

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040632**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2022.07.08**

(51) Int. Cl. *A61K 31/423* (2006.01)  
*C07D 263/58* (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201992299**

(22) Дата подачи заявки  
**2018.04.04**

(54) **СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ ASK1, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/482,085**

(32) **2017.04.05**

(33) **US**

(43) **2020.03.26**

(86) **PCT/US2018/026134**

(87) **WO 2018/187506 2018.10.11**

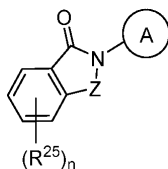
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**СИЛ РОК ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.  
(US)**

(72) Изобретатель:  
**Браун Сэмюэл Дэвид (US)**

(74) Представитель:  
**Строкова О.В., Лыу Т.Н., Глухарёва  
А.О., Угрюмов В.М., Христофоров  
А.А., Гизатуллина Е.М., Гизатуллин  
Ш.Ф., Костюшенкова М.Ю., Лебедев  
В.В., Парамонова К.В. (RU)**

(56) US-A1-20130150408  
US-A1-20140329850  
WO-A1-2016049069  
US-A1-20160067251

(57) В изобретении описаны соединения формулы III, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, фармацевтически композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений для лечения неалкогольного стеатогепатита.

**B1****040632****040632****B1**

### Ссылка

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет перед предварительной заявкой с № 62/482085, поданной 5 апреля 2017 г., которая включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

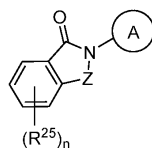
Неалкогольный стеатогепатит (NASH) представляет собой крайнюю форму неалкогольной жировой болезни печени (NAFLD), патологического состояния, напоминающего алкогольное поражение печени, ассоциированное с ожирением и метаболическим синдромом, а не со злоупотреблением алкоголем. При NAFLD триглицериды накапливаются в гепатоцитах вследствие изменений в синтезе, хранении, перемещении или процессах выведения липидов, вызывающих стеатоз. В то время как стеатоз сам по себе в типичном случае не оказывает значительных последствий, связанных с риском, в подгруппе пациентов с NAFLD стеатоз прогрессирует в том числе до воспаления (гепатита), некроза и фиброза, патологического состояния, известного как NASH. Указанные пациенты с NASH имели значительно повышенные риски как гепатоцеллюлярной карциномы (HCC, вплоть до 7,6% суммарного риска в одном исследовании), так и цирроза (вплоть до 25% суммарного риска), в конечном итоге приводя к печеночной недостаточности или смерти.

Проводимые в настоящее время популяционные исследования указывают на то, что по меньшей мере 25% популяции США имеют NAFLD и у приблизительно 25% пациентов с NAFLD в итоге развивается NASH, делая указанные патологические состояния значительным эпидемиологическим фактором, влияющим на недостаточность органов и рак. Поскольку указанные состояния ассоциированы с ожирением и метаболическим заболеванием, их распространенность, вероятно, в будущем будет повышаться.

### Краткое описание настоящего изобретения

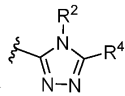
Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описаны соединения или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые ингибируют ASK1.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении описаны соединения формулы III или их фармацевтически приемлемая соль или сольват



III;

где  $\textcircled{A}$  представляет собой ;



$R^1$  представляет собой ;

Z представляет собой O, S, C(=O), N( $R^8$ ) или C( $R^9$ )<sub>2</sub>;

$R^2$  представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

или  $R^4$  и  $R^2$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S;

где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый  $R^{25}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, -C<sub>3-8</sub>-

циклоалкилфенила и  $C_{2-9}$ гетероцикла, где  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикл,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероарил,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил,  $-C_3$ - $C_8$ -циклоалкилфенил и  $C_{2-9}$ гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O$ - $C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ; или два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{2-9}$ гетероцикл или  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O$ - $C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла, где  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O$ - $C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

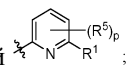
каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; или два  $R^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла;

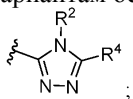
каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила;

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

$p$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

где каждый  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил независимо содержит 0-3 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в кольце.

Согласно некоторым вариантам осуществления (A) представляет собой  ;

$R^1$  представляет собой  ;

$Z$  представляет собой O, S,  $C(=O)$ ,  $N(R^8)$  или  $C(R^9)_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

или  $R^4$  и  $R^2$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(=O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-NHS(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^6)_2$ ,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-OC(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)R^7$ ,  $-NR^6C(=O)OR^6$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла; или два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; или два  $R^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила;

$n$  представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4 и

$p$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

где каждый  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил независимо содержит 0-3 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в кольце.

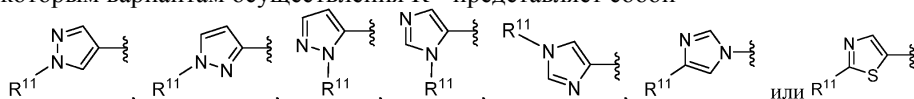
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $(R^{12})_m$ , где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

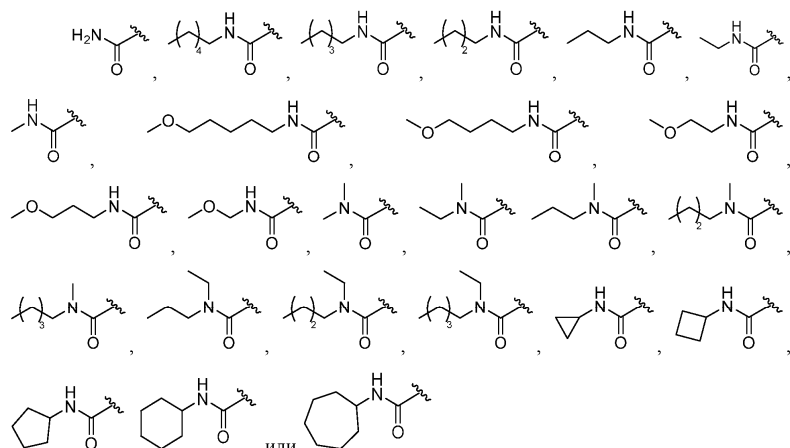
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиримидина, пиазина и пиридазина; где пиримидин, пиазин и пиридазин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила, пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

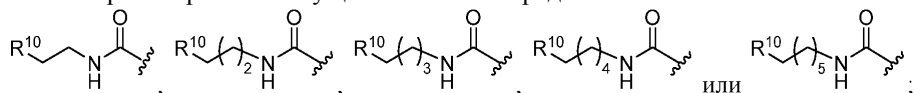
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-О- $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_{1-6}$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



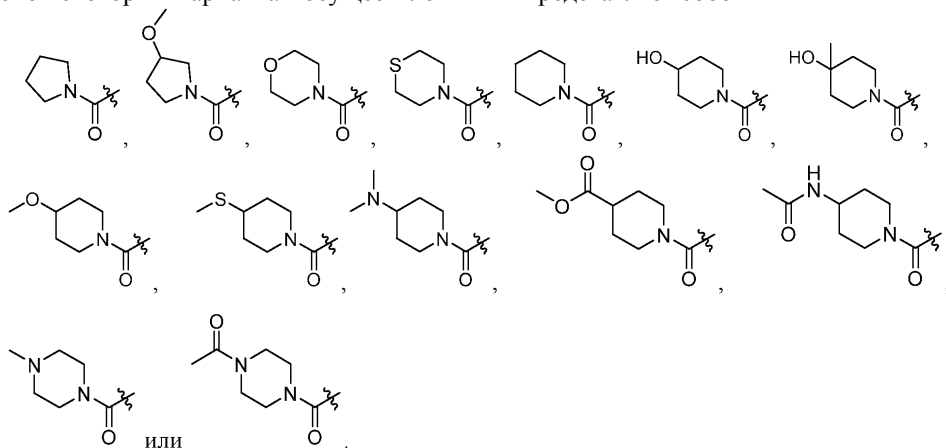
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{2-9}$ гетероцикл или  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ .

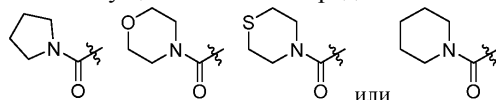
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила.

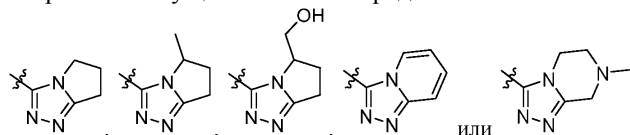
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-OR^6$  и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ алкила,  $-C_1-C_6$ алкил- $O-C_1-C_6$ алкила и  $-C_1-C_6$ алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

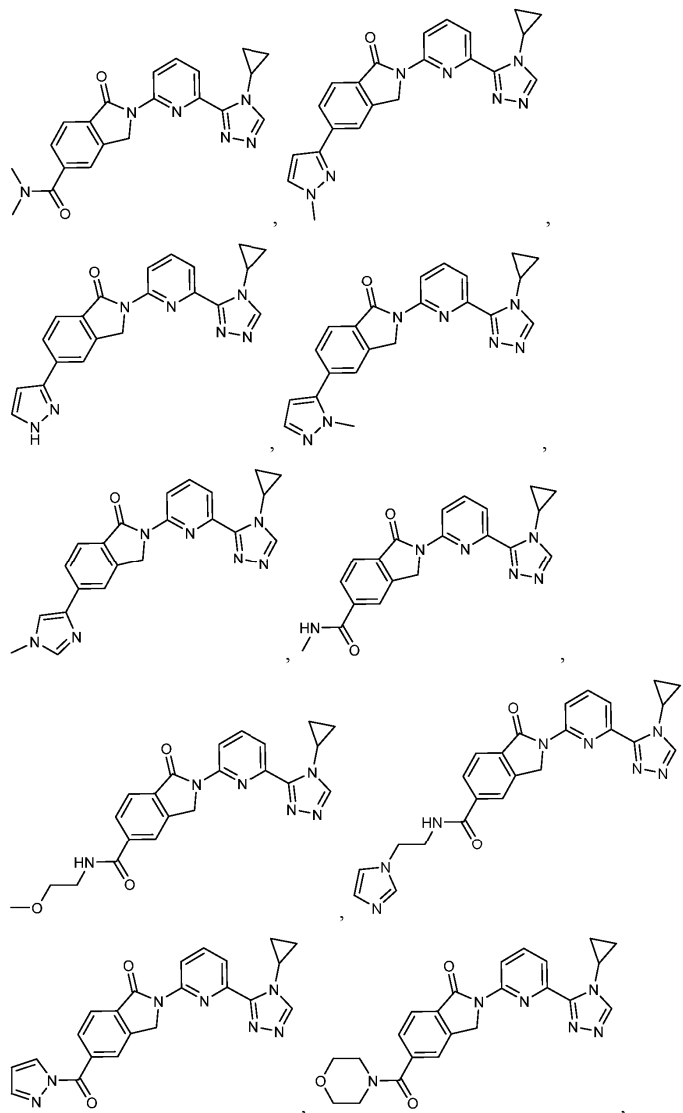
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

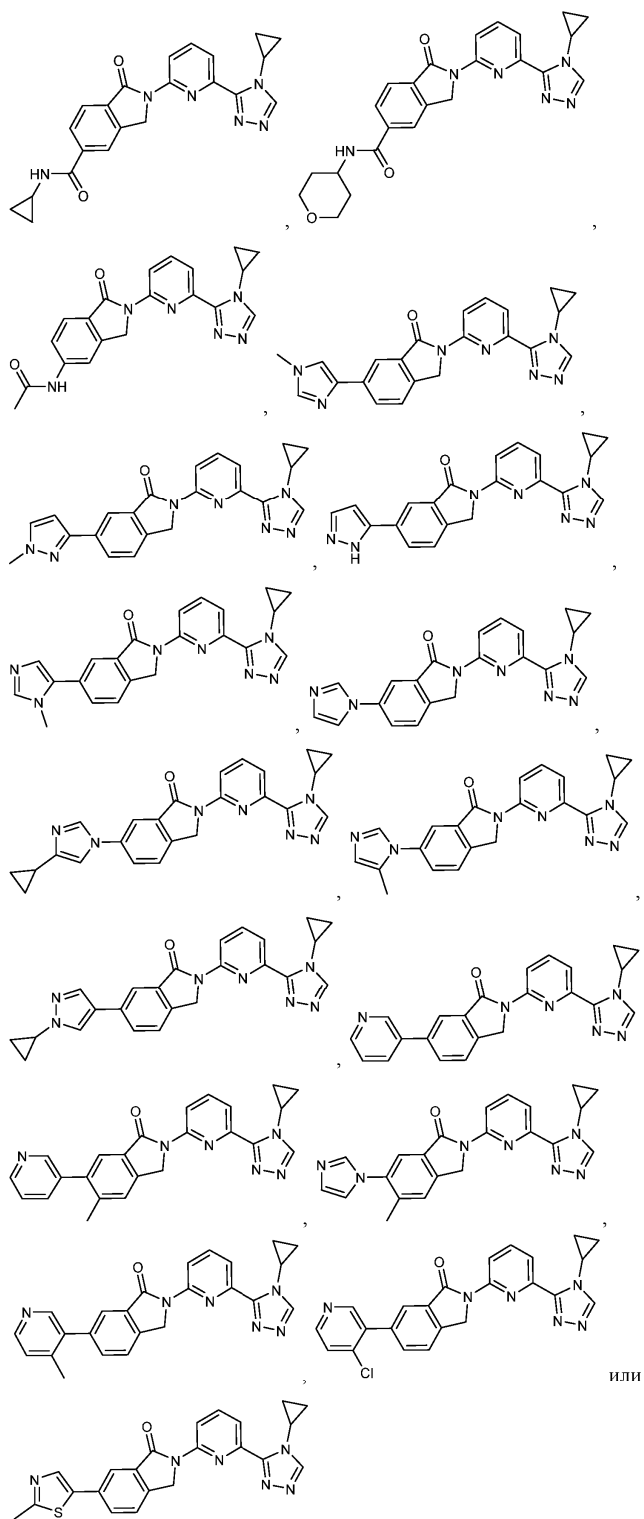


Согласно некоторым вариантам осуществления  $p$  представляет собой 0.

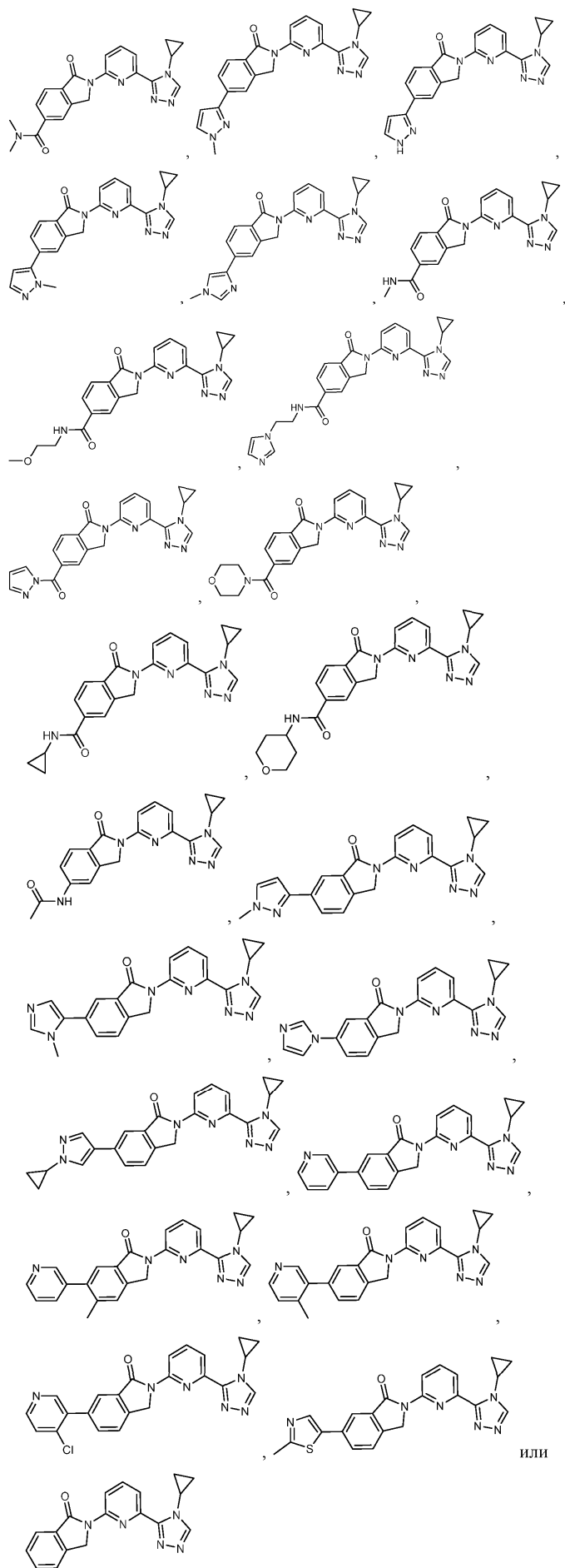
Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^9$  представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур:



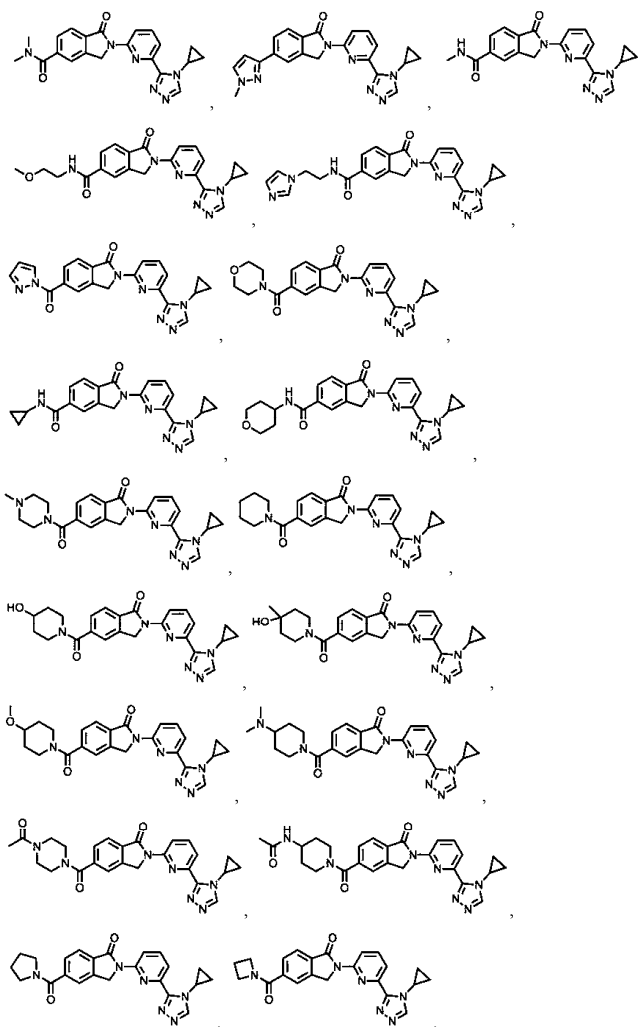


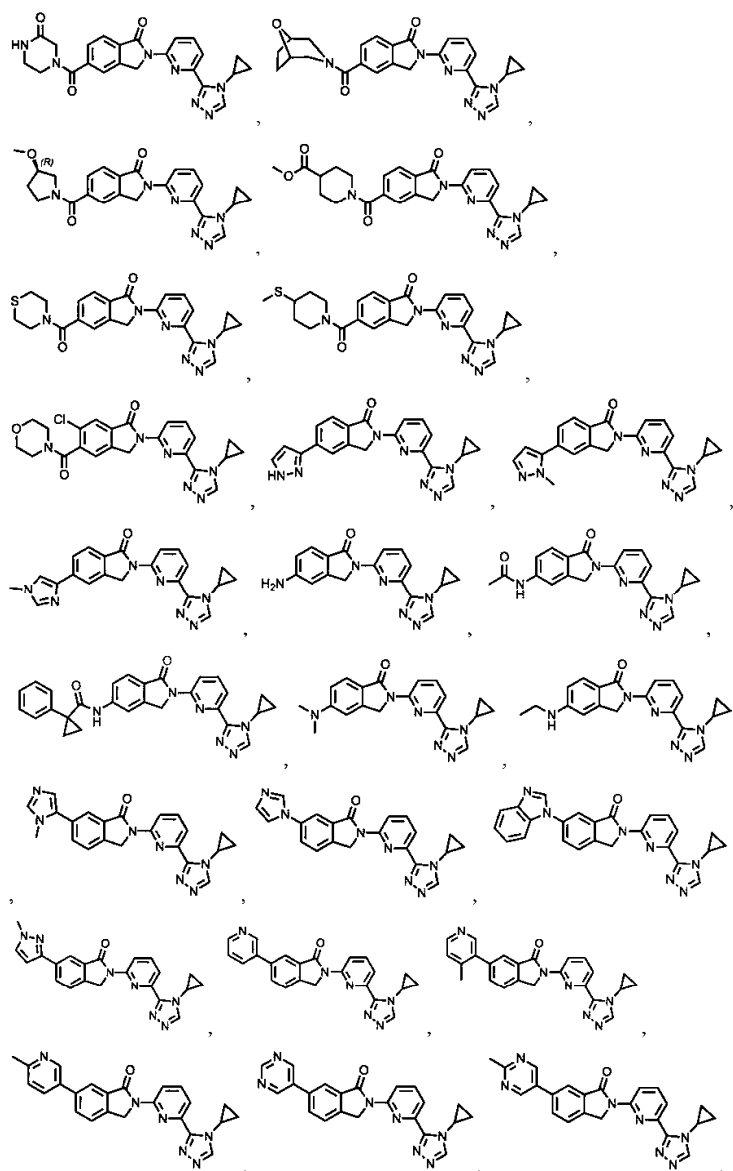
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур:

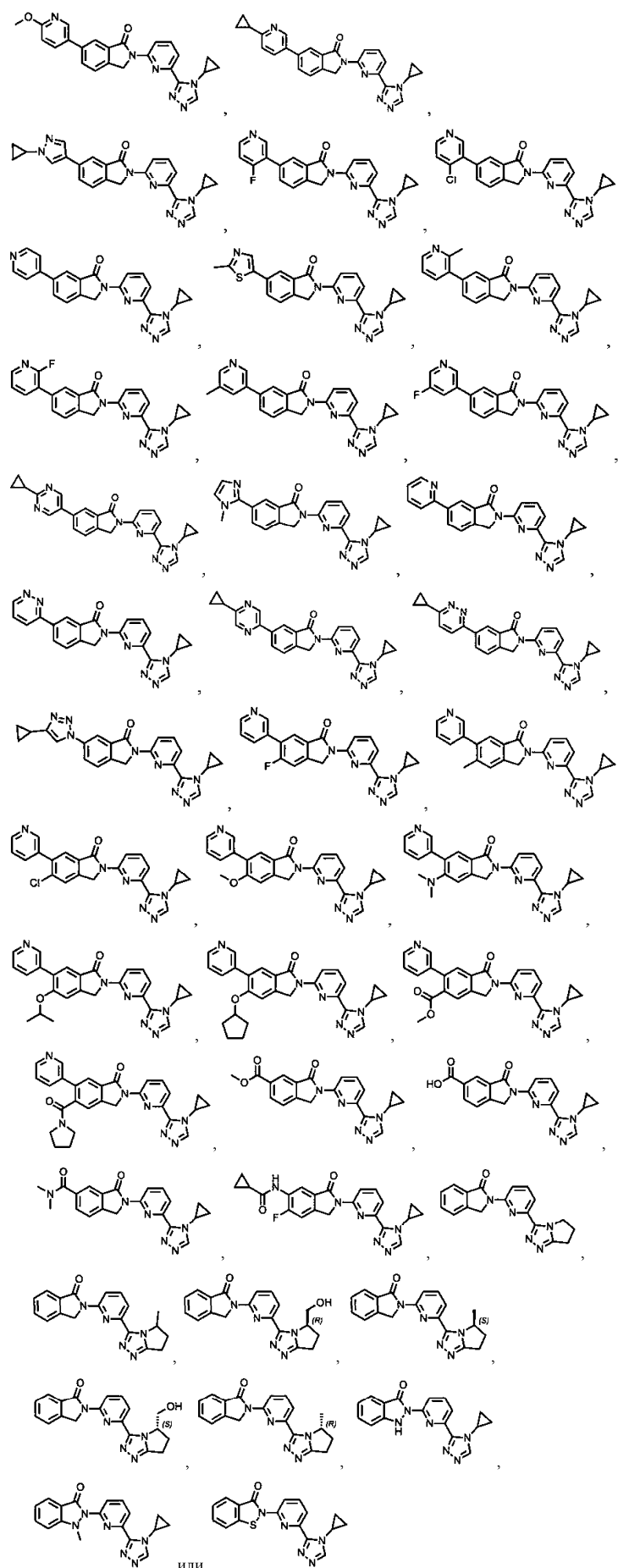




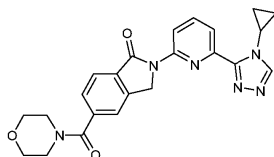
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение характеризуется одной из следующих структур:



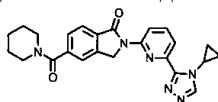




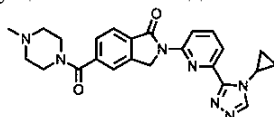
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



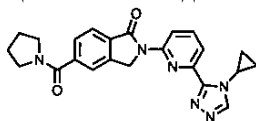
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



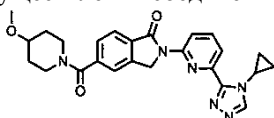
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой



Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны способы лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Другие объекты, признаки и преимущества соединений, способы и композиции, описанные в настоящем изобретении, будут очевидны из следующего подробного описания. Тем не менее, следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры при обозначении конкретных вариантов осуществления представлены только в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего раскрытия будут очевидны специалистам настоящей области техники из этого подробного описания.

