отличающееся тем, что указанные один или более дополнительных терапевтических агентов выбраны из группы, состоящей из 4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозина, биктегравира или его фармацевтически приемлемой соли, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила гемифумарата и тенофовира дизопроксила фумарата, или представляют собой фармацевтически приемлемую соль любого из указанных соединений, или любые их комбинации.