#### Краткое описание чертежей

Новые характеристики настоящего изобретения изложены с характерными свойствами в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание характеристик и преимуществ настоящего изобретения будет получено посредством ссылки на следующее подробное описание, в котором изложены иллюстративные варианты осуществления, в которых используются принципы настоящего изобретения, а также прилагаемый чертеж.

На чертеже показан график, на котором сравнивается ингибирование калиевого канала hERG между соединением 2 и соединением 27, описанными в данном документе (соед. 2 и соед. 27 соответственно), ингибитором ASK1 GS-4997 и положительным контролем амитриптилином.

#### Подробное раскрытие настоящего изобретения

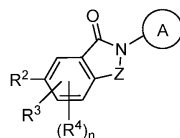
ASK1 представляет собой проксимальный по отношению к мембране MAP3K (киназа киназы MAP-киназы), расположенные выше путей, которые играют важные функции в клеточном ответе на средовые стрессы (например, пути c-Jun и p38, которые, как известно, являются восприимчивыми к УФ- и окислительному повреждению), и является перспективной терапевтической мишенью NASH. Положительный регулятор митохондриального апоптоза ASK1 в значительной степени регулируется и активируется разнообразными сигналами клеточного повреждения, такими как действующие на рецепторы воспалительные цитокины (например, TNFα и LPS), кальциевые и внутриклеточные γ-рецепторы (например, редокс-рецептор тиоредоксин и восприимчивый к стрессу ER IRE1).

Согласующийся со своей функцией в качестве эффектора стрессовых сигналов ASK1 был показан в качестве важного медиатора патологического индуцированного стрессом ремоделирования ткани печени. В мышинной модели неалкогольного повреждения печени ASK1-нулевые мыши характеризуются устойчивостью к индуцированному диетой стеатогепатиту и последующему фиброзу. Данные, полученные с участием человека, согласуются с его ролью в направлении ответов в отношении индуцированного диетой повреждения печени; ингибиторы ASK1 (например, малая молекула селонсертиб/GS-4997 в кли-

ническом исследовании NCT02466516) недавно показали применимость в исследованиях фазы II против неалкогольного стеатогепатита (NASH) у пораженных пациентов, а пациенты с NASH демонстрируют повышение активности ASK1 в отдельных молекулярных анализах.

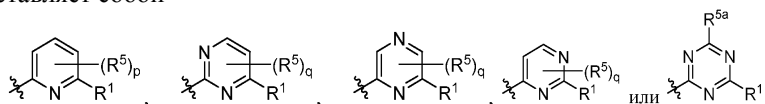
Помимо его видимой роли в NASH, в недавних исследованиях были получены доказательства того, что ASK1 может быть определяющим в заболеваниях индуцированного стрессом ремоделирования ткани в целом. Целенаправленно воздействующая на сердечную мышцу делеция ASK1 приводит к повышению устойчивости к индуцированному ишемией, ангиотензином II и давлением патологическим ремоделированием ткани. Кроме того, универсальная экспрессия молекулы в комбинации с ее центральным положением, расположенным выше индуцированных стрессом сигнальных каскадов, предполагает, что ингибиторы указанной молекулы могут широко использоваться для смягчения заболеваний дисфункционального заживления тканей и фиброза.

Согласно одному аспекту в настоящем описании представлены соединения структуры формулы I или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:



I;

где  представляет собой



Z представляет собой O, S, C(=O), N(R<sup>8</sup>) или C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup>, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, -OH, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> оба не представляют собой водород;

каждый R<sup>4</sup> и каждый R<sup>5</sup>, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из галогена, -CN и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла; или два R<sup>6</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла или C<sub>2-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила; или два R<sup>13</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила;

p представляет собой 0, 1 или 2;

r представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

q представляет собой 0, 1 или 2.

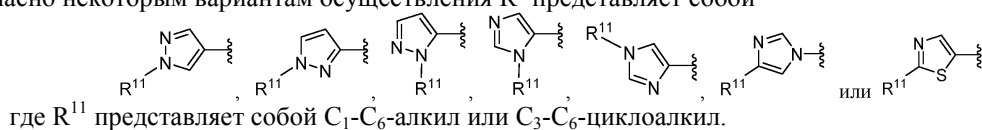
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>гетероцикла и C<sub>1-9</sub>гетероарила; где C<sub>2-9</sub>гетероцикл и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>гетероцикла и C<sub>1-9</sub>гетероарила; где C<sub>2-9</sub>гетероцикл и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила. Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой



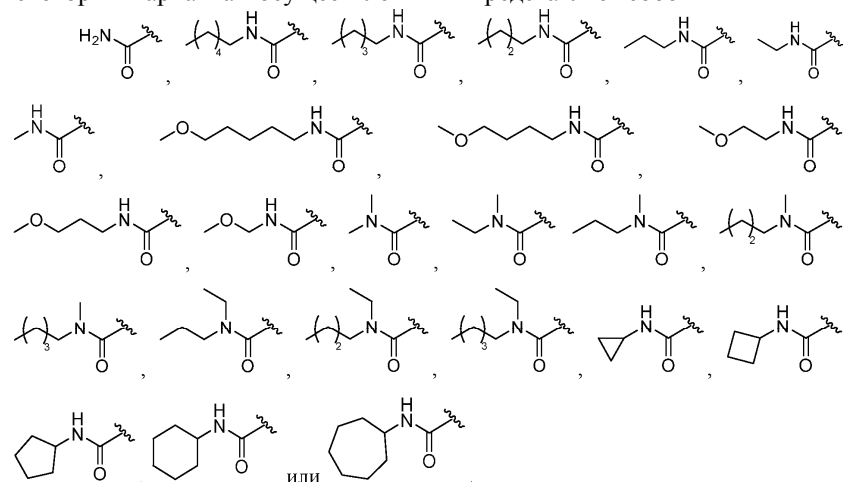
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой 

где R<sup>12</sup> представляет собой галоген, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил; и m представляет собой 1 или 2.

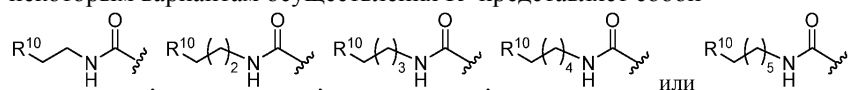
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub> и каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-О-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1-9}$ -гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ -гетероарилциклоалкила; где  $C_{3-8}$ -циклоалкил,  $C_{2-9}$ -гетероцикл,  $C_{6-10}$ -арил,  $C_{1-9}$ -гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ -гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-ОН,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1-9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

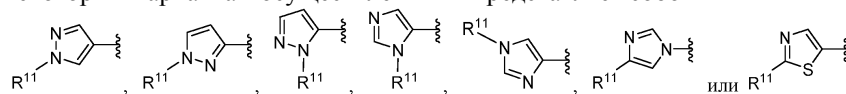
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ -гетероцикла и  $C_{1-9}$ -гетероарила; где  $C_{2-9}$ -гетероцикл и  $C_{1-9}$ -гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-ОН,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1-9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ -гетероцикла и  $C_{1-9}$ -гетероарила; где  $C_{2-9}$ -гетероцикл и  $C_{1-9}$ -гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-ОН,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1-9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-ОН,  $C_{1-6}$ -галогеналкила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила,  $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1-9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ -алкила и  $C_{3-8}$ -циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



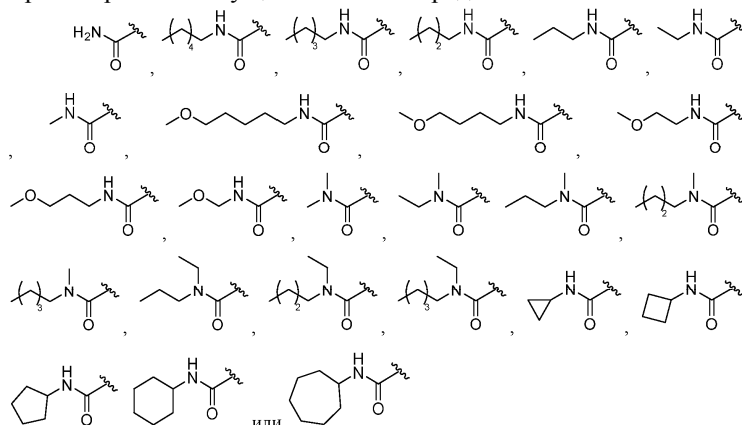
где  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $(R^{12})_m$ , где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

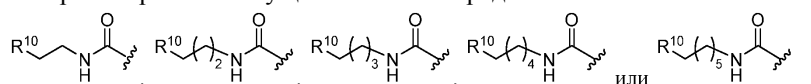
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил-О- $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ -гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OR^6$  и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил-О- $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ -гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3,8}$ -циклоалкила,  $C_{2,9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1,9}$ -гетероарила и конденсированного  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкила; где  $C_{1,6}$ -алкил,  $C_{2,6}$ -алкенил,  $C_{2,6}$ -алкинил,  $C_{3,8}$ -циклоалкил,  $C_{2,9}$ -гетероцикл,  $C_{6-10}$ -арил,  $C_{1,9}$ -гетероарил и конденсированный  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1,6}$ -алкила,  $-C_{1,6}$ -алкил-ОН,  $C_{1,6}$ -галогеналкила,  $C_{3,8}$ -циклоалкила,  $C_{2,9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1,9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

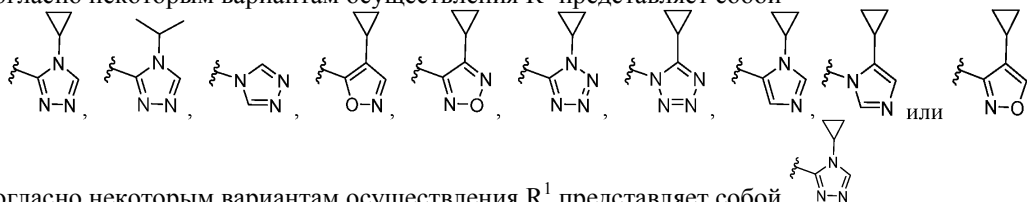
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1,9}$ -гетероарила и конденсированного  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкила; где  $C_{1,9}$ -гетероарил и конденсированный  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1,6}$ -алкила,  $-C_{1,6}$ -алкил-ОН,  $C_{1,6}$ -галогеналкила,  $C_{3,8}$ -циклоалкила,  $C_{2,9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1,9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1,9}$ -гетероарила и конденсированного  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкила; где  $C_{1,9}$ -гетероарил и конденсированный  $C_{5,9}$ -гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1,6}$ -алкила,  $-C_{1,6}$ -алкил-ОН,  $C_{1,6}$ -галогеналкила,  $C_{3,8}$ -циклоалкила,  $C_{2,9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1,9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из триазола, имидазола, оксазола, изоксазола, оксадиазола и тетразола; где триазол, имидазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол и тетразол необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1,6}$ -алкила,  $-C_{1,6}$ -алкил-ОН,  $C_{1,6}$ -галогеналкила,  $C_{3,8}$ -циклоалкила,  $C_{2,9}$ -гетероцикла,  $C_{6-10}$ -арила,  $C_{1,9}$ -гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

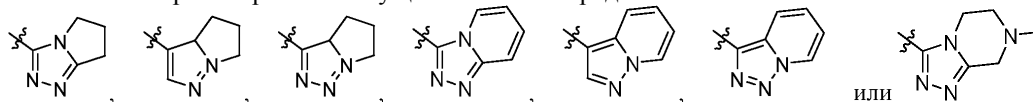
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из триазола, имидазола, оксазола, изоксазола, оксадиазола и тетразола; где триазол, имидазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол и тетразол необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1,6}$ -алкила и  $C_{3,8}$ -циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

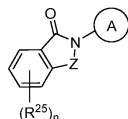


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

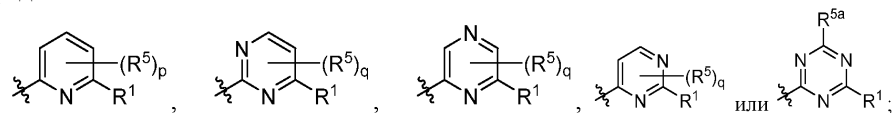


Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны соединения формулы II или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:



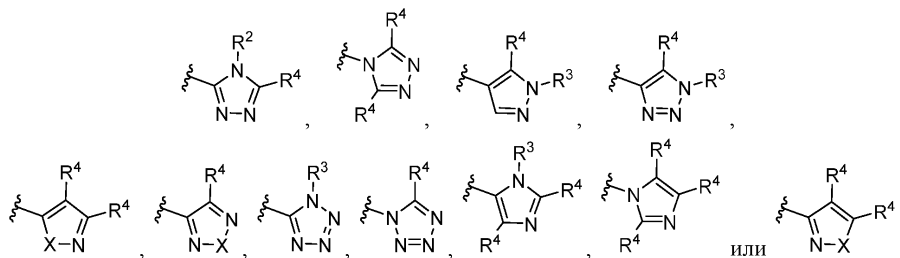
II;

где  $\textcircled{A}$  представляет собой



$R^1$  представляет собой





Z представляет собой O, S, C(=O), N(R<sup>8</sup>) или C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

X представляет собой O или S;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

или один R<sup>4</sup> и другой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>25</sup> выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-О-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла; или два R<sup>6</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла или C<sub>2-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила; или два R<sup>13</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла;

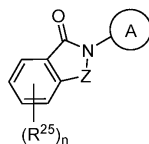
каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

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

p представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

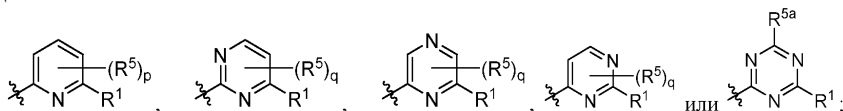
q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны соединения формулы III или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:

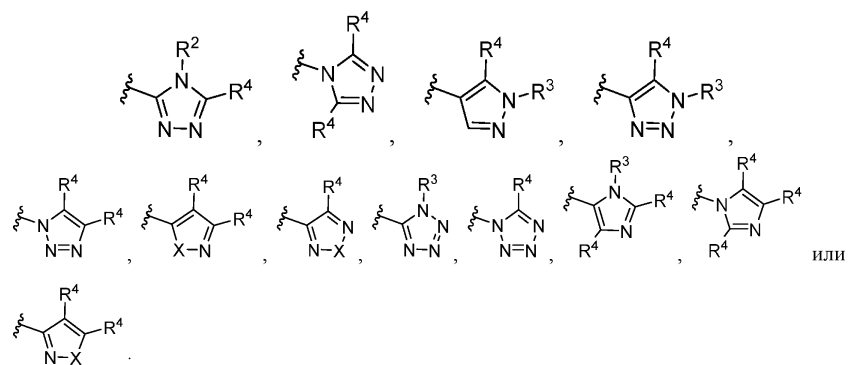


III;

где  представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой



Z представляет собой O, S, C(=O), N(R<sup>8</sup>) или C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

X представляет собой O или S;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

каждый R<sup>4</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

или один R<sup>4</sup> и другой R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> или R<sup>4</sup>, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый R<sup>5</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>25</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-OH, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, -C<sub>3-8</sub>циклоалкилфенила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла, где C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикл, -C<sub>1-6</sub>алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, -C<sub>3-8</sub>циклоалкилфенил и C<sub>2-9</sub>гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup> и -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>; или два R<sup>6</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла или C<sub>2-9</sub>гетероарила, где C<sub>2-9</sub>гетероцикл или C<sub>2-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup> и -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла, где C<sub>3-8</sub>циклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup> и -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup>;

каждый R<sup>8</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила; или два R<sup>13</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>циклоалкила;

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

r представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>25</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила;

где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

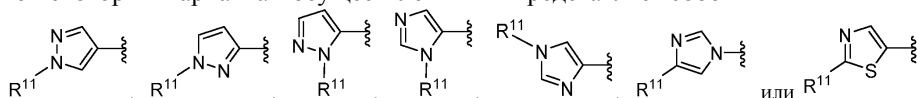
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $(R^{12})_m$ , где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиримидина, пиазина и пиридазина; где пиримидин, пиазин и пиридазин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила, пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила и незамещенного пиридина.

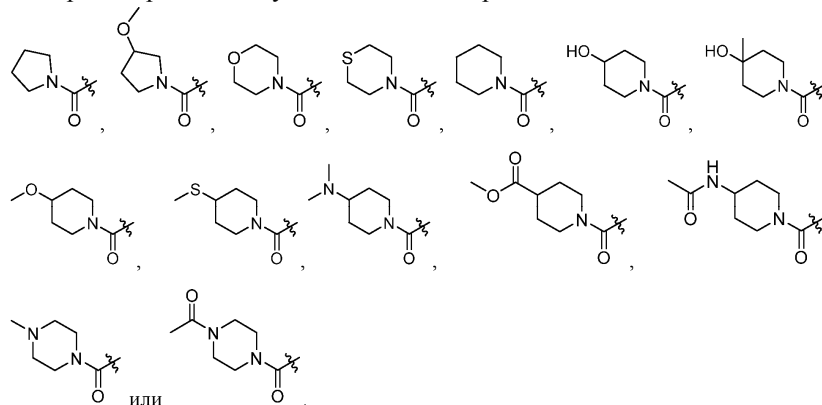
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $O$ - $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой

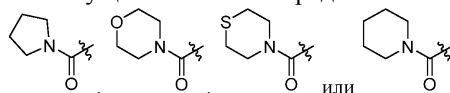
$$\begin{array}{ccccc} \text{R}^{10} & \text{R}^{10} & \text{R}^{10} & \text{R}^{10} & \text{R}^{10} \\ | & | & | & | & | \\ \text{CH}_2 & \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{---} & \text{---}(\text{CH}_2)_3\text{---} & \text{---}(\text{CH}_2)_4\text{---} & \text{---}(\text{CH}_2)_5\text{---} \\ | & | & | & | & | \\ \text{NH} & \text{NH} & \text{NH} & \text{NH} & \text{NH} \\ | & | & | & | & | \\ \text{C=O} & \text{C=O} & \text{C=O} & \text{C=O} & \text{C=O} \\ | & | & | & | & | \\ \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} & \text{---} \end{array}$$

или

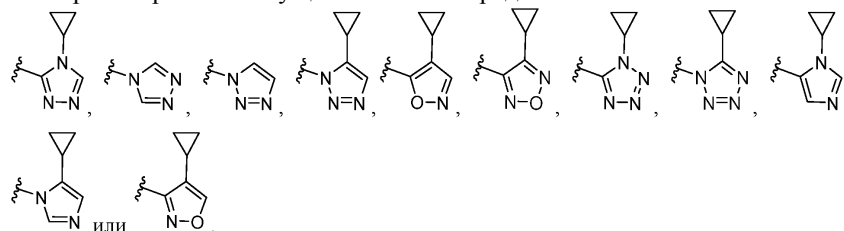
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>25</sup> представляет собой



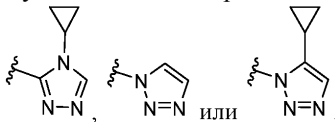
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>25</sup> представляет собой



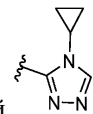
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



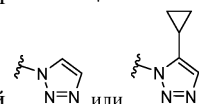
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



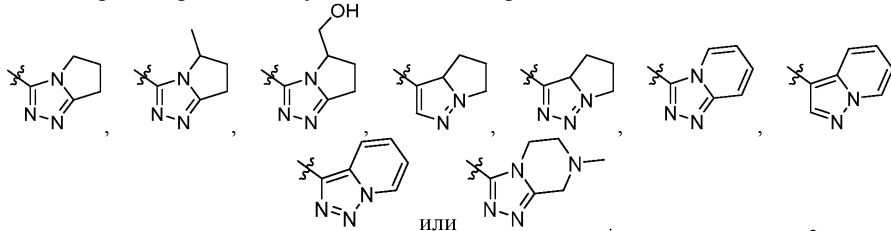
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>1</sup> представляет собой



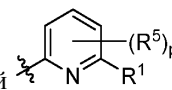
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

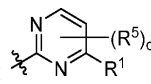


Согласно некоторым вариантам осуществления  представляет собой

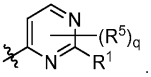


Согласно некоторым вариантам осуществления  $p$  представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления (А) представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления **A** представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $q$  представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^9$  представляет собой H.

Согласно дополнительному аспекту в настоящем изобретении описаны фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны способы лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны способы лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

## Определенная терминология

Если не отмечено иное, следующие термины, используемые в настоящей заявке, включая описание и формулу изобретения, обладают значениями, представленными ниже. Следует отметить, что используемые в настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа включают в себя формы множественного числа, если в контексте четко не указано иное. Если не отмечено иное, использовали традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, HPLC, химию белков, биохимию, технологии рекомбинантной ДНК и фармакологии. В настоящей заявке применение "или" или "и" означает "и/или", если не отмечено иное. Более того, применение термина "включающий в себя", а также другие формы, такие как "включает в себя", "включать" и "включенный" не ограничено. Используемые в настоящем описании заголовки разделов представлены только в организационных целях и не рассматриваются как ограничивающие описанный объект изобретения.

"Алкильная" группа относится к алифатической углеводородной группе. Алкильный фрагмент может быть в виде неразветвленной или разветвленной цепи. "Алкильная" группа может содержать от 1 до 15 атомов углерода (где бы ни встречался в настоящем описании, числовой диапазон, например, "от 1 до

15" относится к каждому целому числу в представленном диапазоне; например, "от 1 до 15 атомов углерода" означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т.п. вплоть до и включая 15 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает появление термина "алкил", где не обозначено числового диапазона). В одном аспекте алкил выбран из группы, состоящей из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают в себя без ограничения метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, третичный бутил, пентил, неопентил, гексил и т.п.

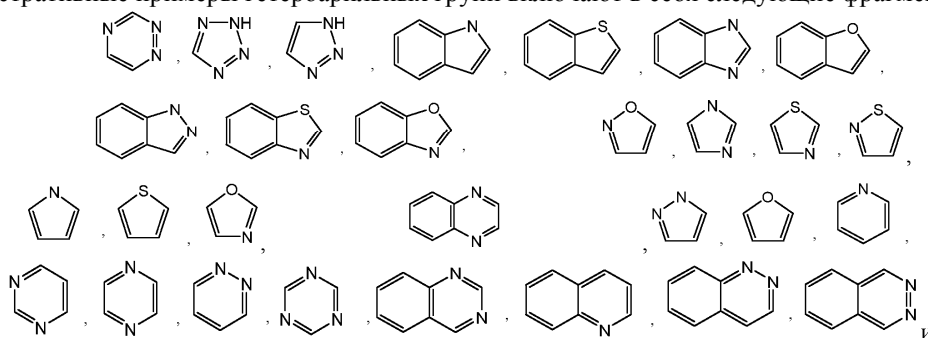
Термин "алкенил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна двойная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкенильная группа характеризуется формулой  $-C(R)=CR_2$ , где R относится к оставшимся частям алкенильной группы, которые могут быть одинаковыми или разными. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают в себя  $-CH=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-C(CH_3)=CHCH_3$  и  $-CH_2CH=CH_2$ .

Термин "алкинил" относится к типу алкильной группы, в которой присутствует по меньшей мере одна тройная связь углерод-углерод. Согласно одному варианту осуществления алкинильная группа характеризуется формулой  $-C\equiv C-R$ , где R относится к оставшимся частям алкинильной группы. Согласно некоторым вариантам осуществления R представляет собой H или алкил. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают в себя  $-C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CH_3$ ,  $-C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ .

Термин "циклоалкилы" относится к моноциклическому или полициклическому алифатическому, не ароматическому радикалу, где каждый из атомов, образующих кольцо (т.е., скелетные атомы), является атомом углерода. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Циклоалкилы могут быть конденсированы с ароматическим кольцом и точка присоединения находится на атоме углерода, который не является атомом углерода ароматического кольца. Циклоалкильные группы включают в себя группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкильные группы выбраны из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила и циклооктила. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры циклоалкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т.е., циклоалкиленовой группой, такой как без ограничения циклопропан-1,1-диил, циклобутан-1,1-диил, циклопентан-1,1-диил, циклогексан-1,1-диил, циклогексан-1,4-диил, циклогептан-1,1-диил и т.п.). Согласно одному аспекту циклоалкил представляет собой  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

Термин "ароматический" относится к плоскому кольцу, характеризующемуся делокализованной  $\pi$ -электронной системой, содержащей  $4n+2\pi$  электронов, где n представляет собой целое число. Ароматические соединения необязательно замещены. Термин "ароматический" включает в себя и циклоалкиларильные ("арильные", например, фенильные), и гетероциклические арильные (или "гетероарильные" или "гетероароматические") группы (например, пиридин). Термин включает в себя моноциклические или полициклические с конденсированным кольцом (т.е., кольца, которые делят смежные пары атомов углерода) группы. Термин "арил" относится к ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода. Арильные группы необязательно замещены. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т.е., ариленовой группой).

Термины "гетероарил" или, альтернативно, "гетероароматический" относится к арильной группе, которая включает в себя один или несколько кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают в себя следующие фрагменты:



т. п.

Моноциклические гетероарилы включают в себя пиридинил, имидазолил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, пиридазинил, триазилил, оксадиазолил, тиадиазолил и фуразанил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-3 N атома в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 1-3 N атома в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил содержит 0-3 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил представляет собой моноциклический или бициклический гетероарил. Согласно неко-

торым вариантам осуществления гетероарил представляет собой  $C_1$ - $C_9$ -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой  $C_1$ - $C_5$ -гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления моноциклический гетероарил представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил. Согласно некоторым вариантам осуществления бициклический гетероарил представляет собой  $C_6$ - $C_9$ -гетероарил. В зависимости от структуры гетероарильная группа может быть моно-радикальной или дирадикальной (т.е., гетероариленовой группой).

"Гетероцикл" или "гетероциклоалкильная" группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один из атомов углерода циклоалкила заменен азотом (незамещенным или замещенным, например,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$ ), кислородом ( $-O-$ ) или серой (например,  $-S-$ ,  $-S(=O)-$  или  $-S(=O)_2-$ ). Радикалы могут быть конденсированы с арилом или гетероарилом. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил выбран из оксазолидинонила, пирролидинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила, тетрагидропиранила, тетрагидротиопиранила, пиперидинила, морфолинила, тиоморфолинила, пиперазина и индолинила. Термин гетероалициклический также включает в себя все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Согласно одному аспекту гетероциклоалкил представляет собой  $C_2$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкил. Согласно другому аспекту гетероциклоалкил представляет собой  $C_4$ - $C_{10}$ -гетероциклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-3 N атома в кольце. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклоалкил содержит 0-3 N атома, 0-3 O атома и 0-1 S атом в кольце.

Термин "гало" или альтернативно "галоген" или "галогенид" означает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I). Термин "связь" или "простая связь" относится к химической связи между двумя атомами или двумя фрагментами, если атомы, соединенные при помощи связи, рассматривали как часть большей подструктуры. Согласно одному аспекту, если описанная в настоящем описании группа представляет собой связь, упомянутая группа отсутствует, тем самым позволяя образование связи между оставшимися определенными группами.

Термин "фрагмент" относится к конкретному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты часто являются общепризнанными химическими структурными единицами, встроенными в или присоединенными к молекуле.

Термин "необязательно замещенный" или "замещенный" означает, что обозначенная группа может быть замещена одной или несколькими дополнительной(ыми) группой(ами), отдельно и независимо выбранной(ыми) из алкила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероалициклической группы, гидроксид, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона, арилсульфона, циано, галогена, нитро, галогеналкила, фторалкила, фторалкокси и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы, и их производных с защитными группами. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2$ алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(\text{алкил})$ ,  $-C(=O)N(\text{алкил})_2$ ,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH(\text{алкил})$ ,  $-S(=O)_2N(\text{алкил})_2$ , алкила, циклоалкила, фторалкила, гетероалкила, алкокси, фторалкокси, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида, алкилсульфона и арилсульфона. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательные заместители независимо выбраны из галогена,  $-CN$ ,  $-NH_2$ ,  $-OH$ ,  $-NH(CH_3)$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OCH_3$  и  $-OCF_3$ . Согласно некоторым вариантам осуществления замещенные группы замещены одной или двумя предыдущими группами. Согласно некоторым вариантам осуществления необязательный заместитель на алифатическом атоме углерода (ациклические или циклические, насыщенные или ненасыщенные атомы углерода, за исключением ароматических атомов углерода) включает в себя оксо ( $=O$ ).

Согласно определенным вариантам осуществления представленные в настоящем описании соединения обладают одним или несколькими стереоцентрами и каждый центр независимо существует в любой из R или S конфигурации. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Стереизомеры получали при необходимости способами, такими как стереоселективный синтез и/или разделение стереоизомеров на хиральных хроматографических колонках. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген представляет собой F.

Описанные в настоящем изобретении способы и составы включают в себя применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм (также известных как полиморфы) или фармацевтически приемлемых солей соединений, характеризующихся структурой формулы I, формулы II или формулы III, а также активных метаболитов таких соединений, обладающих таким же типом активности. В некоторых ситуациях соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных в настоящем изобретении соединений. Согласно конкретным вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Согласно другим вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения существуют в несольватированной форме.

Термин "приемлемый" по отношению к составу, композиции или ингредиенту, используемым в

данном документе, означает не имеющий устойчивого вредного действия на общее состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению.

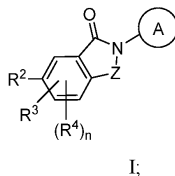
Термин "фармацевтическая комбинация", используемый в данном документе, означает продукт, который образуется в результате смешивания или комбинации более чем одного активного ингредиента и включает в себя как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов. Термин "фиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, как соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемая соль, так и совместно вводимое средство, вводят пациенту одновременно в форме одной единицы или дозы. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что активные ингредиенты, например, соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемая соль и совместно вводимое средство, вводят пациенту в виде отдельных единиц одновременно, параллельно или последовательно без определенных промежуточных временных ограничений, при этом такое введение приводит к эффективным уровням двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к коктейльной терапии, например, введению трех или более активных ингредиентов.

Термин "субъект" или "пациент" включает в себя млекопитающих. Примеры млекопитающих включают в себя без ограничения любого члена из класса млекопитающих: людей, не относящихся к человеку приматов, таких как шимпанзе и других видов человекообразных обезьян и обезьян; сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы, свиньи; домашних животных, таких как кроликов, собак и кошек; лабораторных животных, в том числе грызунов, таких как крысы, мышей и морских свинок и т.д. В соответствии с одним аспектом млекопитающее представляет собой человека.

Термины "лечить", "лечебный" или "лечение", используемые в данном документе, включают в себя облегчение, ослабление или нормализацию по меньшей мере одного симптома заболевания или патологического состояния, предупреждение дополнительных симптомов, ингибирование заболевания или патологического состояния, например задержки развития заболевания или патологического состояния, облегчения заболевания или патологического состояния, индуцирования регрессии заболевания или патологического состояния, облегчения состояния, вызываемого заболеванием или патологическим состоянием, или остановки симптомов заболевания или патологического состояния, как(либо) профилактически, так(либо) терапевтически.

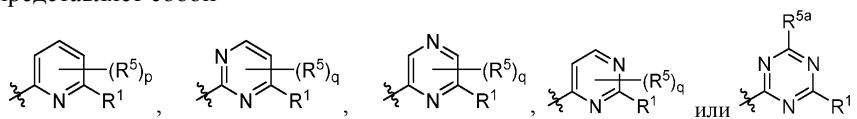
### Соединения

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении представлены соединения структуры формулы I или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:



I;

где  представляет собой



Z представляет собой O, S, C(=O), N(R<sup>8</sup>) или C(R<sup>9</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> и R<sup>3</sup> каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, -CN, -OH, -SR<sup>6</sup>, -S(=O)R<sup>7</sup>, -NO<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -NHS(=O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O)R<sup>7</sup>, -C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)R<sup>7</sup>, -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>ци-



клоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>; где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> оба не представляют собой водород;

каждый R<sup>4</sup> и каждый R<sup>5</sup>, каждый независимо, выбран из группы, состоящей из галогена, -CN и C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>5a</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-О-С<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-С<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>-алкил-С<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла; или два R<sup>6</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла или C<sub>2-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила;

R<sup>8</sup> выбран из группы, состоящей из водорода и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>9</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила; или два R<sup>13</sup> на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила;

n представляет собой 0, 1 или 2;

p представляет собой 0, 1, 2 или 3; и

q представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

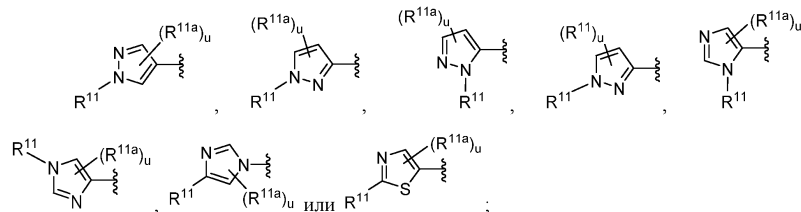
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>гетероцикла и C<sub>1-9</sub>гетероарила; где C<sub>2-9</sub>гетероцикл и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>гетероцикла и C<sub>1-9</sub>гетероарила; где C<sub>2-9</sub>гетероцикл и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила.

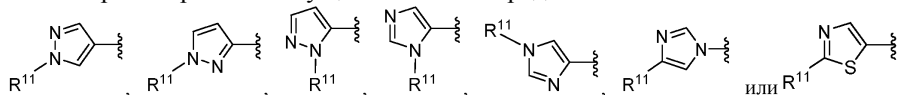
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой



каждый R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил или C<sub>3-6</sub>-циклоалкил;

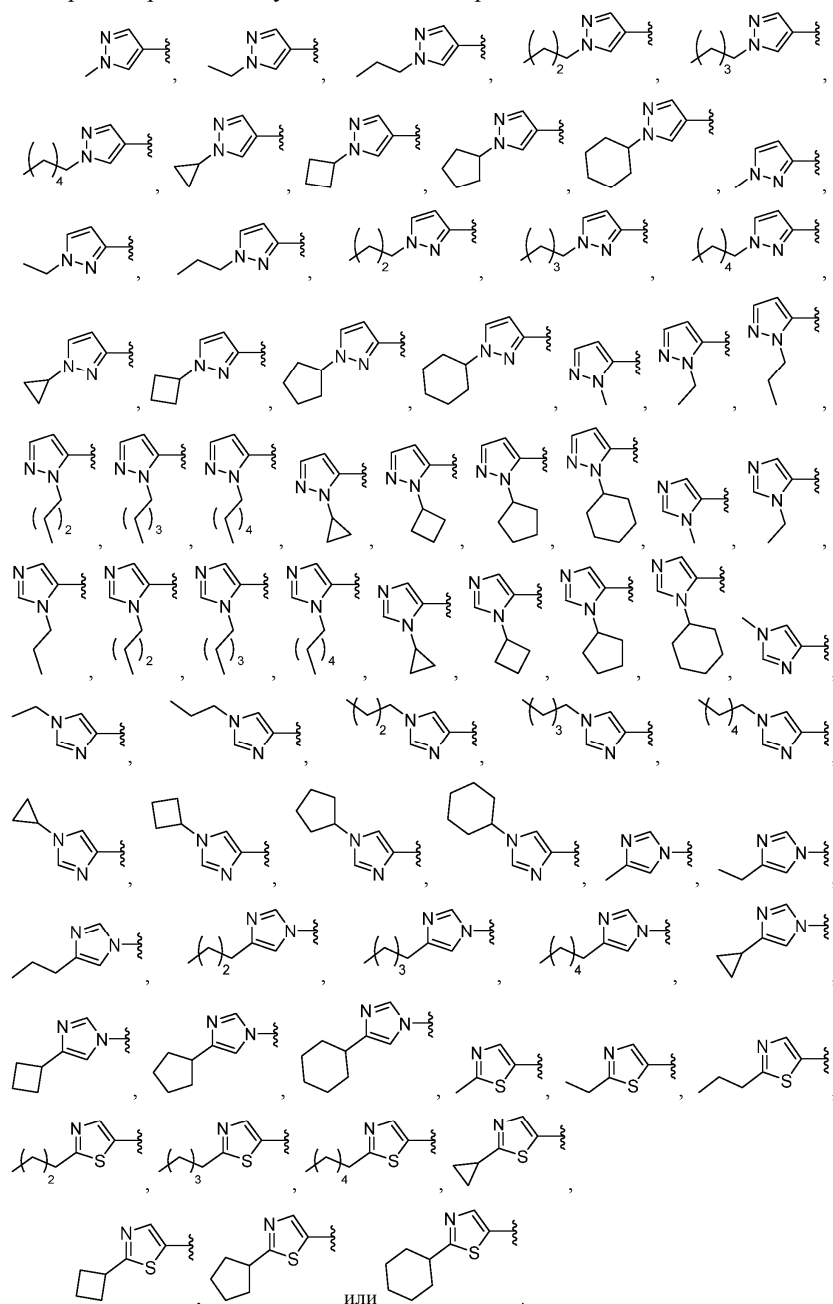
R<sup>11a</sup> представляет собой -CN, -OH, C<sub>1-6</sub>-алкил представляет собой C<sub>3-6</sub>-циклоалкил и u представляет собой 0, 1 или 2.

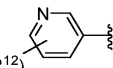
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой



где  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой

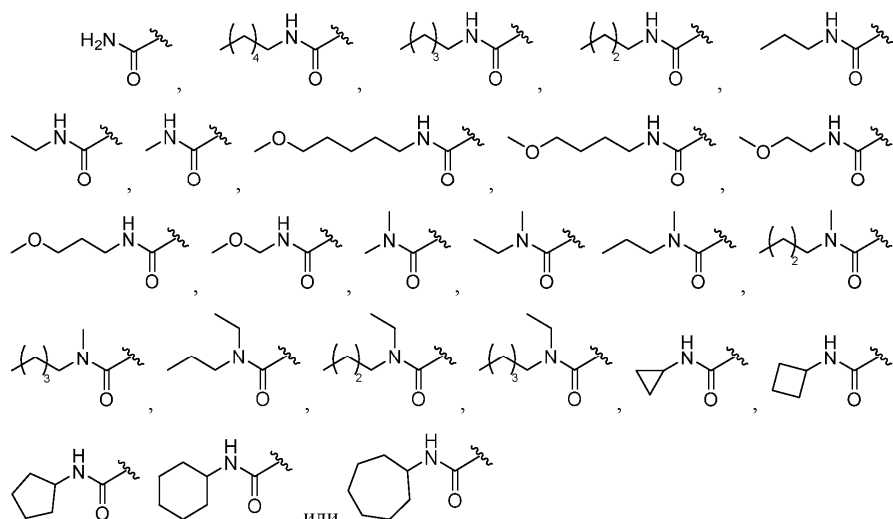


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $(R^{12})_m$  , где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

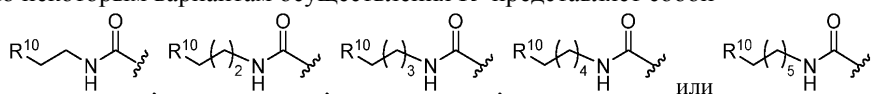
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2,9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>2</sup> представляет собой



где R<sup>10</sup> представляет собой гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероцикла, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>-гетероарилциклоалкила; где C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероцикл, C<sub>6-10</sub>-арил, C<sub>1-9</sub>-гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>-гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероцикла, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

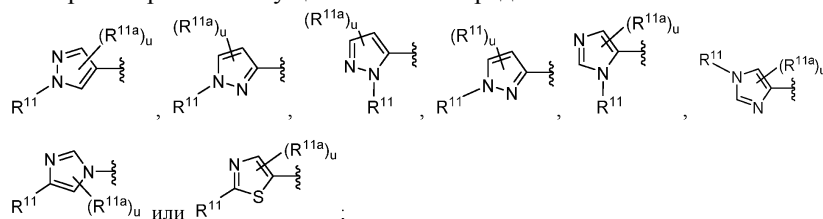
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>-гетероцикла и C<sub>1-9</sub>-гетероарила; где C<sub>2-9</sub>-гетероцикл и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероцикла, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>2-9</sub>-гетероцикла и C<sub>1-9</sub>-гетероарила; где C<sub>2-9</sub>-гетероцикл и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероцикла, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероцикла, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -S(=O)R<sup>14</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>13</sup>)C(=O)R<sup>14</sup> и -N(R<sup>13</sup>)S(=O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила и C<sub>3-8</sub>-циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>3</sup> представляет собой

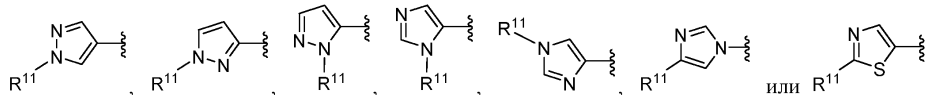


каждый R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил;

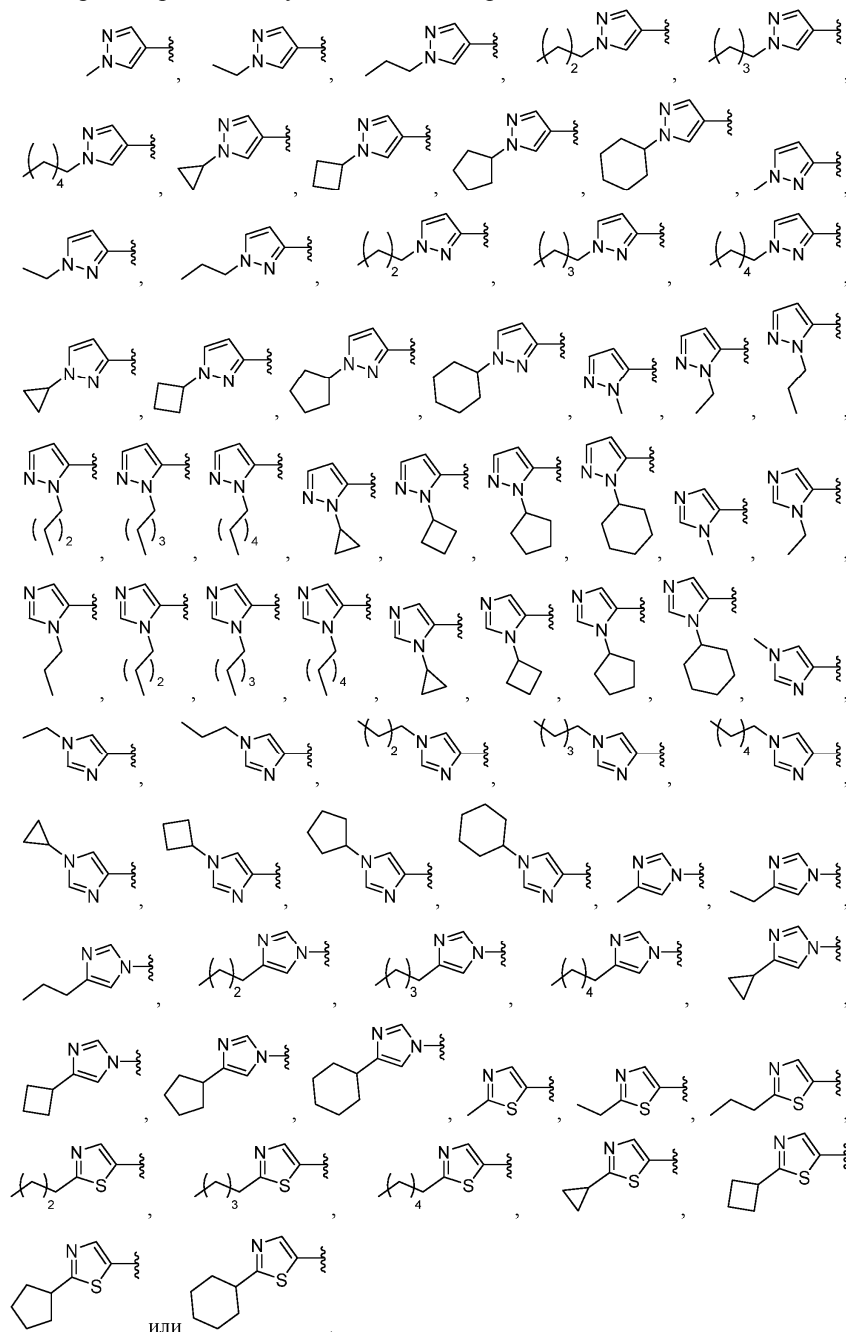
R<sup>11a</sup> представляет собой -CN, -OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил или C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкил и

u представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $(R^{12})_m$ ,

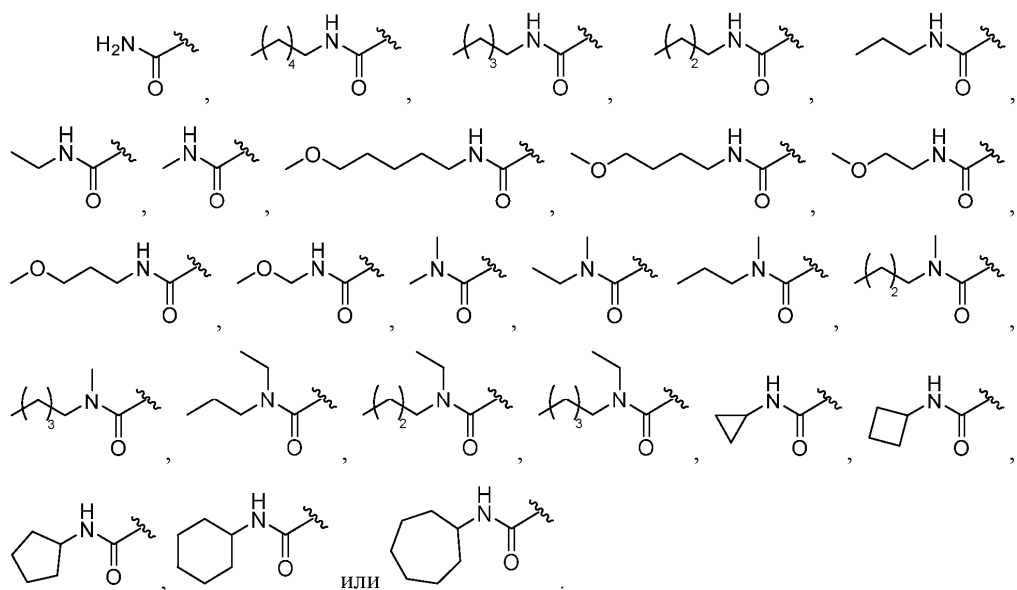
где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил; и  $m$  представляет собой 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

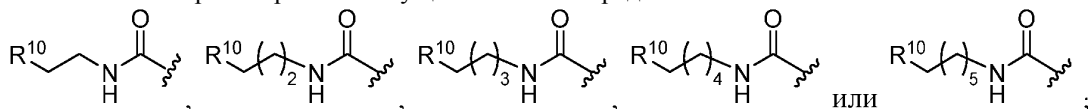
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ -гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой





Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой гетероарил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^3$  представляет собой  $-OR^6$  и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

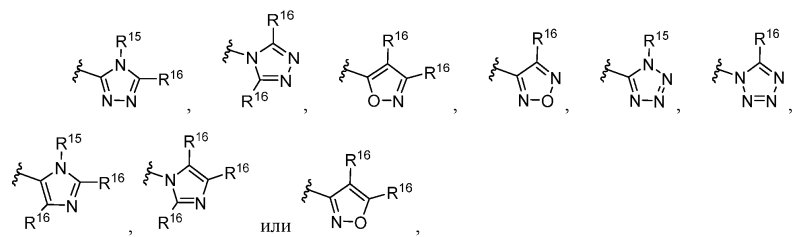
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из триазола, имидазола, оксазола, изоксазола, оксадиазола и тетразола; где триазол, имидазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол и тетразол необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $OH$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  выбран из группы, состоящей из триазола, имидазола, оксазола, изоксазола, оксадиазола и тетразола; где триазол, имидазол, оксазол, изоксазол, оксадиазол и тетразол необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

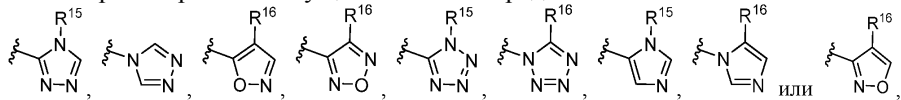
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



где  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил и

$R^{16}$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил.

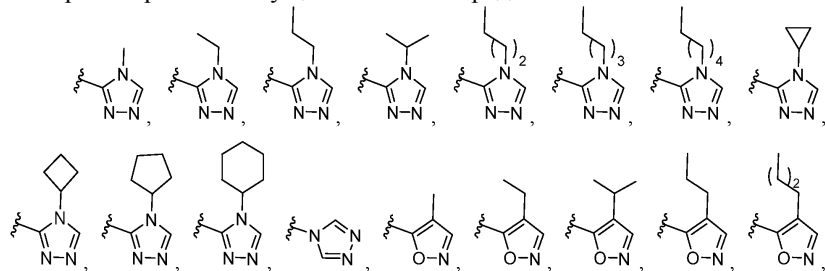
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

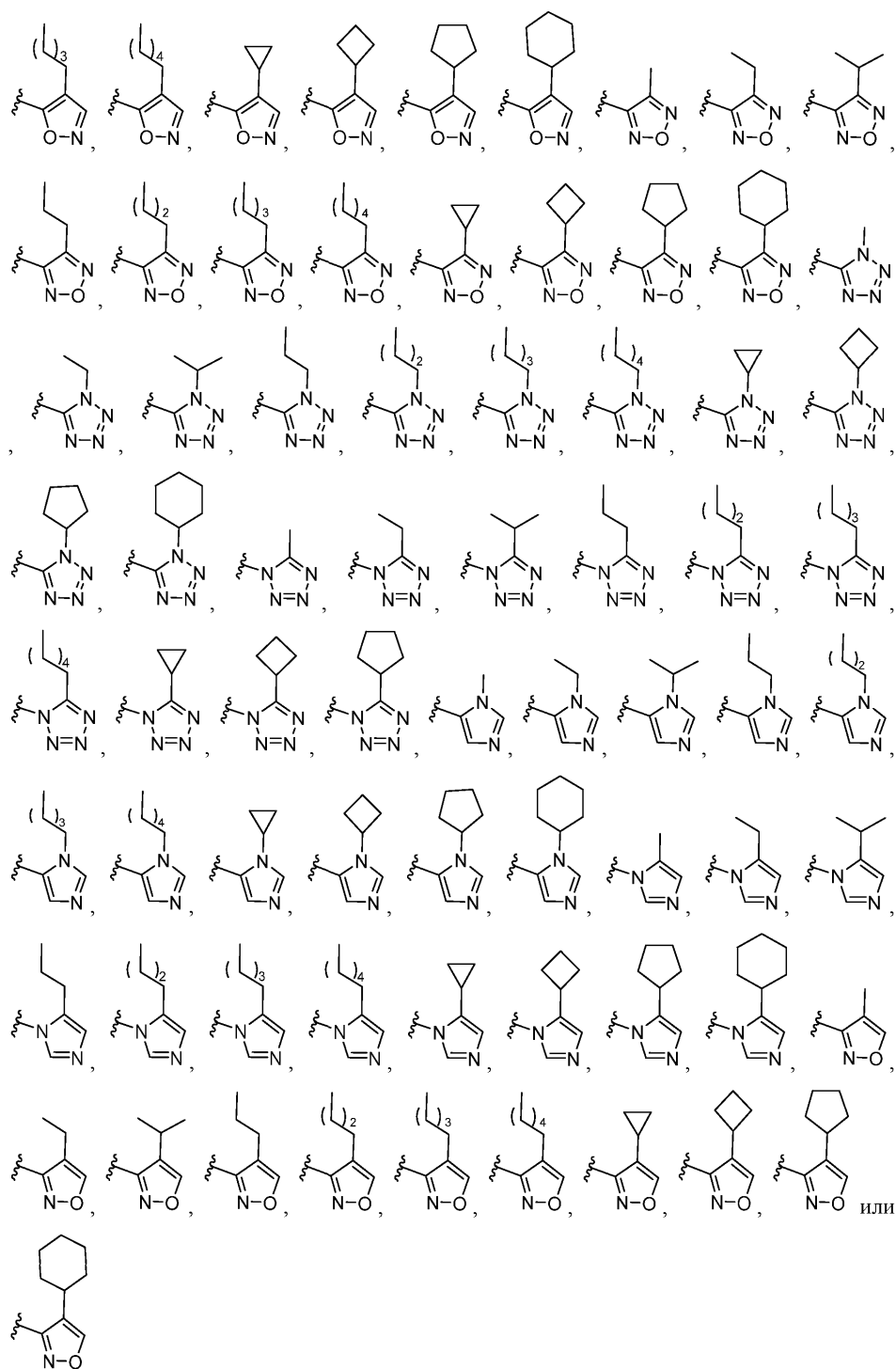


где  $R^{15}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил и

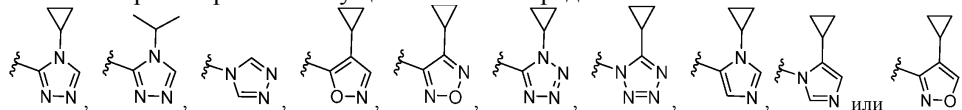
$R^{16}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

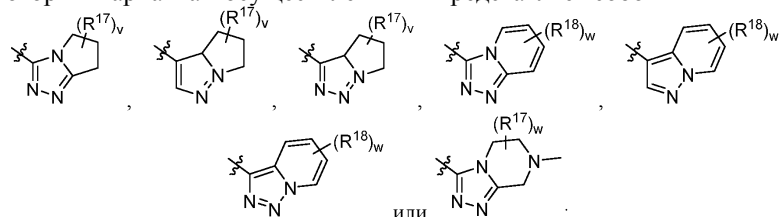




Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



где каждый R<sup>17</sup> независимо представляет собой водород, галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -C(=O)R<sup>14</sup>, -C(=O)OR<sup>13</sup>,

$-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^{18}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

v представляет собой 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и

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

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{17}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил;

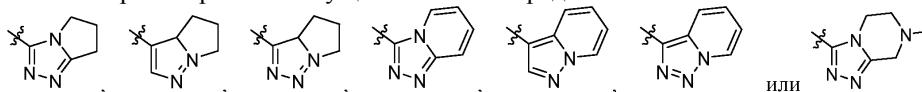
каждый  $R^{18}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-8}$ циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{17}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

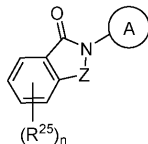
каждый  $R^{18}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{17}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$  или  $C_{1-6}$ алкил; каждый  $R^{18}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $-CN$  или  $C_{1-6}$ алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

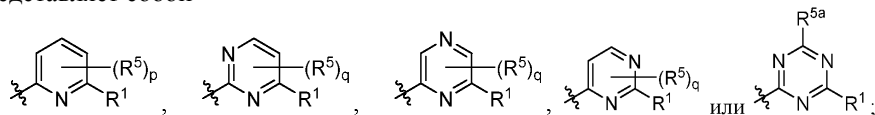


Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны соединения формулы II или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:

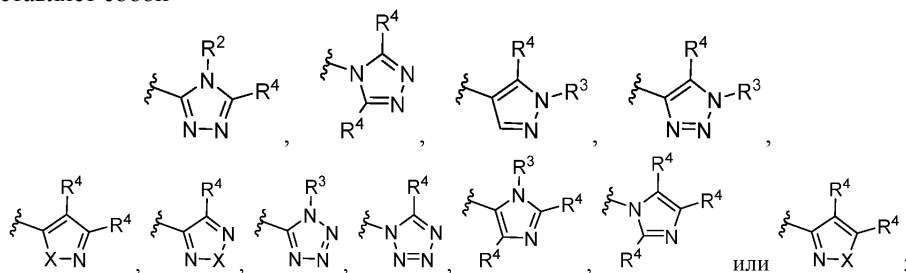


II;

где  $\textcircled{A}$  представляет собой



$R^1$  представляет собой



Z представляет собой O, S,  $C(=O)$ ,  $N(R^8)$  или  $C(R^9)_2$ ;

X представляет собой O или S;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

или один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{5a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$ алкила;

$R^6$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(=O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-NHS(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^6)_2$ ,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-OC(=O)N(R^6)_2$ ,



$-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)_2$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ ,  $-\text{NR}^6\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $\text{C}_{5-9}$ гетероарилциклоалкила;

где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикл,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $\text{C}_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ;

каждый  $\text{R}^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил-О- $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил- $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $-\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил- $\text{C}_{2-9}$ гетероарила,  $\text{C}_3-\text{C}_8$ -циклоалкила и  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла; или два  $\text{R}^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла или  $\text{C}_{2-9}$ гетероарила;

каждый  $\text{R}^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила и  $\text{C}_3-\text{C}_8$ -циклоалкила;

$\text{R}^8$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила;

каждый  $\text{R}^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила;

каждый  $\text{R}^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила и  $\text{C}_3-\text{C}_8$ -циклоалкила; или два  $\text{R}^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла;

каждый  $\text{R}^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкила и  $\text{C}_3-\text{C}_8$ -циклоалкила;

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

$r$  представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

$q$  представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $\text{C}_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикл,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $\text{C}_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

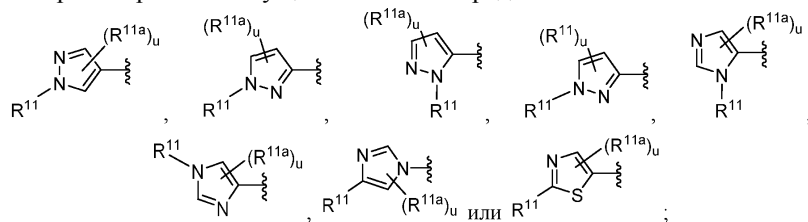
Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила; где  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикл и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила; где  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикл и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  представляет собой

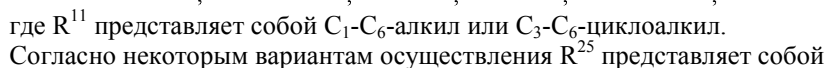


каждый  $\text{R}^{11}$  представляет собой  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкил;

$\text{R}^{11a}$  представляет собой  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $\text{C}_1-\text{C}_6$ -алкил или  $\text{C}_3-\text{C}_6$ -циклоалкил и

$u$  представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^{25}$  представляет собой

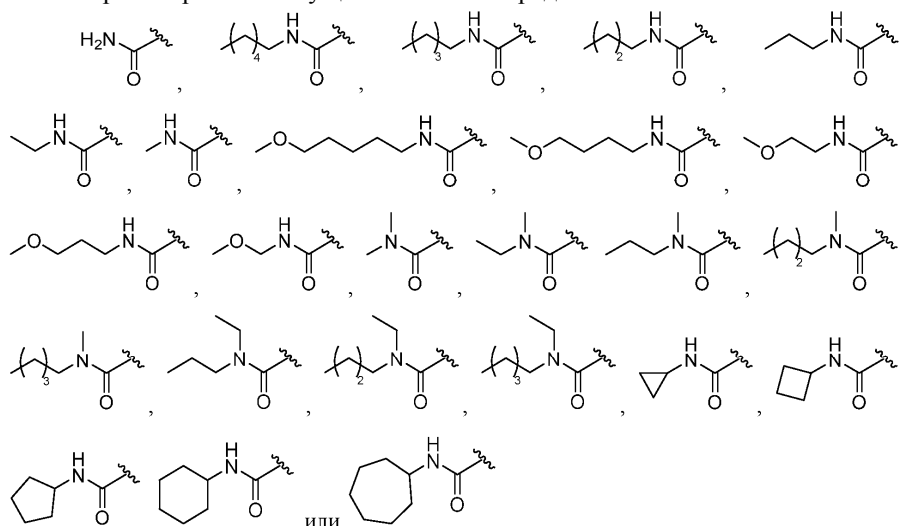


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $(R^{12})_m$ , где  $R^{12}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

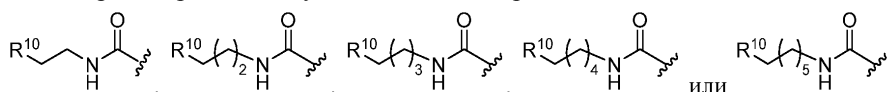
Согласно некоторым вариантам осуществления R<sup>25</sup> выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил-О- $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2,9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



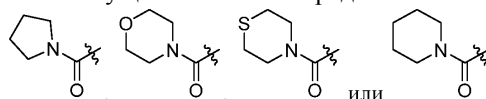
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



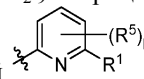
где  $R^{10}$  представляет собой гетероарил.

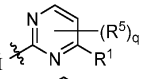
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2,9}$ гетероцикла или  $C_{2,9}$ гетероарила.

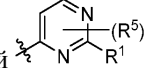
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-OR^6$  и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2,9}$ гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой .  
Согласно некоторым вариантам осуществления  $p$  представляет собой 0.

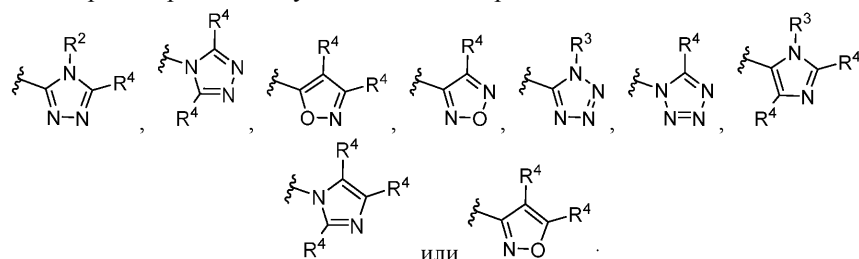
Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $q$  представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^9$  представляет собой H.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



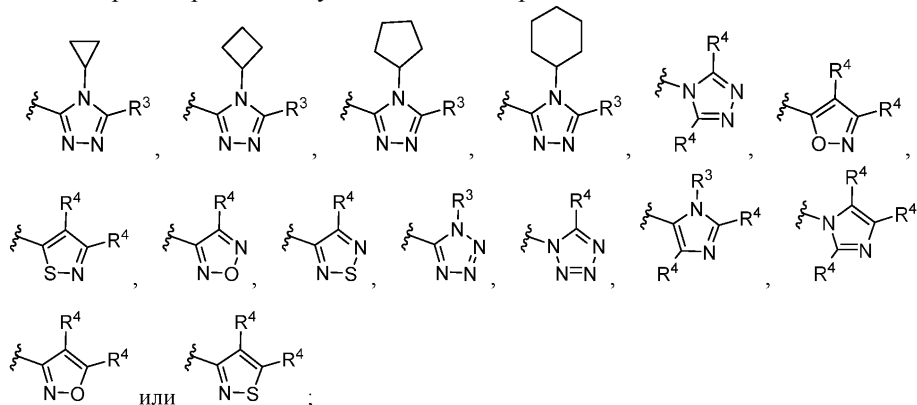
где  $R^2$  представляет собой  $C_{3,6}$ циклоалкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_{3,6}$ циклоалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_1$ - $C_6$ алкила и  $C_{3,6}$ циклоалкила; или один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными

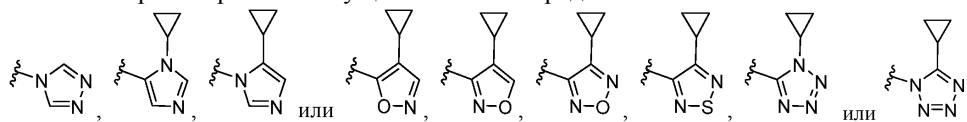
из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой

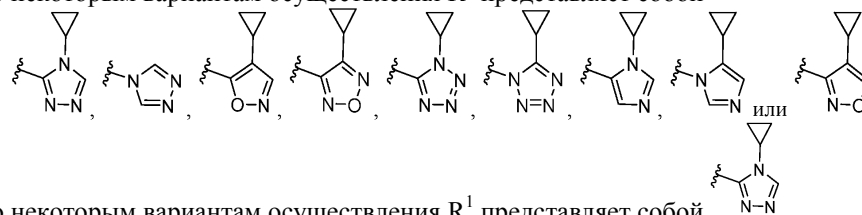


где  $\text{R}^3$  выбран из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила и каждый  $\text{R}^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила.

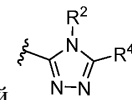
Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой



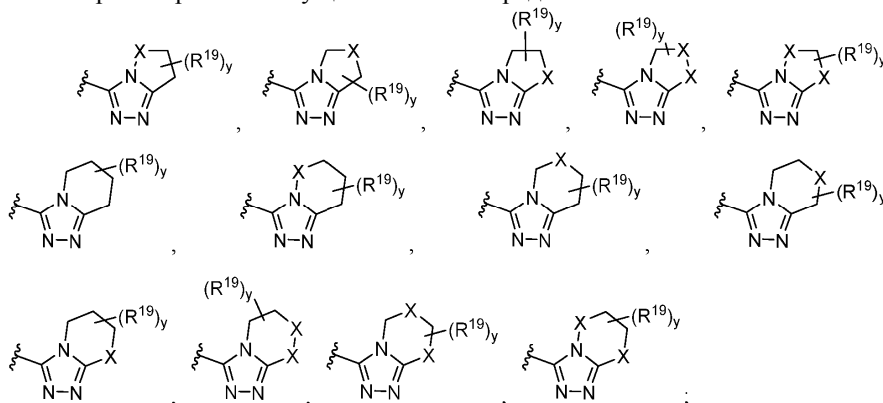
Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой

где  $\text{R}^2$  и  $\text{R}^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикла,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой

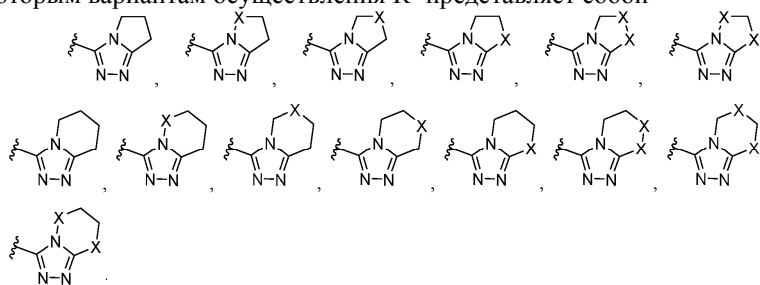


где  $\text{x}$  представляет собой O, N или S;

каждый  $\text{R}^{19}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкил-ОН,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-8}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероцикл,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{13}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{14}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{14}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{13}$  и

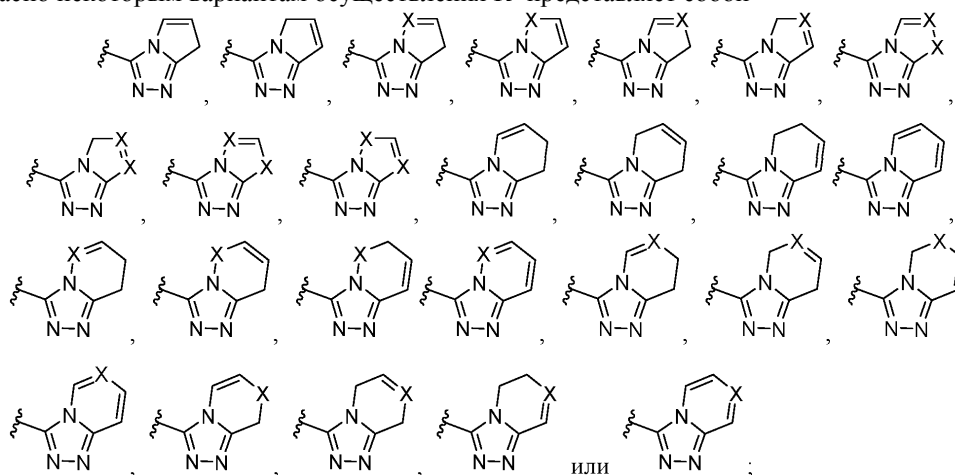
у представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



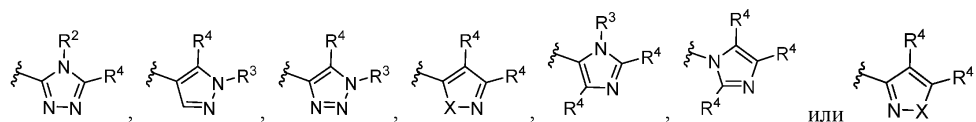
где х представляет собой О, N или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



где х представляет собой N.

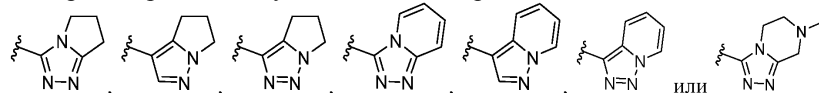
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



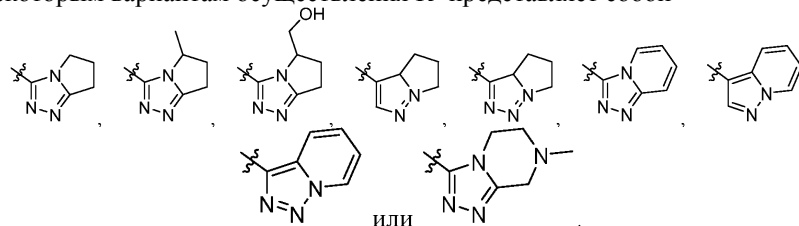
где х представляет собой О или S и

один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из О, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

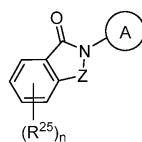
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

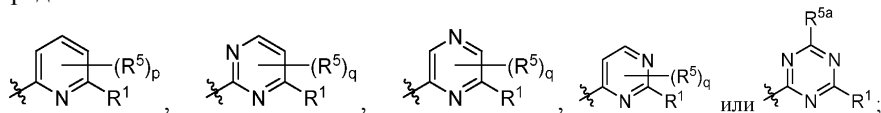


Согласно другому аспекту в настоящем изобретении описаны соединения формулы III или их фармацевтически приемлемая соль или сольват:

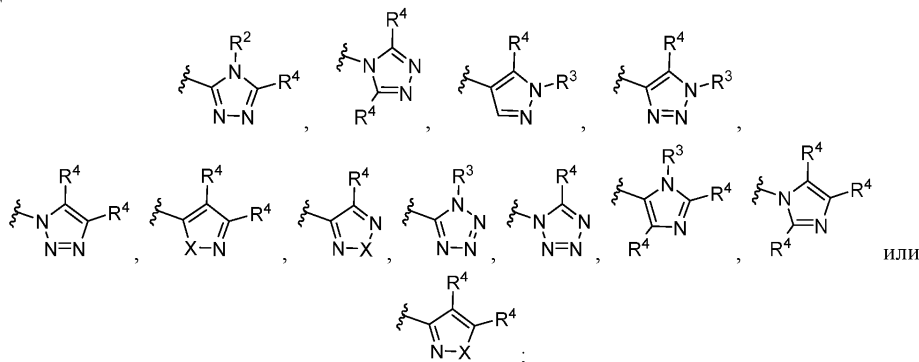


III;

где  $\textcircled{A}$  представляет собой



$R^1$  представляет собой



$Z$  представляет собой  $O$ ,  $S$ ,  $C(=O)$ ,  $N(R^8)$  или  $C(R^9)_2$ ;

$X$  представляет собой  $O$  или  $S$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

или один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из  $O$ ,  $N$  и  $S$ ; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим; и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{5a}$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(=O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-NHS(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^6)_2$ ,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-OC(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)R^7$ ,  $-NR^6C(=O)OR^6$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-О- $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $-C_{3-8}$ циклоалкилфенила и  $C_{2-9}$ гетероцикла, где  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-О- $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероцикл,  $-C_{1-6}$ алкил- $C_{2-9}$ гетероарил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $-C_{3-8}$ циклоалкилфенил и  $C_{2-9}$ гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ; или два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{2-9}$ гетероцикл или  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла, где  $C_{3-8}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-$

$C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_1$ - $C_6$ -алкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила; или два  $R^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила;

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

$r$  представляет собой 0, 1, 2 или 3 и

$q$  представляет собой 0, 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

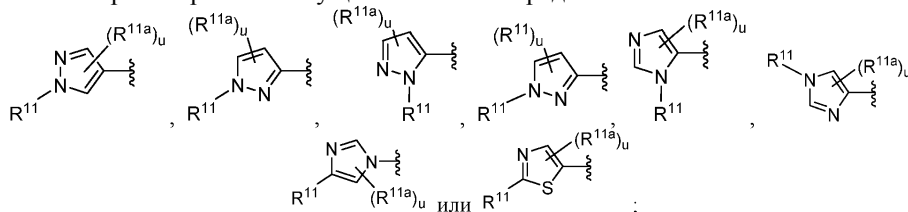
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой

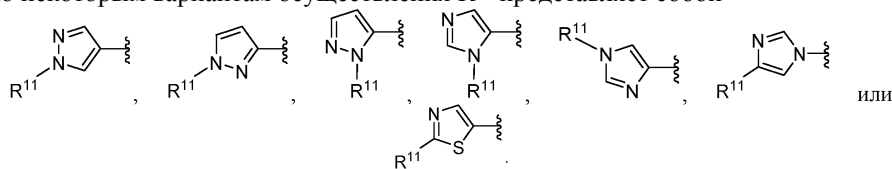


каждый  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил;

$R^{11a}$  представляет собой  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и

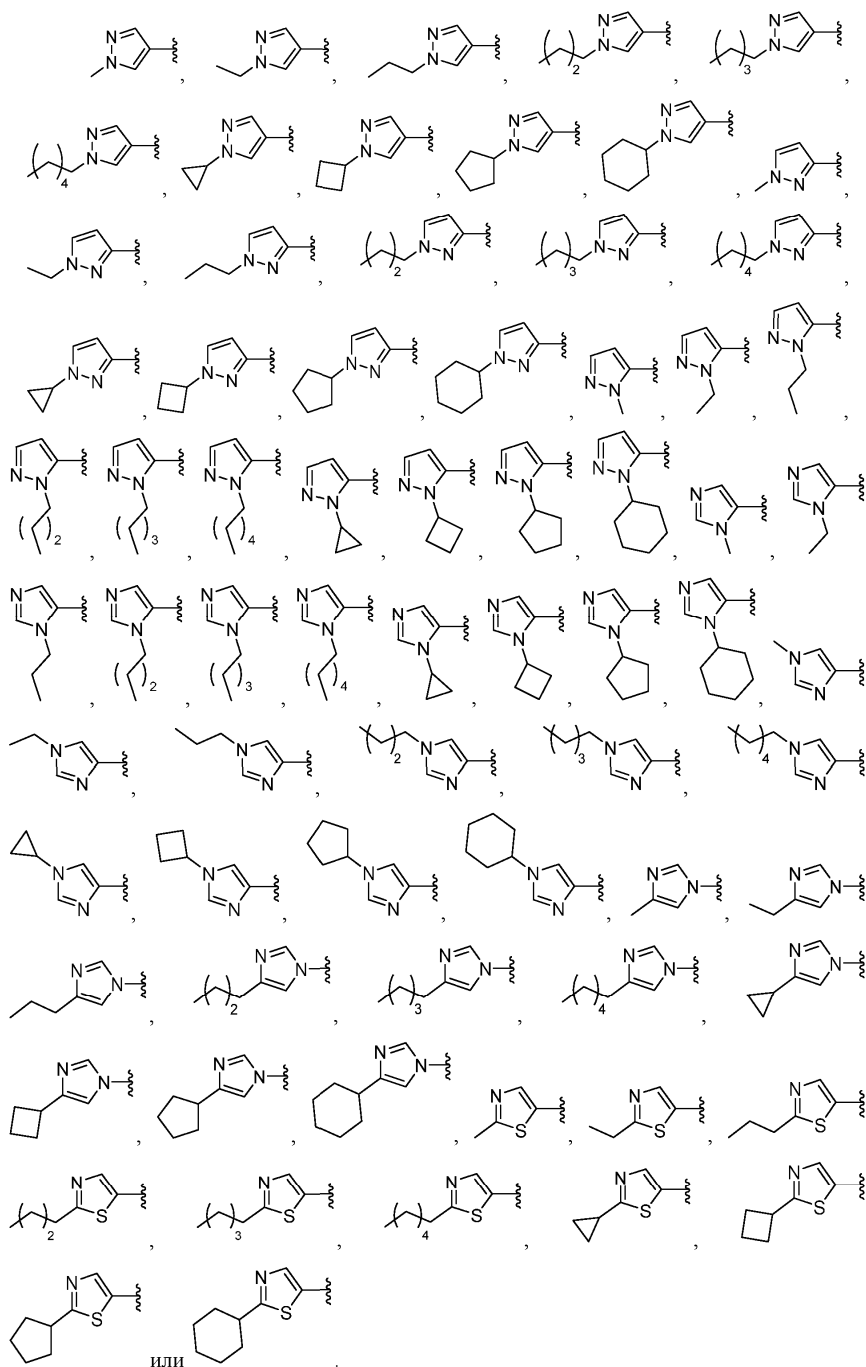
$u$  представляет собой 0, 1 или 2.

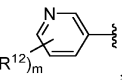
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



где  $R^{11}$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $(R^{12})_m$  , где  $R^{12}$  представляет собой галоген,  $C_1$ - $C_6$ -алкил или  $C_3$ - $C_6$ -циклоалкил и  $m$  представляет собой 1 или 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиримидина, пиазина и пиридазина; где пиримидин, пиазин и пиридазин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкила, пиразола, имидазол, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила.

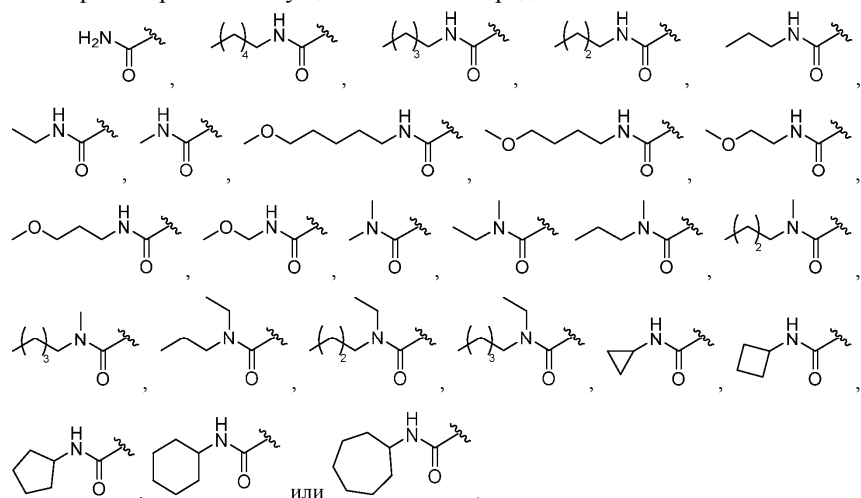
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкила и незамещенного пиридина.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$

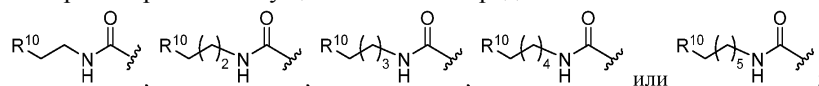


независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероцикла,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероарила,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ -гетероцикла.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



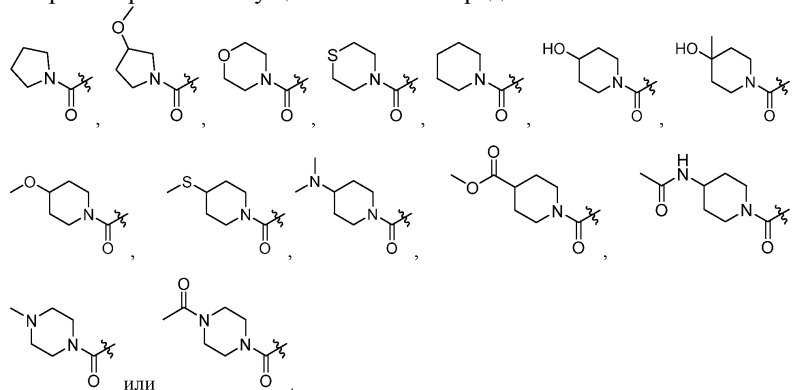
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой гетероарил.

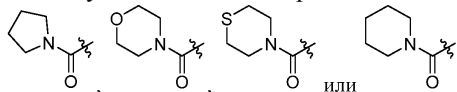
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ -гетероцикла или  $C_{2-9}$ -гетероарила, где  $C_{2-9}$ -гетероцикл или  $C_{2-9}$ -гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  или два  $R^6$  взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ -гетероцикла или  $C_{2-9}$ -гетероарила.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой

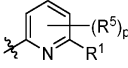


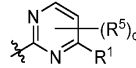
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{25}$  представляет собой  $-OR^6$  и  $R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1$ - $C_6$ -алкила,  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкила и  $-C_1$ - $C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ -гетероцикла.

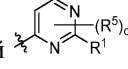
Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  представляет собой 2.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$  и каждый  $R^9$  представляет собой H.

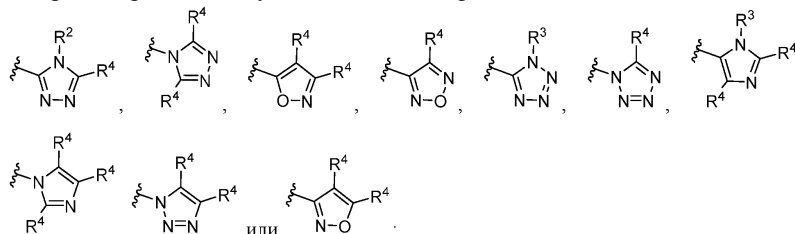
Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $N(R^8)$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $N(R^8)$  и каждый  $R^8$  представляет собой H. Согласно некоторым вариантам осуществления  $Z$  представляет собой  $N(R^8)$  и каждый  $R^8$  представляет собой  $C_1$ - $C_6$ -алкил.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой   
 Согласно некоторым вариантам осуществления р представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой 

Согласно некоторым вариантам осуществления  $\textcircled{A}$  представляет собой   
 Согласно некоторым вариантам осуществления q представляет собой 0.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

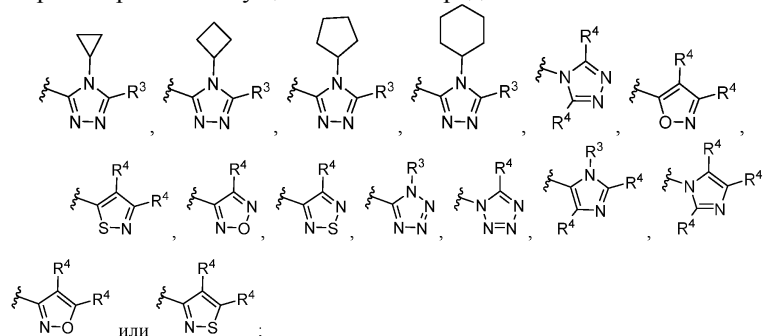


где  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

$R^3$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила; или один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

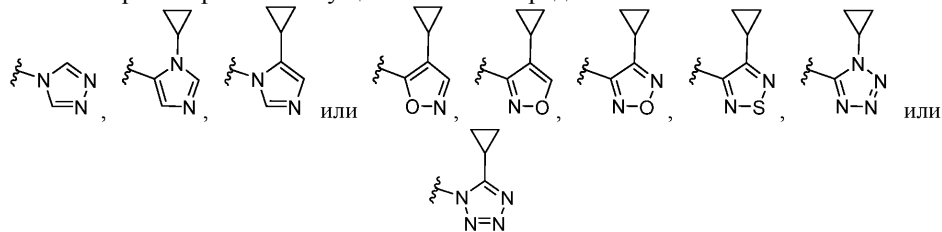
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



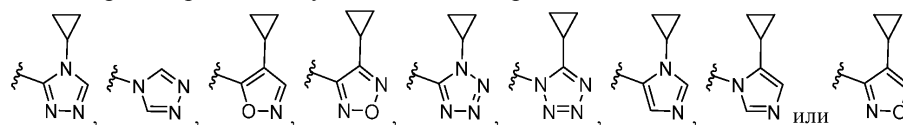
где  $R^3$  выбран из группы, состоящей из  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила и

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

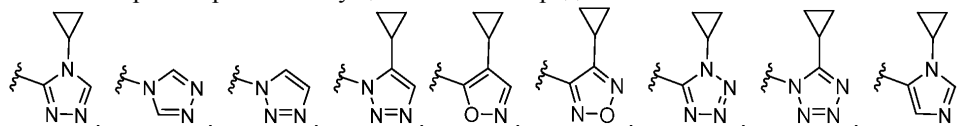
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

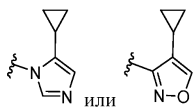


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

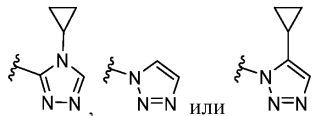


Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

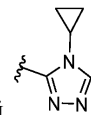




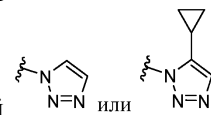
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



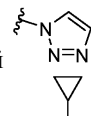
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



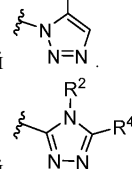
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



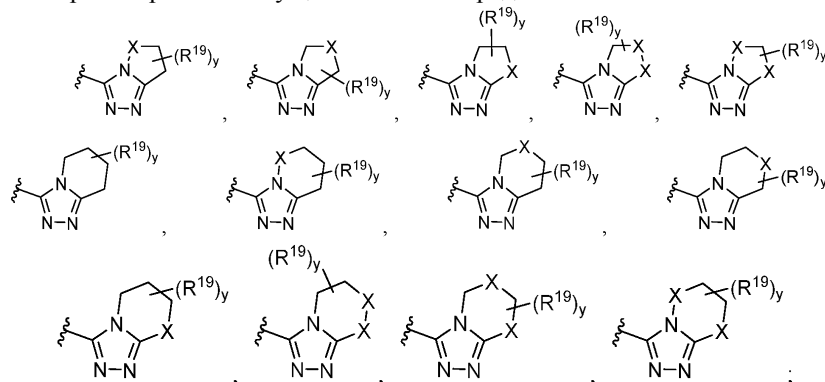
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой

где  $R^2$  и  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

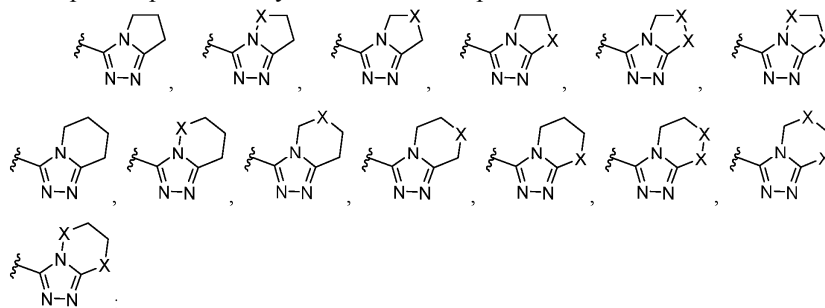
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



где x представляет собой O, N или S;

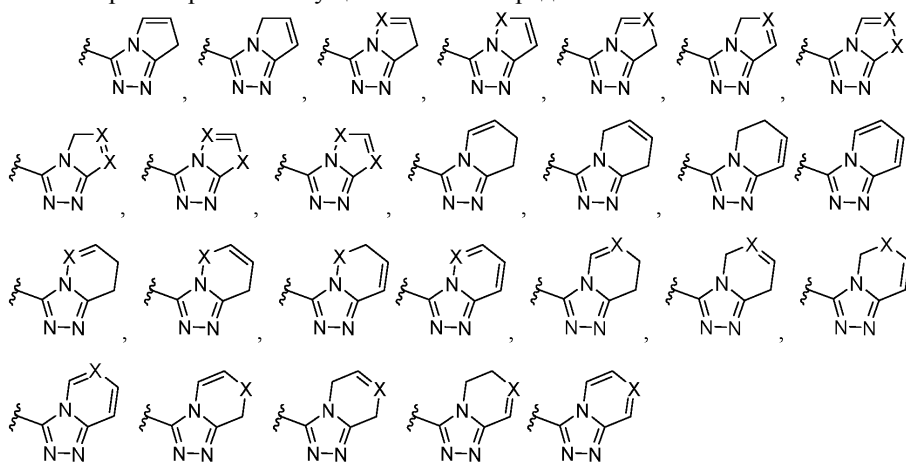
каждый  $R^{19}$  независимо представляет собой галоген, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$  и у представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



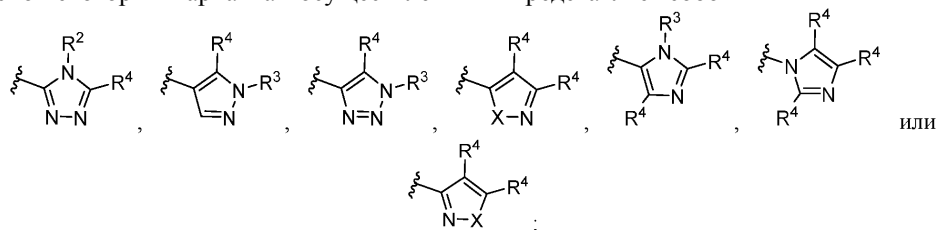
где x представляет собой O, N или S.

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



где x представляет собой N.

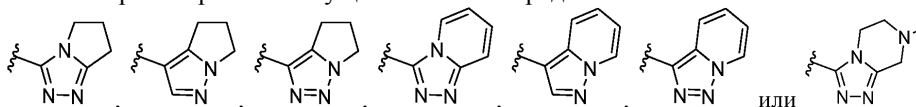
Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



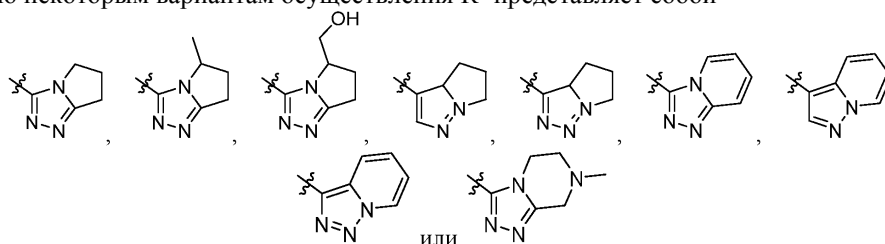
x представляет собой O или S; и

один  $R^4$  и другой  $R^2$ ,  $R^3$  или  $R^4$ , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^1$  представляет собой



Согласно одному аспекту в настоящем изобретении представлены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении представлены способы лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, формулы II или формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в таком лечении, причем способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы II или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Согласно некоторым вариантам осуществления представлен способ лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта,

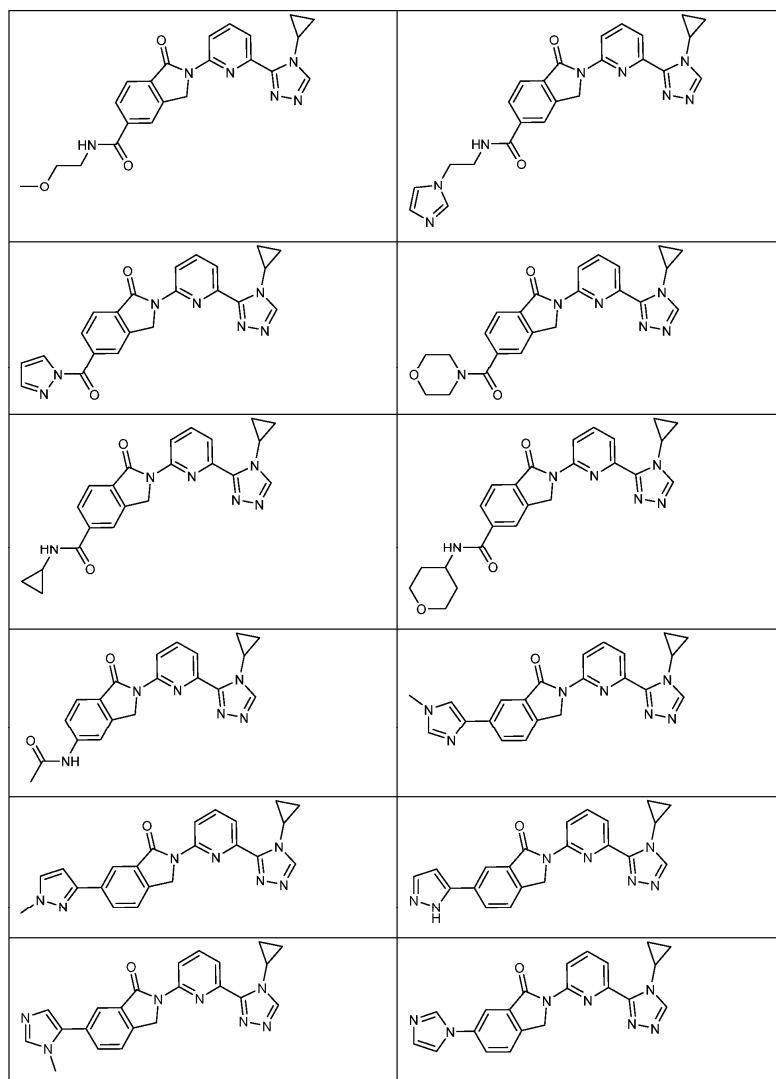
нуждающегося в таком лечении, причем способ включает в себя введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы III или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

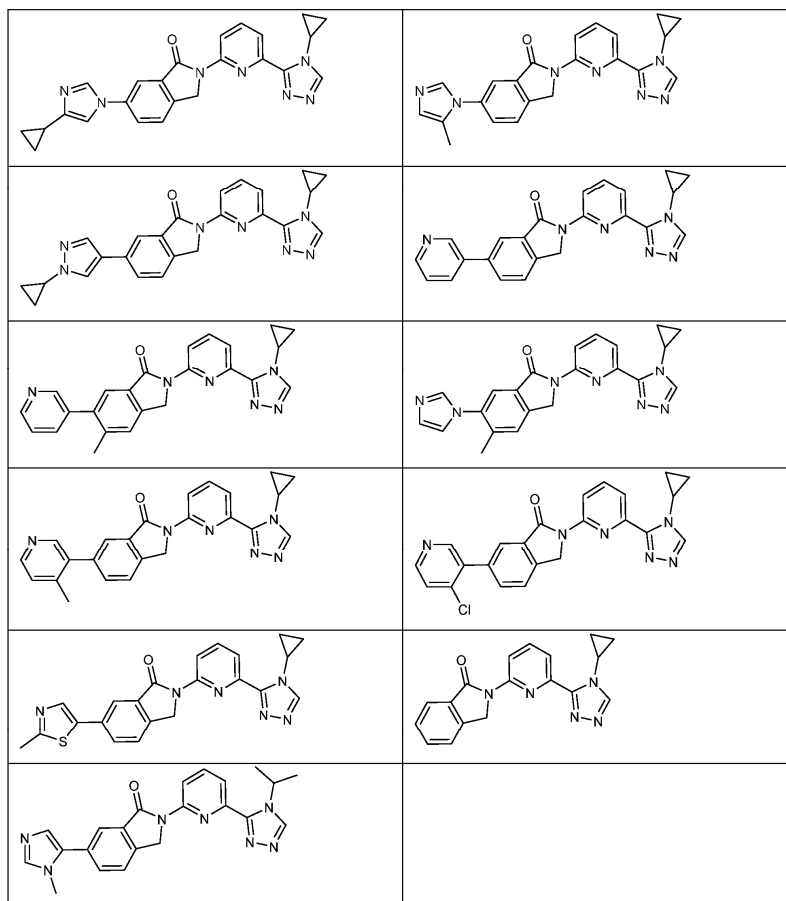
Согласно некоторым вариантам осуществления раскрытое в настоящем изобретении соединение представляет собой соединение из любого из соединений 1-89 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Согласно одному аспекту структуры соединений, описанных в настоящем изобретении, выбраны из табл. 1.

Таблица 1

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|  |  |
|  |  |





### Синтез соединений

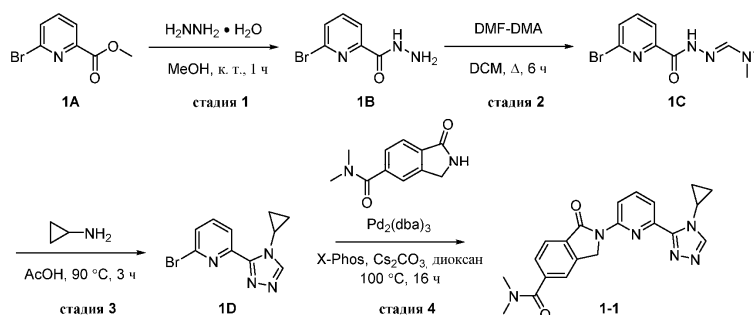
Описанные в настоящем изобретении соединения синтезировали с применением стандартных методик синтеза или с применением способов, известных из области техники, в комбинации с описанными в настоящем изобретении способами. Кроме того, представленные в настоящем описании растворители, значения температуры и другие реакционные условия могут меняться.

Исходные вещества, используемые для синтеза описанных в настоящем изобретении соединений, или синтезировали, или получали из коммерческих источников, таких как, без ограничения, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar и т.п.

Описанные в настоящем изобретении соединения и другие связанные соединения с различными заместителями синтезировали с применением методик и веществ, описанных в настоящем изобретении или известных другим способом, включая те, что встречаются в March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999). Общие способы получения соединений могут быть модифицированы применением соответствующих реагентов и условий введения различных фрагментов, встречающихся в формулах, представленных в настоящем изобретении. Подробное описание методик, применимых к образованию защитных групп и их удалению, описаны в Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, которые включены в настоящее описание посредством ссылки для такого раскрытия.

Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, такое как соединение 1, получали путем, как показано на схеме 1.

Схема 1:



Согласно некоторым вариантам осуществления фенольное соединение, такое как соединение 1А, гидразинировали при помощи подходящего реагента гидразинирования, с получением гидразидного фенольного соединения, такого как соединение 1В. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящим реагентом гидразинирования является гидразина гидрат. Согласно некоторым вариантам осуществления гидразидное фенольное соединение, такое как соединение 1В, соединяли с соответствующим формамидным соединением с получением соединенного гидразидного фенольного соединения, такого как соединение 1С. Согласно некоторым вариантам осуществления соответствующее формамидное соединение представляет собой диметилформамида диметилацеталь. Согласно некоторым вариантам осуществления соединенное гидразидное фенольное соединение, такое как соединение 1С, подвергали подходящим реакционным условиям с получением полициклического соединения, такого как соединение 1D. Согласно некоторым вариантам осуществления подходящие реакционные условия включают в себя обработку уксусной кислотой. Согласно некоторым вариантам осуществления полициклическое соединение подвергали подходящим реакционным условиям с получением соединения, такого как соединение 1.

Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения синтезировали, как изложено в примерах. По всему описанию группы и их заместители выбирались специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

#### **Дополнительные формы соединений**

Согласно одному аспекту описанные в настоящем изобретении соединения обладают одним или несколькими стереоцентрами и каждый стереоцентр существует независимо в любой из R или S конфигурации. Представленные в настоящем изобретении соединения включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. Представленные в настоящем описании соединения и способы включают в себя все цис-, транс-, син-, анти-, расположенные напротив (E) и рядом (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. Согласно определенным вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения получали в виде их отдельных стереоизомеров путем осуществления взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным расщепляющим средством с образованием пары диастереомерных соединений/солей, разделяя диастереомеры и восстанавливая оптически чистые энантиомеры. Согласно некоторым вариантам осуществления расщепление энантиомеров проводили с применением ковалентных диастереомерных производных описанных в настоящем изобретении соединений. Согласно другому варианту осуществления диастереомеры разделяли методиками разделения/расщепления на основе различий в растворимости. Согласно другим вариантам осуществления разделение стереоизомеров проводили методом хроматографии или образованием диастереомерных солей и разделением методом перекристаллизации или хроматографии или любой их комбинацией. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. Согласно некоторым вариантам осуществления стереоизомеры получали стереоселективным синтезом.

Используемые в настоящем описании "фармацевтически приемлемые" относятся к веществу, такому как носитель или разбавитель, что не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е., вещество может быть введено субъекту без вызывания нежелательных биологических эффектов или без пагубного взаимодействия с любыми другими компонентами композиции, в которой они содержались.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к составу соединения, который не вызывает значительного раздражения по отношению к организму, в который его вводили, и не подавляет биологическую активность или свойства соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтически приемлемые соли получали путем осуществления взаимодействия описанного в настоящем изобретении соединения с кислотами. Фармацевтически приемлемые соли также получали путем осуществления взаимодействия описанного в настоящем изобретении соединения с основанием с образованием соли.

Описанные в настоящем изобретении соединения могут быть образованы как и/или использованы как фармацевтически приемлемые соли. Тип фармацевтически приемлемых солей включают в себя без ограничения: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные путем осуществления взаимодействия свободной основной формы соединения с фармацевтически приемлемой: неорганической кислотой с образованием соли, такой как, например, соль хлористоводородной кислоты, соль бромистоводородной кислоты, соль серной кислоты, соль фосфорной кислоты, соль метафосфорной кислоты и т.п.; или органической кислотой с образованием соли, такой как, например, соль уксусной кислоты, соль пропионовой кислоты, соль гексановой кислоты, соль циклопентанпропионовой кислоты, соль гликолевой кислоты, соль пировиноградной кислоты, соль молочной кислоты, соль малоновой кислоты, соль янтарной кислоты, соль яблочной кислоты, соль малеиновой кислоты, соль фумаровой кислоты, соль трифторуксусной кислоты, соль виннокаменной кислоты, соль лимонной кислоты, соль бензойной кислоты, соль 3-(4-гидроксибензоил)бензойной кислоты, соль коричной кислоты, соль миндальной кислоты, соль метансульфоновой кислоты, соль этаносульфоновой кислоты, соль 1,2-этандисульфоновой кислоты, соль 2-гидроксизтаносульфоновой кислоты, соль бензолсульфоновой кислоты, соль толуолсульфоновой кислоты, соль 2-нафталинсульфоновой кислоты, соль 4-метилбикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновой кислоты,



соль глюкогептоновой кислоты, соль 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), соль 3-фенилпропионовой кислоты, соль триметилуксусной кислоты, соль третичной бутилуксусной кислоты, соль лаурилсерной кислоты, соль глюконовой кислоты, соль глутаминовой кислоты, соль гидроксинафтойной кислоты, соль салициловой кислоты, соль стеариновой кислоты, соль муконовой кислоты, соль масляной кислоты, соль фенилуксусной кислоты, соль фенилмасляной кислоты, соль вальпроевой кислоты и т.п.; (2) соли, образованные, если кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, заменен ионом металла, например, ионом щелочного металла (например, соль лития, соль натрия или соль калия), ионом щелочноземельного металла (например, соль магния или соль кальция) или ионом алюминия (например, соль алюминия). В некоторых случаях описанные в настоящем изобретении соединения могут связываться с органическим основанием с образованием соли, такой как без ограничения этаноламинавая соль, диэтианоламинавая соль, триэтианоламинавая соль, триметианоламинавая соль, N-метилглюкаминавая соль, дициклогексиламинавая соль или трим(гидроксиметил)метиламинавая соль. В других случаях описанные в настоящем изобретении соединения могут образовывать соли с аминокислотами, такие как без ограничения аргининовая соль, лизиновая соль и т.п. Приемлемые неорганические основания, используемые для образования солей с соединениями, которые включают в себя кислотный протон, включают в себя без ограничения гидроксид алюминия, гидроксид кальция, гидроксид калия, карбонат натрия, гидроксид натрия и т.п.

Следует понимать, что ссылка на фармацевтически приемлемую соль включает в себя аддитивные соли растворителя. Сольваты содержат или стехиометрические, или не стехиометрические количества растворителя, и могут быть образованы в течение процесса кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем изобретении соединений могут быть в целях удобства получены или образованы в течение описанных в настоящем изобретении процессов. Кроме того, представленные в настоящем изобретении соединения могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах.

#### **Пути введения**

Подходящие пути введения включают в себя без ограничения пероральный, внутривенный, ректальный, аэрозольный, парентеральный, офтальмический, легочный, трансмукозальный, трансдермальный, вагинальный, ушной, назальный и местный путь введения. Кроме того, только в качестве примера парентеральная доставка включает в себя внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, а также подоболочечные, прямо внутрижелудочные, внутрибрюшинные, внутрилимфатичные и интраназальные инъекции.

Согласно определенным вариантам осуществления описанное в настоящем изобретении соединение вводили местным, а не системным способом, например, путем инъекции соединения прямо в орган часто в виде депо-препарата или состава длительного высвобождения. Согласно конкретным вариантам осуществления составы длительного действия вводили внедрением (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекцией. Более того, согласно другим вариантам осуществления лекарственное средство доставляли в системе направленной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой орган-специфическим антителом. Согласно таким вариантам осуществления липосомы являлись ориентированы на и принимались селективно органом. Согласно еще одним вариантам осуществления описанное в настоящем изобретении соединение представлено в форме состава длительного высвобождения или в форме состава опосредованного высвобождения. Согласно еще одним вариантам осуществления описанное в настоящем изобретении соединение вводили местно.

#### **Фармацевтические композиции/составы**

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, составляют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции составляют стандартным путем с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых неактивных ингредиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые могут быть использованы фармацевтически. Соответствующий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое изложение фармацевтических соединений, описанных в данном документе, может быть найдено, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенной в данный документ посредством ссылки для такого раскрытия.

В данном документе предусмотрены фармацевтические композиции, которые содержат соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемая соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый неактивный ингредиент. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы II или его фармацевтически приемлемую соль и по

меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы III или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый наполнитель. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, вводят в виде фармацевтических композиций, в которых соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль смешивают с другими активными ингредиентами в виде комбинированной терапии. В соответствии с другими вариантами осуществления фармацевтические композиции содержат другие медицинские или фармацевтические средства, носители, вспомогательные вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие и эмульгирующие средства, активаторы растворимости, соли для регуляции осмотического давления и/или буферы. В соответствии с еще одними вариантами осуществления фармацевтические композиции содержат другие терапевтически полезные вещества.

Фармацевтическая композиция, используемая в данном документе, относится к смеси соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли с другими химическими компонентами (т.е., фармацевтически приемлемыми неактивными ингредиентами), такими как носители, наполнители, связывающие вещества, наполнители, суспендирующие средства, ароматизаторы, подсластители, дезинтегрирующие средства, диспергирующие средства, поверхностно-активные вещества, скользящие вещества, красители, разбавители, солюбилизаторы, смачивающие средства, пластификаторы, стабилизаторы, усилители проникновения, смачивающие средства, противовспенивающие средства, антиоксиданты, консерванты или одно или нескольких их комбинаций. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения млекопитающему.

Терапевтически эффективное количество может широко варьировать в зависимости от тяжести заболеваний, возраста и относительного состояния здоровья субъекта, эффективности используемого соединения и других факторов. Соединения могут быть использованы в отдельности или в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами в виде компонентов смесей.

Фармацевтические составы, описанные в данном документе, вводят субъекту с помощью подходящих путей введения, в том числе без ограничения перорального, парентерального (например, внутривенного, подкожного, внутримышечного), интраназального, буккального, местного, ректального или трансдермальных путей введения. Фармацевтические составы, описанные в данном документе, включают в себя без ограничения водосодержащие жидкие дисперсии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, быстро расплавляющиеся составы, таблетки, капсулы, пилюли, составы с замедленным высвобождением, составы с продленным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы в виде множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль, изготавливают стандартным способом, таким как, в качестве примера, с помощью способов стандартного смешивания, растворения, гранулирования, дражирования, растирания в порошок, эмульгирования, инкапсулирования, захватывания и прессования.

Фармацевтические композиции будут содержать по меньшей мере одно соединение формулы I, формулы II или формулы III в качестве активного ингредиента в форме свободной кислоты или свободного основания или в форме их фармацевтически приемлемой соли. Кроме того, способы и фармацевтические композиции, описанные в данном документе, содержат применение N-оксидов (при необходимости), кристаллических форм, аморфных фаз, а также активных метаболитов указанных соединений, имеющих тот же самый тип активности. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, соединения, описанными в данном документе, существуют в несольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.д. Сольватированные формы соединений, представленных в данном документе, также считаются раскрываемыми в данном документе.

Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, которые содержат соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль, составляют в любой подходящей лекарственной форме, в том числе без ограничения водных дисперсиях для перорального применения, жидкостей, гелей, сиропов, эликсиров, кашеи, суспензий, твердых лекарственных форм для перорального применения, составов с контролируемым высвобождением, быстро расплавляющихся составов, шипучих составов, лиофилизированных составов, таблеток, порошков, пилюль, драже, капсул, составов с замедленным высвобождением, составов с продленным высвобождением, составов с пульсирующим высвобождением, составов в виде множества частиц и смешанных составов с немедленным и контролируемым высвобождением.

Фармацевтические препараты, которые вводят перорально, включают в себя твердые капсулы из двух частей, изготовленные из желатина, а также мягкие герметические капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы из двух частей содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связывающими веществами, такими как крахмалы, и/или скользящими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и необязательно

стабилизаторами. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые капсулы из двух частей не содержат какого-либо другого ингредиента, кроме оболочки капсулы и активного ингредиента. В мягких капсулах активные соединения растворяют или суспендируют в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления добавляют стабилизаторы.

Все составы для перорального введения находятся в дозах, подходящих для такого введения.

В соответствии с одним аспектом твердые лекарственные формы для перорального введения получают в результате смешивания соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими из следующего: антиоксидантами, ароматизаторами и носителями, такими как связывающие вещества, суспендирующие средства, дезинтегрирующие средства, наполнители, поверхностно-активные вещества, солюбилизаторы, стабилизаторы, скользящие средства, смачивающие средства и разбавители.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые лекарственные формы, раскрываемые в данном документе, находятся в форме таблетки (в том числе суспендируемой таблетки, быстро расплавляющейся таблетки, дезинтегрирующей при надкусывании таблетки, быстро дезинтегрирующей таблетки, шипучей таблетки или каплеты), пилюли, порошка, капсулы, твердой дисперсии, твердого раствора, биоразлагаемой лекарственной формы, составов с контролируемым высвобождением, лекарственных форм с пульсирующим высвобождением, составов в виде множества частиц, крупинок, пеллетов, гранул. В соответствии с другими вариантами осуществления фармацевтический состав находится в форме порошка. В соответствии с еще одними вариантами осуществления фармацевтический состав находится в форме таблетки. В соответствии с другими вариантами осуществления фармацевтический состав находится в форме капсулы.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые лекарственные формы, например таблетки, шипучие таблетки и капсулы, получают в результате смешивания частиц соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли с одним или несколькими фармацевтическими наполнителями с образованием нерасфасованной смешанной композиции. Нерасфасованную смесь легко подразделяют на одинаково эффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления отдельные единичные формы содержат пленочные покрытия. Указанные составы изготавливают с помощью стандартных методик изготовления составов.

Стандартные методики изготовления составов включают в себя, например, один или комбинацию способов: (1) сухое смешивание, (2) прямое прессование, (3) измельчение, (4) сухое или безводное гранулирование, (5) влажное гранулирование или (6) слияние. Другие способы включают в себя, например, сушку распылением, дражирование, гранулирование из расплава, гранулирование, сушку распылением или покрытие в псевдооживленном слое (например, покрытие методом Вюрстера), нанесение покрытия с распылением по касательной, распыление, таблетирование, экструзия и т.д.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления таблетки будут содержать пленку, покрывающую конечную прессованную таблетку. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пленочное покрытие может обеспечивать замедленное высвобождение соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли из состава. В соответствии с другими вариантами осуществления пленочное покрытие способствует комплаентности пациента (например, покрытия Opadry® или сахарное покрытие). Пленочные покрытия, содержащие Opadry®, в типичном случае варьируют от приблизительно 1 до приблизительно 3% массы таблетки.

Капсула может быть получена, например, с помощью помещения нерасфасованной смеси состава соединения, описанного выше, внутрь капсулы. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления составы (безводные суспензии и растворы) помещают в мягкую желатиновую капсулу. В соответствии с другими вариантами осуществления составы помещают в стандартные желатиновые капсулы или нежелатиновые капсулы, такие как капсулы, содержащие HPMC. В соответствии с другими вариантами осуществления состав помещают во вскрываемую капсулу, при этом капсула проглатывается целиком или капсула открывается и содержимое рассеивается на пищу перед поеданием.

В соответствии с различными вариантами осуществления частицы соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемая соль и один или несколько наполнителей смешивают методом сухого смешивания и прессуют в массу, такую как таблетка, имеющую твердость, достаточную для получения фармацевтической композиции, которая по сути дезинтегрируется в пределах менее чем приблизительно 30 мин, менее чем приблизительно 35 мин, менее чем приблизительно 40 мин, менее чем приблизительно 45 мин, менее чем приблизительно 50 мин, менее чем приблизительно 55 мин или менее чем приблизительно 60 мин после перорального введения, тем самым высвобождая состав в желудочно-кишечную жидкость.

В соответствии с еще одними вариантами осуществления также получают шипучие порошки. Шипучие соли использовали для диспергирования лекарственных препаратов в воде для перорального введения.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления фармацевтические твердые лекарствен-

ные формы для перорального применения составляют с целью получения контролируемого высвобождения активного соединения. Контролируемое высвобождение относится к высвобождению активного соединения из лекарственной формы, в которую оно включено в соответствии с необходимым профилем в течение длительного периода времени. Профили контролируемого высвобождения включают в себя, например, профили с длительным высвобождением, пролонгированным высвобождением, пульсирующим высвобождением и замедленным высвобождением. В отличие от композиций с немедленным высвобождением композиции с контролируемым высвобождением обеспечивают доставку средства субъекту в течение длительного периода времени в соответствии с предварительно определенным профилем. Такие скорости высвобождения могут обеспечивать терапевтически эффективные уровни средства в течение продолжительного периода времени и, тем самым, более длительный фармакологический ответ, при этом сводя к минимуму побочные эффекты по сравнению со стандартными лекарственными формами с быстрым высвобождением. Такие более длительные периоды ответа обеспечивают многие характерные преимущества, которые не достигаются в случае соответствующих короткодействующих препаратов с немедленным высвобождением.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления твердые лекарственные формы, описанные в данном документе, составляют в виде лекарственных форм для перорального применения с замедленным высвобождением, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, т.е., в виде лекарственной формы фармацевтической композиции для перорального применения, описанной в данном документе, в которой используют кишечнорастворимую оболочку для воздействия на высвобождение в тонком кишечнике или толстом кишечнике. В соответствии с одним аспектом лекарственная форма, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, представляет собой прессованную или формованную или экструдированную таблетку/форму (покрытую или непокрытую), содержащую гранулы, порошок, pellets, крупинки или частицы активного ингредиента и/или другие компоненты композиции, которые сами по себе являются покрытыми или непокрытыми. В соответствии с одним аспектом лекарственная форма для перорального применения, покрытая кишечнорастворимой оболочкой, находится в форме капсулы, содержащей pellets, крупинки или гранулы.

Стандартные методики покрытия, такие как покрытие распылением или дражирование, используют для нанесения покрытий. Толщина покрытия должна быть достаточной для обеспечения того, чтобы лекарственная форма для перорального применения оставалась интактной до того, пока не будет достигнута необходимая область местной доставки в кишечном тракте.

В соответствии с другими вариантами осуществления составы, описанные в данном документе, составляют с помощью лекарственной формы с пульсирующим высвобождением. Лекарственная форма с пульсирующим высвобождением способна обеспечивать один или несколько импульсов немедленного высвобождения в предварительно определенные временные точки после контролируемого времени задержки или в определенные области. В соответствии с одним вариантом осуществления лекарственная форма с пульсирующим высвобождением содержит по меньшей мере две группы частиц (т.е., в виде множества частиц), каждая из которых содержала состав, описанный в данном документе. Первая группа частиц обеспечивает по сути немедленную дозу активного соединения при заглатывании млекопитающим. Первая группа частиц может быть либо покрытой, либо содержать покрытие и/или наполнитель. В соответствии с одним аспектом вторая группа частиц включает в себя покрытые частицы. Покрытие второй группы частиц обеспечивает задержку от приблизительно 2 до приблизительно 7 ч после заглатывания до высвобождения второй дозы. Подходящие покрытия фармацевтических композиций описаны в данном документе или в данной области техники.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления предусмотрены фармацевтические составы, которые содержат соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере одно диспергирующее средство или суспендирующее средство для перорального введения субъекту. Составы могут представлять собой порошок и/или гранулы для суспензии, а при смешивании с водой получают по сути однородную суспензию.

В соответствии с одним аспектом жидкие лекарственные формы для перорального введения находятся в форме водных суспензий, выбранных из группы, состоящей без ограничения из фармацевтически приемлемых водных дисперсий, эмульсий, растворов, эликсиров, гелей и сиропов для перорального применения. См., например, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002). Кроме частиц соединения формулы I, формулы II или формулы III жидкие лекарственные формы содержат вспомогательные вещества, такие как: (a) дезинтегрирующие средства; (b) диспергирующие средства; (c) смачивающие средства; (d) по меньшей мере один консервант, (e) средства, повышающие вязкость, (f) по меньшей мере один подсластитель и (g) по меньшей мере один ароматизатор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водные дисперсии могут дополнительно содержать кристаллический ингибитор.

Буккальные составы, которые содержат соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль вводят с помощью ряда составов, известных в данной области техники. Например, такие составы включают в себя без ограничения составы патентов США №№ 4229447, 4596795, 4755386 и 5739136. Кроме того, буккальные лекарственные формы, описанные в данном доку-

менте, могут дополнительно содержать биоразлагаемый (гидролизуемый) полимерный носитель, который также необходим для прикрепления лекарственной формы к слизистой буккального эпителия. В случае буккального или сублингвального введения композиции могут иметь форму таблеток, пастилок или гелей, составленных стандартным способом.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль получают в виде трансдермальных лекарственных форм. В соответствии с одним вариантом осуществления трансдермальные составы, описанные в данном документе, содержат по меньшей мере три компонента: (1) состав соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемая соль; (2) усилитель проникновения и (3) водное вспомогательное вещество. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальные составы содержат дополнительные компоненты, такие как без ограничения желатинирующие средства, кремы и мазевые основы и т.п. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления трансдермальный состав дополнительно содержит тканое или нетканое вещество основы для усиления всасывания и предупреждения удаления трансдермального состава из кожи. В соответствии с другими вариантами осуществления трансдермальные составы, описанные в данном документе, могут поддерживать насыщенное или ненасыщенное состояние с целью активации диффузии в кожу.

В соответствии с одним аспектом в составах, подходящих для трансдермального введения соединений, описанных в данном документе, используют устройства для трансдермальной доставки и пластыри для трансдермальной доставки и они могут представлять собой липофильные эмульсии или буферные, водные растворы, растворенные и/или диспергированные в полимере или адгезивной основе. В соответствии с одним аспектом такие пластыри конструируют для непрерывной, пульсирующей доставки или доставки фармацевтических средств по требованию. Более того, трансдермальная доставка соединений, описанных в данном документе, может быть осуществлена с помощью ионтофоретических пластырей и т.п. В соответствии с одним аспектом трансдермальные пластыри обеспечивают контролируемую доставку активного соединения. В соответствии с одним аспектом трансдермальные устройства находятся в форме бандаж, содержащего партнера основы, резервуар, содержащий соединение, необязательно с носителями, необязательно мембрану, контролирующую скорость доставки соединения в кожу хозяина с контролируемой и предварительно определенной скоростью в течение длительного периода времени и средства фиксации устройства к коже.

В соответствии с одним аспектом соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемый носитель составляют в фармацевтическую композицию, подходящую для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции. В соответствии с одним аспектом составы, подходящие для внутримышечной, подкожной или внутривенной инъекции включают в себя физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для разведения в стерильные растворы или дисперсии. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или основ включают в себя воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин, кремофор и т.п.), растительные масла и органические сложные эфиры, такие как этилолеат. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления составы, подходящие для подкожной инъекции, содержат вспомогательные вещества, такие как консерванты, смачивающие вещества, эмульгирующие и диспергирующие вещества. Длительное всасывание фармацевтической формы для инъекций может быть достигнуто с помощью средств, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В случае внутривенных инъекций соединения, описанные в данном документе, составляют в водных растворах, предпочтительно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенкса, раствор Рингера или физиологический солевой буферный раствор.

В случае трансмукозального введения в составе используют проникающие вещества, подходящие для проникновения через мембрану. Такие проникающие вещества, как правило, известны в данной области техники. В случае других парентеральных инъекций подходящие составы включают в себя водные и неводные растворы, предпочтительно с физиологически совместимыми буферами или наполнителями. Такие наполнители являются известными.

Инъекции для парентерального введения могут включать в себя в себя болюсную инъекцию и непрерывную инфузию. Составы для инъекции могут быть представлены в единичной лекарственной форме, например, в ампулах или многодозных контейнерах, с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции, раскрываемые в данном документе, могут находиться в подходящей форме для парентеральной инъекции, такой как стерильные суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных основах, и могут содержать вспомогательные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. В соответствии с одним аспектом перед применением активный ингредиент находится в порошкообразной форме для разбавления подходящей основой, например, стерильной, не содержащей пирогенов, водой.

В соответствии с определенными вариантами осуществления могут быть использованы системы доставки фармацевтических соединений, такие как, например, липосомы и эмульсии. В соответствии с определенными вариантами осуществления композиции, предусмотренные в данном документе, также

могут содержать мукоадгезивный полимер, выбранный, среди прочего, например, из карбоксиметилцеллюлозы, карбомера (полимера на основе акриловой кислоты), поли(метилметакрилата), полиакриламида, поликарбофила, сополимера акриловой кислоты/бутилакрилата, альгината натрия и декстрана.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления соединения, описанные в данном документе, могут быть введены местно и могут быть составлены в ряде местно вводимых композиций, таких как растворы, суспензии, лосьоны, гели, пасты, обработанные лекарствами стики, бальзамы, кремы или мази. Такие фармацевтические соединения могут содержать солюбилизаторы, стабилизаторы, средства, усиливающие тоничность, буферы и консерванты.

#### **Комбинированные виды лечения**

В определенных случаях подходящим является введение по меньшей мере одного соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли в комбинации с одним или несколькими терапевтическими средствами.

В соответствии с одним вариантом осуществления терапевтическая эффективность одного или нескольких соединений, описанных в данном документе, усиливается в результате введения вспомогательного вещества (т.е., вспомогательное вещество может оказывать минимальный терапевтический эффект, однако в комбинации с другим терапевтическим средством суммарный терапевтический эффект для пациента усиливается). Или же в соответствии с некоторыми вариантами осуществления эффект, испытываемый пациентом, повышается в результате введения одного из соединений, описанных в данном документе, с другим терапевтическим средством (которое также включает в себя схему лечения), который также оказывает терапевтический эффект.

В соответствии с одним конкретным вариантом осуществления соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль вводят совместно со вторым терапевтическим средством, при этом соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль и второе терапевтическое средство приводит к модулированию различных аспектов заболевания, нарушения или патологического состояния, подлежащих лечению, тем самым обеспечивая более высокую суммарную пользу, чем введение любого терапевтического средства в отдельности.

В любом случае вне зависимости от заболевания, нарушения или патологического состояния, подлежащего лечению, суммарная польза, испытываемая пациентом, может только лишь носить аддитивный характер по отношению к двум терапевтическим средствам или пациент может испытывать синергистический эффект.

В соответствии с определенными вариантами осуществления различные терапевтически эффективные дозы соединений, раскрываемых в данном документе, будут использованы при составлении фармацевтической композиции и/или в схемах лечения, когда соединения, раскрываемые в данном документе, вводят в комбинации с одним или несколькими дополнительными средствами, такими как дополнительное терапевтически эффективное лекарственное средство, вспомогательное вещество и т.п. Терапевтически эффективные дозы лекарственных средств или других средств для применения в комбинированных схемах лечения могут быть определены с помощью средств, аналогичных тем, которые изложены выше в данном документе для самих действующих веществ. Кроме того, способы предупреждения/лечения, описанные в данном документе, охватывают применение метрономического дозирования, т.е., обеспечения более частых, более низких доз с целью сведения к минимуму токсических побочных эффектов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления схема комбинированного лечения охватывает схемы лечения, в которых введение соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемой соли, начинается до, во время или после лечения вторым средством, и продолжается до любого времени во время лечения вторым средством или после прекращения лечения вторым средством. Она также включает в себя виды лечения, в которых соединение формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль и второе средство, подлежащее использованию в комбинации, вводят одновременно или в различное время и/или через уменьшающиеся или увеличивающиеся интервалы во время периода лечения. Комбинированное лечение дополнительно включает в себя периодические виды лечения, которые начинаются и прекращаются в различное время с целью облегчения клинического лечения пациента.

Необходимо понимать, что схема дозирования с целью лечения, предупреждения или нормализации патологического (патологических) состояния (состояний), для которого (которых) предполагается облегчение, модифицируется в соответствии с рядом факторов (например, заболевания, нарушения или патологического состояния, от которых страдает субъект; возраста, массы, пола, питания и состояния здоровья субъекта). Таким образом, в некоторых случаях фактически используемая схема дозирования варьирует и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления отклоняется от схем дозирования, изложенных в данном документе.

В случае комбинированных видов терапии, описанных в данном документе, дозы совместно вводимых соединений варьируют в зависимости от типа совместно используемого лекарственного препарата, от конкретного используемого препарата, от заболевания или патологического состояния, подлежащих лечению и т.д. В соответствии с дополнительными вариантами осуществления при совместном введении с одним или несколькими терапевтическими средствами соединение, предусмотренное в данном доку-

менте, вводят либо одновременно с одним или несколькими терапевтическими средствами, либо последовательно.

В комбинированных видах терапии многочисленные терапевтические средства (одно из которых представляет собой одно из соединений, описанных в данном документе) вводят в любом порядке или даже одновременно. Если введение является одновременным, то многочисленные терапевтические средства предусмотрены, только в качестве примера, в единичной унифицированной или в множественных формах (например, в виде единичной пилюли или в виде двух отдельных пилюль).

Соединения формулы I, формулы II или формулы III или их фармацевтически приемлемую соль, а также комбинированные препараты вводят до, во время или после возникновения заболевания или патологического состояния, а время введения композиции, содержащей соединение, варьирует. Таким образом, в соответствии с одним вариантом осуществления соединения, описанные в данном документе, используют в качестве профилактического средства и вводят непрерывно субъектам с предрасположенностью к развитию патологических состояний или заболеваний с целью предупреждения возникновения заболевания или патологического состояния. В соответствии с другим вариантом осуществления соединения и композиции вводят субъекту во время или в кратчайший срок после наступления симптомов. В соответствии с конкретными вариантами осуществления соединения описанное в данном документе, вводят в кратчайший срок после того, как заболевание или патологическое состояние выявляют или подозревают, или в течение времени, необходимого для лечения заболевания. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления продолжительность, требуемая для лечения, варьирует, и продолжительность лечения корректируют с тем, чтобы оно соответствовало конкретным потребностям каждого субъекта. Например, в соответствии с конкретными вариантами осуществления соединения, описанное в данном документе, или состав, содержащий указанное соединение, вводят в течение по меньшей мере 2 недель, от приблизительно 1 месяца до приблизительно 5 лет.

### Примеры

Раскрытые в настоящем изобретении соединения получали способами, представленными в реакционных схемах ниже. В настоящем описании представлены процедуры, которые в комбинации со средним уровнем знанием химика органического синтеза области техники находятся в некоторых вариантах осуществления, используемых для получения полного диапазона соединений, как раскрыто и заявлено в настоящем изобретении.

Исходные вещества и реагенты, используемые при получении таких соединений, являются или доступными от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, Calif.) или Sigma (St. Louis, Mo.), или были получены способами, известными специалистам из области техники процедурами, изложенными в ссылках, таких как Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplemental (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition) и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Такие схемы являются только иллюстративными по отношению к некоторым способам, при помощи которых раскрытые в настоящем изобретении соединения в некоторых вариантах осуществления синтеза синтезировали и различные модификации таких схем могут быть сделаны и будут предполагаться специалистом настоящей области техники при ссылке на настоящее раскрытие. Исходные вещества, промежуточные соединения и конечные продукты реакции могут быть выделены и очищены при необходимости с применением традиционных методик, включая без ограничения фильтрацию, дистилляцию, кристаллизацию, хроматографию и т.п. Такие вещества могут характеризоваться с применением традиционных способов, включая физические константы и спектральные данные. Спектры протонного ядерно-магнитного резонанса получали на спектрометре Bruker 400 МГц. Спектры получали в ppm и константы связи, значения J, сообщали в герцах (Гц). Масс-спектрометрические анализы проводили на Agilent 6120 масс-спектрометре в ESI или APCI режиме при необходимости.

Далее представлены используемые в настоящем изобретении некоторые аббревиатуры:

DCM: дихлорметан

DMAP: 4-диметиламинопиридин

DMF: диметилформамид

DMF-DMA: N,N-диметилформамид диметилацеталь

EDCI: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

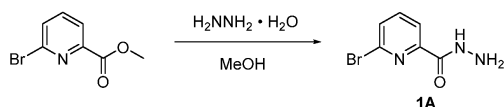
EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

MeOH: метанол

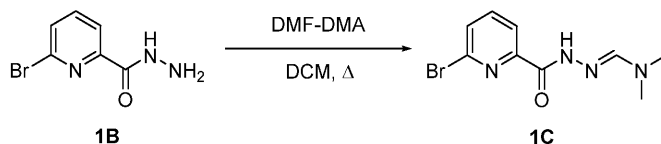
PE: петролейный эфир.

Пример 1. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 1)



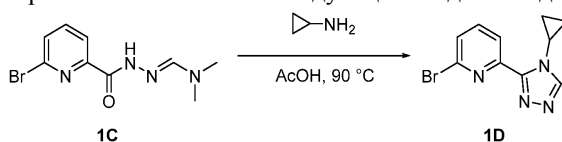
Гидразина гидрат (1,16 мг, 23,1 ммоль, 10 экв.) добавляли к раствору метил-6-бромпиридината (500 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) при комнатной температуре, затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого гидразидного продукта 1А, который использовали без дополнительной очистки:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.84 (s, 1H), 8.12 (d, J=7.5 Гц, 1H), 7.71 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.62 (d, J=7.9 Гц, 1H), 4.10 (brs, 2H).



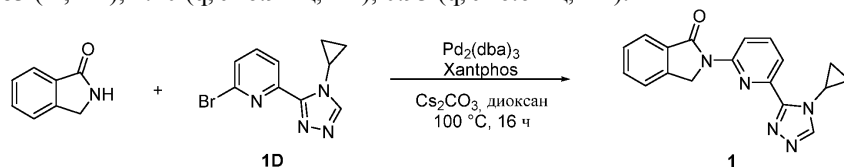
Раствор соединения 1B (500 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) и DMF-DMA (1,38 г, 11,6 ммоль, 5,0 экв.) в DCM (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч.

После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта 1С, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Циклопропиламин (396 мг, 6,93 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соединения 1С (630 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) в ледяной уксусной кислоте (15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 3 ч реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии (30-100% EtOAc в PE) с получением 500 мг соединения 1D (>85% чистоты). Частично очищенное вещество затем использовали сразу на следующей стадии.

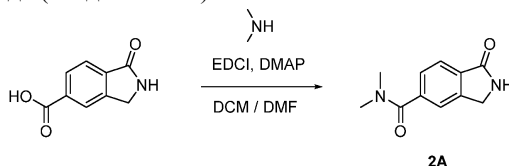
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.29 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.55 (d, J=7.9 Гц, 1H), 3.91-3.83 (m, 1H), 1.20 (q, J=6.9 Гц, 2H), 0.93 (q, J=6.6 Гц, 2H).



Смесь изоиндолин-1-она (150 мг, 1,13 ммоль), соединения 1D (300 мг, 1,13 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (31 мг, 0,034 ммоль), Xantphos (20 мг, 0,034 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (443 мг, 1,36 ммоль) в диоксане (25 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 1 (270 мг, 75% выход) в виде грязно-белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.07 (t, J=8 Гц, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.59-7.53 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI m/z 318.1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 2. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметил-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид (соединение 2)

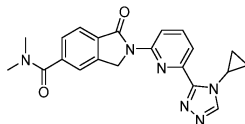


Перемешиваемую смесь 1-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 1,13 ммоль, 1,0 экв.), диметиламина гидрохлорида (138 мг, 1,69 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (324 мг, 1,69 ммоль, 1,5 экв.), DMAP (276 мг, 2,26 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (20 мл) и DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc в PE) с получением соединения 2А (140 мг, 61% выход):

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.9 Гц, 1H), 6.68 (s, 1H),



4.49 (s, 2H), 3.06 (d,  $J=65.0$  Гц, 6H).



2

Соединение 2 синтезировали согласно процедуре для соединения 1 с замещением промежуточного соединения 2A вместо изоиндолин-1-она с получением продукта с 43% выходом:

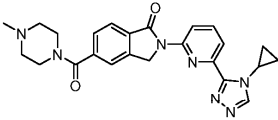
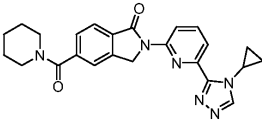
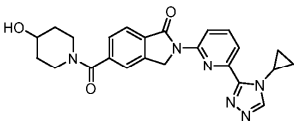
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (d,  $J=8.1$  Гц, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03-7.89 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (d,  $J=7.8$  Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.07 (d,  $J=59.0$  Гц, 6H), 1.14 (d,  $J=6.7$  Гц, 2H), 0.98 (d,  $J=2.8$  Гц, 2H); ESI  $m/z$  389.2  $[\text{M}+1]^+$ .

Соединения 3-25 в табл. 2 синтезировали согласно процедуре для соединения 2 с замещением соответствующего амина вместо диметиламина.

Таблица 2

| Соединение | Название                                                                                                            | Структура | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3          | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-N-метил-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид                      |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 4.8$ Гц, 1H), 8.64 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 4.4$ Гц, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H); ESI $m/z$ 375.1 $[\text{M} + 1]^+$ |
| 4          | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-N-(2-метоксиэтил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид            |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.77 (s, 2H), 8.65 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.91 (d, $J = 7.6$ Гц, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.12 (br, 1H), 3.48 (s, 4H), 3.28 (s, 3H), 1.14 (d, $J = 6$ Гц, 2H), 1.0 (s, 2H); ESI $m/z$ 418.9 $[\text{M} + 1]^+$                                     |
| 5          | N-(2-(1H-имидазол-1-ил)этил)-2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.16 (s, 1H), 8.95-8.92 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.96-7.91 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.77-3.76 (m, 2H), 1.13-1.12 (m, 2H), 1.10 (s, 2H); ESI $m/z$ 454.9 $[\text{M} + 1]^+$                      |
| 6          | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(1H-пиразол-1-карбонил)изоиндолин-1-он                    |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.67-8.65 (m, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.5 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 8.10 (t, $J = 8$ Гц, 1H), 8.01 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 7.92 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.77-6.76 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.15-4.10 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI $m/z$ 412.1 $[\text{M} + 1]^+$                     |

|   |                                                                                                                                       |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(морфолин-4-карбонил)изоиндолин-1-он                               |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 2.4 Гц, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.66-3.58 (m, 8H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H);<br>ESI <i>m/z</i> 431.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                                               |
| 8 | N-циклопропил-2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбоксамид                         |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.4 Гц, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.91-7.88 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.75-0.70 (m, 2H), 0.62-0.58 (m, 2H);<br>ESI <i>m/z</i> 400.2 [M + 1] <sup>+</sup>                                              |
| 9 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксо-N-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)изоиндолин-5-карбоксамид |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>$\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.13-4.03 (m, 2H), 3.90 (d, <i>J</i> = 9.6 Гц, 2H), 3.43-3.38 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H);<br>ESI <i>m/z</i> 445.2 [M + 1] <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(4-метилпиперазин-1-карбонил)изоиндолин-1-он    |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.95-3.91 (m, 1H), 3.83 (br, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.52 (br, 2H), 2.37 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H);<br>ESI m/z 444.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                                      |
| 11 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(пиперидин-1-карбонил)изоиндолин-1-он           |    | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (dd, <i>J</i> = 0.8 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.36 (br, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H);<br>ESI m/z 429.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                                                                                       |
| 12 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)изоиндолин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.82 (d, <i>J</i> = 4 Гц, 1H), 4.15-3.98 (m, 2H), 3.81-3.73 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.19-3.06 (m, 1H), 1.88-1.68 (m, 2H), 1.47-1.29 (m, 2H), 1.16-1.07 (m, 2H), 1.01-0.94 (m, 2H);<br>ESI m/z 445.1 [M + 1] <sup>+</sup> |

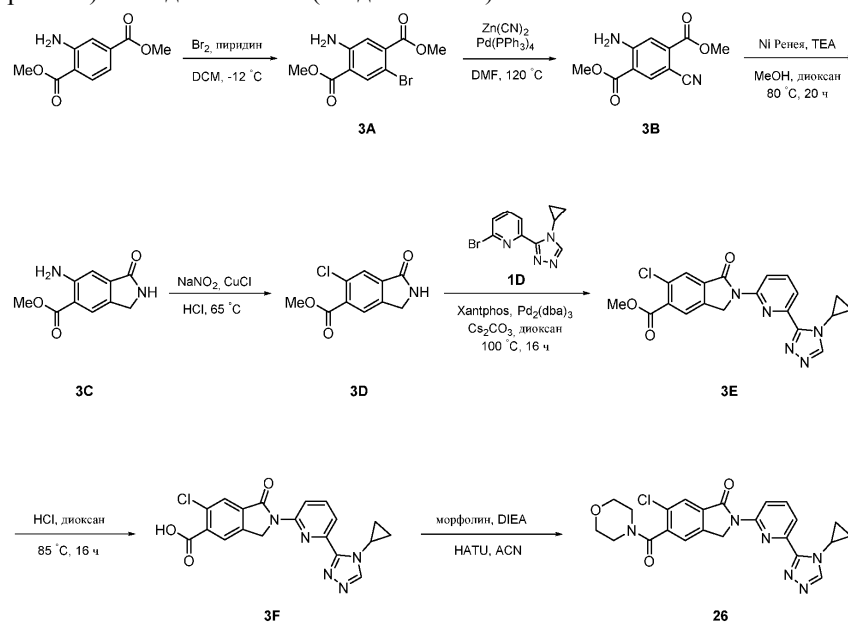
|    |                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 | 2-(6-(4-<br>циклопропил-4 <i>H</i> -<br>1,2,4-триазол-3-<br>ил)пиридин-2-ил)-<br>5-(4-гидрокси-4-<br>метилпиперидин-<br>1-<br>карбонил)изоиндол<br>ин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.90 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 2 Гц, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 1.60-1.39 (m, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 459.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                            |
| 14 | 2-(6-(4-<br>циклопропил-4 <i>H</i> -<br>1,2,4-триазол-3-<br>ил)пиридин-2-ил)-<br>5-(4-<br>метокси-пиперидин<br>-1-<br>карбонил)изоиндол<br>ин-1-он         |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.87 (m, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.96 (br, 1H), 3.48-3.44 (m, 2H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.17 (br, 1H), 1.91 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.49 (s, 1H), 1.43 (s, 1H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 459.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                          |
| 15 | 2-(6-(4-<br>циклопропил-4 <i>H</i> -<br>1,2,4-триазол-3-<br>ил)пиридин-2-ил)-<br>5-(4-<br>(диметиламино)пи<br>перидин-1-<br>карбонил)изоиндол<br>ин-1-он   |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.46 (br, 1H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.39-2.33 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.86-1.83 (m, 1H), 1.71-1.68 (m, 1H), 1.39-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H);<br>ESI m/z 472.2 [M + 1] <sup>+</sup> |

|    |                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 | 5-(4-ацетилпиперазин-1-карбонил)-2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он         |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.90 (t, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12-4.06 (m, 1H), 3.69-3.37 (m, 8H), 2.04 (br, 3H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 472.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                             |
| 17 | N-(1-(2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксониндолин-5-карбонил)пиперидин-4-ил)ацетамид |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.91-7.86 (m, 3H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.33 (br, 1H), 4.12-4.07 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.645-3.52 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.29-1.24 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 486.1 [M + 1] <sup>+</sup> |
| 18 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(пирролидин-1-карбонил)изоиндолин-1-он                |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.90-7.87 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.50 (t, 6.4 Гц, 2H), 3.40-3.37 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 4H), 1.12-1.07 (m, 4H), 1.0-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 415.1[M + 1] <sup>+</sup>                                                             |
| 19 | 5-(азетидин-1-карбонил)-2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он                  |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.0-7.91 (m, 3H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.30 (tt, <i>J</i> = 7.6 Гц, 4H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H);<br>ESI m/z 401.1[M + 1] <sup>+</sup>                                                                                                        |

|    |                                                                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 | 2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(3-оксопиперазин-1-карбонил)изоиндолин-1-он                                           |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.14-8.07 (m, 2H), 7.90 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.25 (s, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H);<br>ESI m/z 444.0 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                       |
| 21 | 5-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-карбонил)-2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.75 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.0-7.92 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.30 (d, <i>J</i> = 12.4 Гц, 1H), 3.18 (d, <i>J</i> = 12.8 Гц, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.13 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 0.97 (s, 2H);<br>ESI m/z 457.1 [M + 1] <sup>+</sup> |
| 22 | ( <i>R</i> )-2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(3-метоксипирролидин-1-карбонил)изоиндолин-1-он                          |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )<br>δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.11-8.07 (m, 1H), 7.90-7.87 (m, 3H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12-3.95 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.02-1.92 (m, 2H), 1.13 (d, <i>J</i> = 6.4 Гц, 2H), 0.99 (s, 2H);<br>ESI m/z 445.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                       |
| 23 | метил-1-(2-(6-(4-циклопропил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-карбонил)пиперидин-4-карбоксилат                            |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.11-2.82 (s, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.11-1.73 (m, 4H), 1.22-1.16 (m, 2H), 1.01 (s, 2H);<br>ESI m/z 487.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                               |

|    |                                                                                                             |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 24 | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(тиоморфолин-4-карбонил)изоиндолин-1-он           |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, $J$ = 8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, $J$ = 8 Гц, 1H), 7.91-7.89 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 3.97-3.85 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.70-2.62 (m, 4H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI $m/z$ 447.0 $[M + 1]^+$                                       |
| 25 | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(4-(метилтио)пиперидин-1-карбонил)изоиндолин-1-он |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.50 (d, $J$ = 8 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.48 (br, 1H), 3.94 (t, 6.8 Гц, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.17 (t, $J$ = 10.8 Гц, 2H), 2.88-2.83 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 5H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.16-1.12 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI $m/z$ 475.0 $[M + 1]^+$ |

Пример 3. Получение 6-хлор-2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(морфолин-4-карбонил)изоиндолин-1-она (соединение 26)



Бром (7,43 мл, 0,14 моль) добавляли по каплям к  $-12^\circ\text{C}$  суспензии диметил-2-аминотерефталата (25,0 г, 0,12 моль) и пиридина (19 мл, 0,24 моль) в дихлорметане (500 мл) в течение 1 ч. После добавления реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали всю ночь. Смесь концентрировали и остаток повторно кристаллизировали из 95% этанола с получением соединения 3A (20 г, 58% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.90 (d,  $J$ =10.8 Гц, 6H), 1.59 (s, 2H); ESI  $m/z$  289.2, 291.2  $[M+1]^+$ .

Смесь соединения 3A (20,0 г, 69,4 ммоль), цианида цинка(II) (9,37 г, 83,3 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) (4,0 г, 3,47 ммоль) суспендировали в DMF (200 мл) и реакционную смесь дегазировали и продували аргон. Реакционную смесь нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток растирали в порошок с горячей водой (200 мл) и продукт собирали фильтрацией с получением промежуточного соединения 3B (11,2 г, 70% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.84 (s, 3H); ESI  $m/z$  235.2  $[M+1]^+$ .

$\text{Ni}$  Ренея (1 г) добавляли к смеси соединения 3B (4 г, 17,1 ммоль) в MeOH (150 мл), TEA (20 мл) и диоксана (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0,5 МПа  $\text{H}_2$  при  $80^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Продукт очищали методом флеш-

хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 3С (2,9 г, 82% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 3H);

ESI  $m/z$  207.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Раствор нитрита натрия (1,94 г, 28,1 ммоль) в воде (40 мл) добавляли к суспензии соединения 3С (2,9 г, 14,06 ммоль) в конц. HCl (100 мл) при 0°C. После перемешивания при 0°C в течение 10 мин добавляли хлорид меди(I) (2,88 г, 28,1 ммоль) в конц. HCl (100 мл) и реакцию смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором (20 мл), сушили с сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (3% MeOH в DCM) с получением соединения 3D (723 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98 (s, 3H);

ESI  $m/z$  226.0, 228.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 3D (400 мг, 1,77 ммоль), промежуточного соединения 1D (470 мг, 1,77 ммоль), карбоната цезия (1,15 г, 3,54 ммоль), Xantphos (1,02 г, 0,09 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (49 мг, 0,05 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (0,5-1,5% MeOH в DCM) с получением соединения 3E (354 мг, 49% выход) в виде белого твердого вещества:

ESI  $m/z$  410.1, 412.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Суспензию соединения 3E (150 мг, 0,37 ммоль) в HCl (6 М, 10 мл) и диоксане (10 мл) перемешивали при 85°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением карбоксилата 3F (120 мг, 83% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.72 (dd,  $J=7.6$  Гц, 1.2 Гц), 8.25 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.94-3.88 (m, 1H), 1.12 (q,  $J=6.4$  Гц, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H);

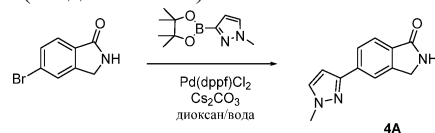
ESI  $m/z$  396.0, 397.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 3F (60 мг, 0,15 ммоль), морфолина (26 мг, 0,30 ммоль), NATU (86 мг, 0,23 ммоль) и DIEA (1 мл) в ACN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 25 (45 мг, 64% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.10 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=6.8$  Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 5.25-5.15 (m, 2H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.57-3.54 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.99-0.98 (m, 2H);

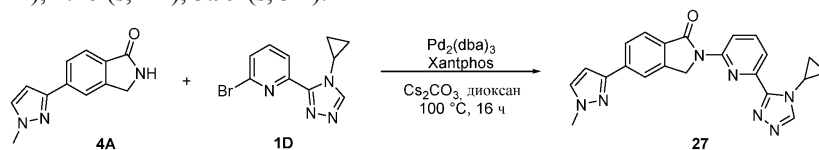
ESI  $m/z$  465.0, 466.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 4. Получение 6-хлор-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(морфолин-4-карбонил)изоиндолин-1-она (соединение 27)



Смесь соединения 5-бромизоиндолин-1-она (200 мг, 0,94 ммоль, 1,0 экв.), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (215 мг, 1,04 ммоль, 1,1 экв.), карбоната цезия (922 мг, 2,83 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (21 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (30-100% EtOAc в PE) с получением соединения 4A (120 мг, 60% выход):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (s, 1H), 7.89 (d,  $J=0.8$  Гц, 2H), 7.43 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 6.62 (d,  $J=2.3$  Гц, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 3H).



Смесь соединения 4A (81 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), соединения 1D (78 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (148 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (10 мг, 0,01 ммоль), X-Phos (5 мг, 0,01 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, фильтровали и полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) и остаток перемешивали в диэтиловом эфире (20 мл) в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтро-



вывали с получением соединения 27 (58 мг, 39% выход):

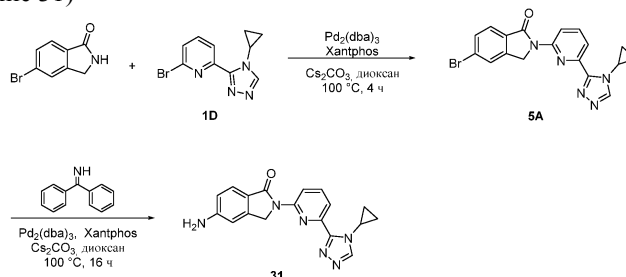
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.77 (d,  $J=8.3$  Гц, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.05-7.86 (m, 5H), 7.43 (d,  $J=2.1$  Гц, 1H), 6.64 (d,  $J=2.2$  Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 1.16 (d,  $J=6.8$  Гц, 2H), 1.00 (d,  $J=3.7$  Гц, 2H); ESI  $m/z$  398.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Соединения 28-30 в табл. 3 синтезировали согласно процедуре для соединения 27 с замещением соответствующего бороната вместо 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

Таблица 3

| Соединение | Название                                                                                            | Структура | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1-он          |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 13.12 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.18-7.87 (m, 6H), 6.88 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 1.14 (d, $J = 6$ Гц, 4H); ESI $m/z$ 384.1 $[\text{M} + 1]^+$                                                                                                             |
| 29         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)изоиндолин-1-он  |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.77 (dd, $J = 8.4$ Гц, 0.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.95 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.56 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 6.40 (d, $J = 2$ Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.95 (s, 4H), 1.16-1.11 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI $m/z$ 398.2 $[\text{M} + 1]^+$ |
| 30         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)изоиндолин-1-он |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 9.08 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.08-8.05 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 3H), 5.19 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.10-4.09 (m, 4H), 1.14-1.12 (m, 2H), 1.03 (br, 2H); ESI $m/z$ 397.9 $[\text{M} + 1]^+$                                                                |

Пример 5. Получение 5-амино-2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 31)



Смесь 5-бромизоиндолин-1-она (636 мг, 3,0 ммоль), соединения 1D (800 мг, 3,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (82 мг, 0,09 ммоль), Xantphos (52 мг, 0,09 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,17 г, 3,6 ммоль) в диоксане (60 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После этого смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 5A (400 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.07 (t,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.0 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.89 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J=3.2$  Гц, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.11-4.04 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H);

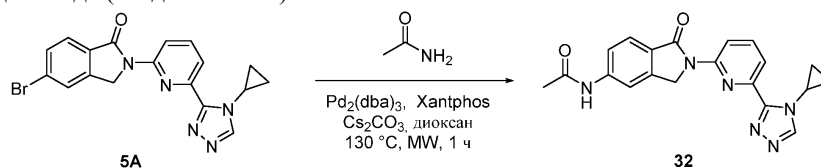
ESI  $m/z$  396.1, 398.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Смесь соединения 5A (400 мг, 1,01 ммоль), дифенилметанамина (550 мг, 3,03 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (987 мг, 3,03 ммоль) в диоксане (40 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли HCl (1,0 M, 50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После этого смесь экстрагировали этилацетатом. Водную фазу нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили с сульфатом натрия, концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (2-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 31 (30 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.99 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.78 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.48 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 1.12-1.07 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H);

ESI  $m/z$  333.2  $[\text{M}+1]^+$ .

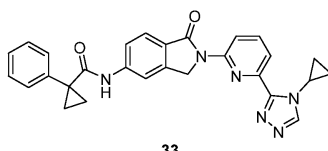
Пример 6. Получение N-(2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)ацетамида (соединение 32)



Смесь соединения 5A (100 мг, 0,25 ммоль), ацетамида (45 мг, 0,76 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (7 мг, 0,0076 ммоль), Xantphos (8 мг, 0,013 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (100 мг, 0,31 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до  $130^\circ\text{C}$  в течение 1 ч при микроволновом облучении. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 32 (5 мг, 5%) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10.37 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.85 (d,  $J=6.8$  Гц, 1H), 7.77 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.53 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.13 (br, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.12-1.11 (m, 2H), 0.95 (s, 2H);

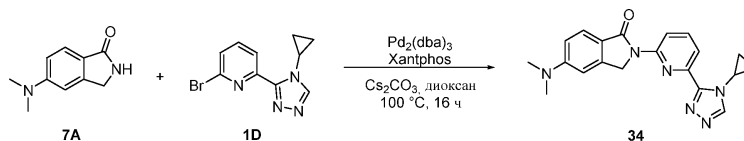
ESI  $m/z$  375.2  $[\text{M}+1]^+$ .



N-(2-(6-(4-Циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-фенилциклопропан-1-карбоксамид (соединение 33) получали согласно процедуре для соединения 32 с замещением 1-фенилциклопропан-1-карбоксамида вместо ацетамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.49 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.86 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.73 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.62 (dd,  $J=7.6$  Гц, 6.8 Гц, 1H), 7.43-7.36 (m, 4H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 1.50-1.48 (m, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI  $m/z$  477.1  $[\text{M}+1]^+$ .

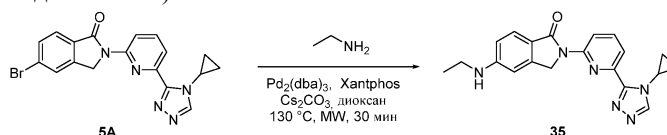
Пример 7. Получение N-(2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)ацетамида (соединение 34)



Перемешиваемую смесь соединения 7A (250 мг, 1,42 ммоль), соединения 1D (376 мг, 1,42 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (91 мг, 0,099 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,39 г, 4,26 ммоль) и Xantphos (82 мг, 0,142 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 34 (60 мг, 12% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.0 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.80 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J=8.8$  Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (dd,  $J=8.4$  Гц, 2.0 Гц, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.11-4.07 (m, 1H), 3.05 (s, 6H), 1.14-1.09 (m, 2H), 1.0-0.97 (m, 2H); ESI  $m/z$  361.0  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 8. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(этиламино)изоиндолин-1-она (соединение 35)



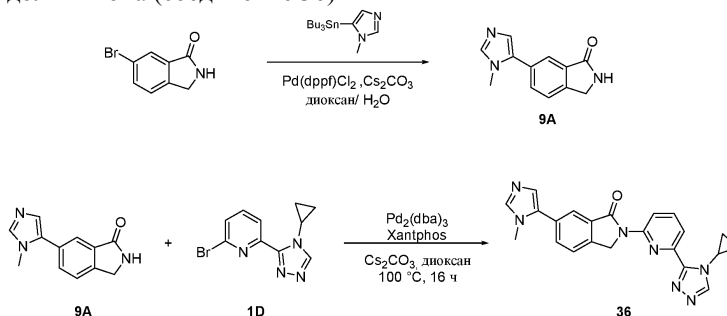
Смесь соединения 5A (400 мг, 1,0 ммоль), этиламина в THF (2,0 М, 8 мл),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (27 мг, 0,03

ммоль), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (391 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (4 мл) нагревали до  $130^\circ\text{C}$  в течение 30 мин при микроволновом облучении. После охлаждения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-10% MeOH в DCM) с получением соединения 35 (50 мг, 14%) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.66 (dd,  $J=7.6$  Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84-7.71 (m, 2H), 7.63 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.58 (dd,  $J=8.4$  Гц, 2 Гц, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 2H), 1.24 (t,  $J=7.2$  Гц, 3H), 1.08-1.03 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 2H);

ESI  $m/z$  361.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 9. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)изоиндолин-1-она (соединение 36)



Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (287 мг, 1,35 ммоль), 1-метил-5-(трибутилстанил)-1H-имидазол (500 мг, 1,35 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (33 мг, 0,041 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,32 г, 4,05 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (8 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 9A (220 мг, 76% выход) в виде коричневого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.76-7.15 (m, 4H), 7.15 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H);

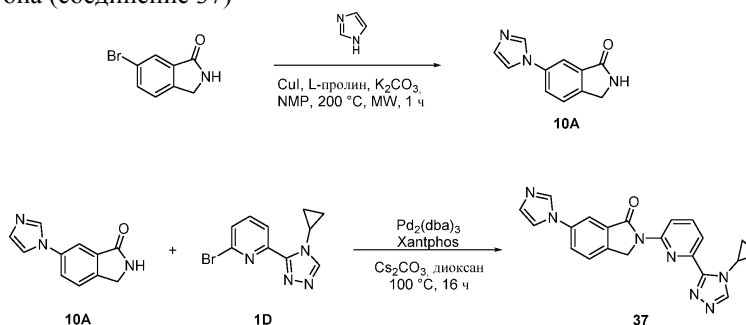
ESI  $m/z$  214.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Перемешиваемую смесь соединения 9A (220 мг, 1,03 ммоль), соединения 1D (273 мг, 1,03 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,03 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (404 мг, 1,24 ммоль) и Xantphos (18 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 36 (100 мг, 24% выход) в виде светло-желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.08 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.90-7.80 (m, 5H), 7.24 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.0-0.97 (m, 2H);

ESI  $m/z$  398.2  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 10. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(1H-имидазол-1-ил)изоиндолин-1-она (соединение 37)



Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (1,0 г, 4,72 ммоль), 1H-имидазола (1,28 г, 18,87 ммоль),  $\text{CuI}$  (179 мг, 0,94 ммоль), L-пролина (108 мг, 0,94 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,30 г, 9,44 ммоль) в NMP (6 мл) нагревали до  $200^\circ\text{C}$  в течение 1 ч при микроволновом облучении. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc ( $3 \times 100$  мл). Органический слой промывали водой и сушили с сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (2-7% MeOH в DCM) с получением соединения 10A (150 мг, 16% выход) в виде желтого твердого вещества:

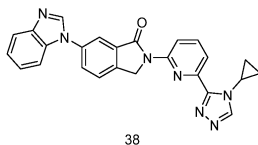
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.75 (br, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92-7.88 (m, 3H), 7.71 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.42 (s, 2H);

ESI  $m/z$  200.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Соединение 37 синтезировали согласно процедуре для соединения 36 с замещением промежуточного соединения 10A соединением 9A.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.64 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d,  $J=2$

Гц, 1H), 8.15-8.07 (m, 2H), 8.97 (d, J=8 Гц, 1H), 7.90 (d, J=7.2 Гц, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H);  
ESI m/z 384.2 [M+1]<sup>+</sup>.

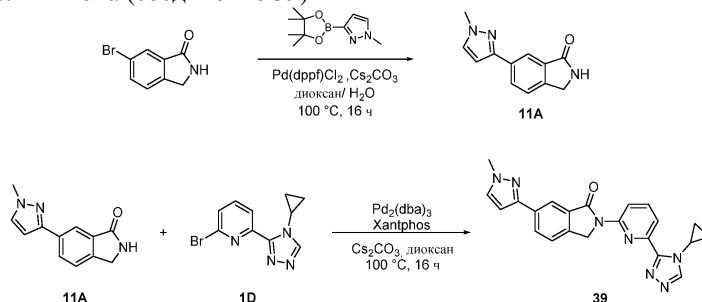


6-(1H-Бензо[d]имидазол-1-ил)-2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он (соединение 38) получали согласно процедуре для соединения 37 с замещением 1H-бензимидазола вместо 1H-имидазола.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72-8.66 (m, 3H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.98 (d, J=8 Гц, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.81 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.66 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.40-7.33 (m, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H);

ESI m/z 434.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 39)



Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (509 мг, 2,4 ммоль), 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (500 мг, 2,4 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (59 мг, 0,072 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,3 г, 7,2 ммоль) в диоксане (50 мл) и воде (8 мл) нагревали до 100 °C всю ночь. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 11A (390 мг, 76% выход) в виде желтого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.57 (s, 1H), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.75 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.58 (d, J=8 Гц, 1H), 8.79 (d, J=2.4 Гц, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.90 (s, 3H);

ESI m/z 214.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Соединение 39 синтезировали согласно процедуре для соединения 36 с замещением промежуточного соединения 11A соединением 9A.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.14 (d, J=8 Гц, 1H), 8.07 (t, J=8 Гц, 1H), 7.88 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.76 (d, J=1.2 Гц, 1H), 7.71 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.85 (d, J=2 Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.96 (m, 2H);

ESI m/z 398.2 [M+1]<sup>+</sup>.

Соединения 40-55 в табл. 4 синтезировали согласно процедуре для соединения 39 с замещением соответствующего бороната вместо 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола.

Таблица 4

| Соединение | Название                                                                                        | Структура | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-3-ил)изониндолин-1-он        |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 9.0 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, $J$ = 8.4 Гц, 1H), 8.63 (d, $J$ = 4 Гц, 1H), 8.22 (d, $J$ = 8 Гц, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.01-0.96 (m, 2H); ESI m/z 395.2 [M + 1] $^+$                                                    |
| 41         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(4-метилпиридин-3-ил)изониндолин-1-он |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, $J$ = 8.4 Гц, 1H), 8.48 (d, $J$ = 5.2 Гц, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.89 (d, $J$ = 7.6 Гц, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, $J$ = 7.6 Гц, 0.8 Гц, 1H), 7.37 (d, $J$ = 5.2 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI m/z 409.2 [M + 1] $^+$ |
| 42         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(6-метилпиридин-3-ил)изониндолин-1-он |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 9.18 (s, 1H), 8.81 (dd, $J$ = 6.4 Гц, 2.8 Гц, 1H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.75-7.68 (m, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.01-3.96 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 1.23-1.18 (m, 2H), 1.04-1.0 (m, 2H); ESI m/z 409.1 [M + 1] $^+$                                                                                                 |
| 43         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиримидин-5-ил)изониндолин-1-он      |           | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ ) $\delta$ 8.27 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.78 (dd, $J$ = 8 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.72 (d, $J$ = 8 Гц, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 396.1 [M + 1] $^+$                                                                                                                                                |

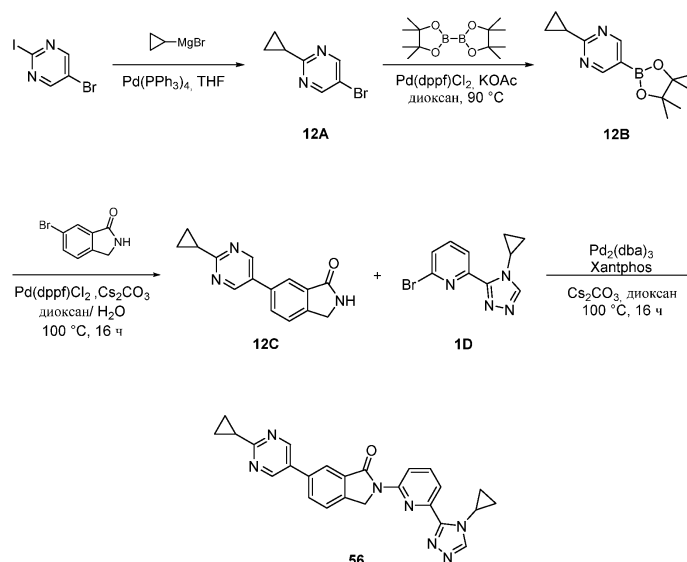
|    |                                                                                                          |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 44 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-метилпиримидин-5-ил)изоиндолин-1-он         |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.93 (s, 2H), 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 410.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                            |
| 45 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(6-метоксипиридин-3-ил)изоиндолин-1-он         |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.0-7.87 (m, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), 4.0-3.92 (m, 1H), 1.16-1.14 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 2H); ESI m/z 425.0 [M + 1] <sup>+</sup>        |
| 46 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(6-циклопропилпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он     |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 7.6, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 2H), 8.04-8.01 (m, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.0-0.96 (m, 6H); ESI m/z 435.1 [M + 1] <sup>+</sup> |
| 47 | 6-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.91 (t, 8.4 Гц, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 6 Гц, 2H), 7.73 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97-3.94 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 1.21-1.05 (m, 6H), 0.98-0.94 (m, 2H); ESI m/z 424.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                |

|    |                                                                                               |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(4-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.76 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H);<br>ESI $m/z$ 413.0 $[\text{M} + 1]^+$ |
| 49 | 6-(4-хлорпиридин-3-ил)-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.77 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.0-7.94 (m, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 5.2$ Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 1.18-1.11 (m, 2H), 1.01-0.93 (m, 2H);<br>ESI $m/z$ 429.0 $[\text{M} + 1]^+$ |
| 50 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он       |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.79 (dd, $J = 8$ Гц, 0.8 Гц, 1H), 8.73-8.72 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 0.6$ Гц, 1H), 8.01-7.91 (m, 3H), 7.68 (d, $J = 8$ Гц, 2H), 7.59-7.58 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 1.18-1.23 (m, 2H), 1.0-0.98 (m, 2H);<br>ESI $m/z$ 395.0 $[\text{M} + 1]^+$     |
| 51 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-метилтиазол-5-ил)изоиндолин-1-он |  | $^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.76 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00-7.90 (m, 3H), 7.79 (dd, $J = 8$ Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.57 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.14 (q, $J = 6.8$ Гц, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H);<br>ESI $m/z$ 415.0 $[\text{M} + 1]^+$     |

|    |                                                                                                |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 52 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 4.8 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (q, <i>J</i> = 5.6 Гц, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H); ESI <i>m/z</i> 409.1 [M + 1] <sup>+</sup>           |
| 53 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он  |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц, 1H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 4.8 Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 7.2 Гц, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.69 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.6 Гц, 4.8 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 12.8 Гц, 7.2 Гц, 2H), 0.98-0.96 (m, 2H); ESI <i>m/z</i> 413.0 [M + 1] <sup>+</sup> |
| 54 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(5-метилпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 1.6 Гц, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.15 (q, <i>J</i> = 6.4 Гц, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H); ESI <i>m/z</i> 409.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                                                           |
| 55 | 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(5-фторпиридин-3-ил)изоиндолин-1-он  |  | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.79 (m, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 2.4 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 0.8 Гц, 1H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.86 (dd, <i>J</i> = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 7.15 (q, <i>J</i> = 6.8 Гц, 2H), 1.00-0.96 (m, 2H); ESI <i>m/z</i> 413.0 [M + 1] <sup>+</sup>                                                                                                                                                               |

Пример 12: Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(2-циклопропилпиримидин-5-ил)изоиндолин-1-она (соединение 56)





5-Бром-2-йодпиримидин (5,0 г, 17,6 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,02 г, 0,88 ммоль) суспендировали в THF (80 мл) и циклопропилмагния бромид (1,0 М в THF, 35 мл, 35 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота. После перемешивания при 70 °C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл×3) и объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1:50 этилацетат/петролейный эфир) с получением соединения 12А (0,8 г, 23% выход):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.53 (s, 2H), 2.18-2.13 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 4H);

ESI  $m/z$  199.1, 201.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Смесь соединения 12А (0,8 г, 4,02 ммоль),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (147 мг, 0,20 ммоль), KOAc (592 мг, 6,03 ммоль) и бис(пинаколято)диборона (1,16 г, 4,82 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 90 °C всю ночь. После охлаждения реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1/50-1/10 этилацетат/петролейный эфир) с получением соединения 12В (0,38 г, 39% выход) в виде желтого твердого вещества:

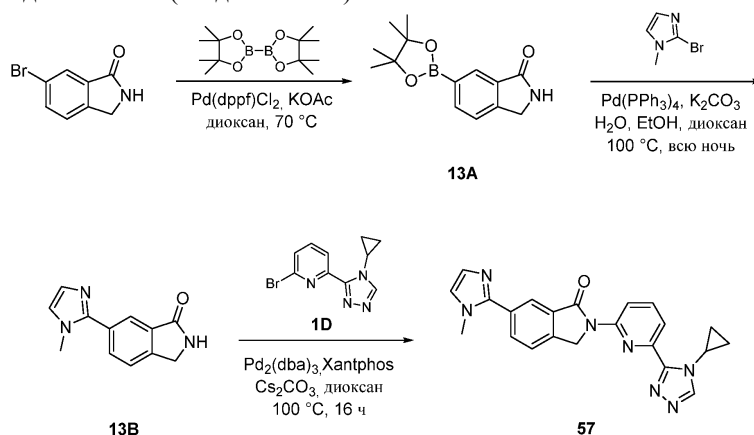
ESI  $m/z$  247.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Соединение 56 синтезировали согласно процедуре для соединения 39 с замещением промежуточно-го соединения 12В вместо 1-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 2H), 8.77 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.0-7.92 (m, 1H), 7.80 (dd,  $J=8$  Гц, 1.6 Гц, 1H), 7.68 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 1.23-1.19 (m, 2H), 1.17-1.13 (m, 4H), 0.99-0.95 (m, 2H);

ESI  $m/z$  436.1  $[\text{M}+1]^+$ .

Пример 13. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(1-метил-1Н-имидазол-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 57)



Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (2,0 г, 9,44 ммоль), бис(пинаколято)диборона (2,41 г, 9,7 ммоль), KOAc (1,86 г, 18,66 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$  (0,39 г, 0,49 ммоль) в диоксане (50 мл) перемешивали при 100 °C всю ночь в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1/10-1/5 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 13А (600 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества.

ESI m/z 260.0 [M+1]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 13A (321 мг, 1,98 ммоль), 2-бром-1-метил-1H-имидазола (626 мг, 2,41 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,10 г, 7,92 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (114 мг, 0,098 ммоль) в диоксане (20 мл), этаноле (10 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 13B (200 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества.

ESI m/z 214.0 [M+1]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 13B (200 мг, 0,82 ммоль), промежуточного соединения 1D (212 мг, 0,82 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (834 мг, 2,56 ммоль), Xantphos (30 мг, 0,041 ммоль) и Pd(dba)<sub>3</sub> (30 мг, 0,024 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 57 (60 мг, 19% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J=8 Гц, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.66 (d, J=8 Гц, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.15 (q, J=6.8 Гц, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H);

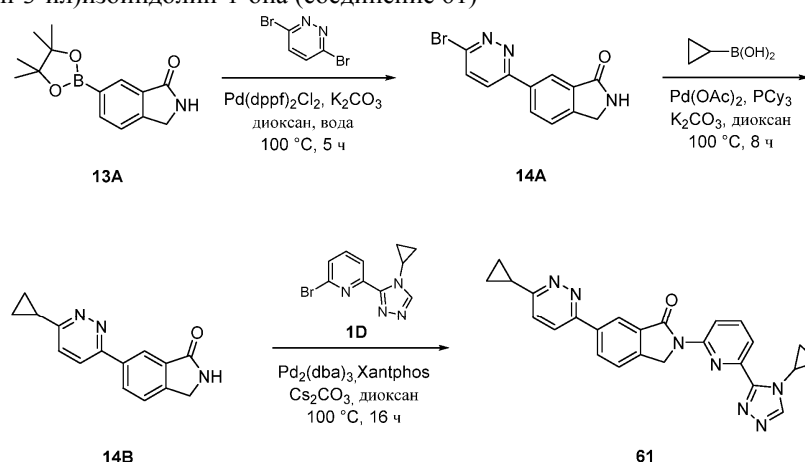
ESI m/z 398.1 [M+1]<sup>+</sup>.

Соединения 58-60 в табл. 5 синтезировали согласно процедуре для соединения 57 с замещением соответствующего гетероарилгалогенида вместо 2-бром-1-метил-1H-имидазола.

Таблица 5

| Соединение | Название                                                                                             | Структура | Характеристика                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он              |           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.78 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.72 (d, J = 5.2 Гц, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 8 Гц, 2.4 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.4 Гц, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.0-3.94 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-1.95 (m, 2H);<br>ESI m/z 395.0 [M + 1] <sup>+</sup> |
| 59         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он            |           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.23 (dd, J = 4.8 Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.80 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 8.63 (dd, J = 8 Гц, 1.6 Гц, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.74 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.63 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.01-0.95 (m, 2H);<br>ESI m/z 396.0 [M + 1] <sup>+</sup>                                      |
| 60         | 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(5-циклопропилпиразин-2-ил)изоиндолин-1-он |           | <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.90 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8 Гц, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.99-7.90 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.99-3.93 (m, 1H), 2.14-2.11 (m, 1H), 1.17-1.08 (m, 6H), 0.99-0.95 (m, 2H);<br>ESI m/z 436.1 [M + 1] <sup>+</sup>                                                   |

Пример 14. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(6-циклопропилпиридазин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 61)



Смесь соединения 13А (2,2 г, 8,4 ммоль), 3,6-дибромпиридазина (2 г, 8,4 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (307 мг, 0,4 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,5 г, 25 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) нагревали до 100°C в течение 5 ч в атмосфере азота. После охлаждения смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (150 мл×3). Объединенные органические слои промывали водой и соевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 14А (660 мг, 28% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

ESI m/z 291.9, 289.9 [M+1]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 14А (370 мг, 1,3 ммоль) циклопропилбороновой кислоты (329 мг, 3,8 ммоль), ди-ацетата палладия (29 мг, 0,10 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 г, 7,7 ммоль) и трициклогексилфосфина (72 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (17 мл) и воде (2 мл) нагревали до 100°C в течение 8 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 14В (125 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества.

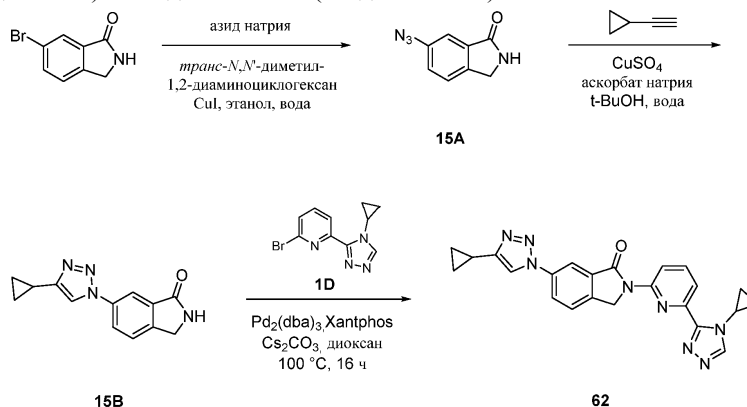
ESI m/z 252.1 [M+1]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 14В (125 мг, 0,5 ммоль), соединения 1D (158 мг, 0,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (23 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (20 мг, 0,03 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (486 мг, 1,5 ммоль) в диоксане (25 мл) нагревали до 100°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 61 (12 мг, 5% выход) в виде желтого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (dd, J=7.6 Гц, 1.6 Гц, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.84 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.69 (d, J=8 Гц, 1H), 7.38 (d, J=8.8 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00-3.94 (m, 1H), 2.25-2.18 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 2H), 1.21-1.15 (m, 4H), 1.00-0.95 (m, 2H);

ESI m/z 436.1 [M+1]<sup>+</sup>.

Пример 15. Получение 6-(4-циклопропил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 62)



Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (5 г, 23,6 ммоль), азидата натрия (3,07 г, 47,2 ммоль), аскорбата натрия (234 мг, 1,18 ммоль), CuI (450 мг, 2,36 ммоль) и транс-N,N'-диметил-1,2-диаминоциклогексана (504 мг, 3,54 ммоль) в этаноле (35 мл) и воде (15 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 5,5 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором и су-

шили с безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 15A (1,2 г, 29% выход) в виде грязно-белого твердого вещества.

ESI  $m/z$  175.0  $[M+1]^+$ .

Смесь соединения 15A (100 мг, 0,57 ммоль), аскорбата натрия (12 мг, 0,06 ммоль), этилциклопропана (46 мг, 0,69 ммоль),  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (11 мг, 0,06 ммоль) в 3 мл 1:1 раствора  $t\text{-BuOH}/\text{H}_2\text{O}$  перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 15B (30 мг, 22% выход) в виде грязно-белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.77 (br, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.13-8.08 (m, 2H), 7.77 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.06-2.0 (m, 1H), 1.0-0.95 (m, 2H), 0.83-0.80 (m, 2H);

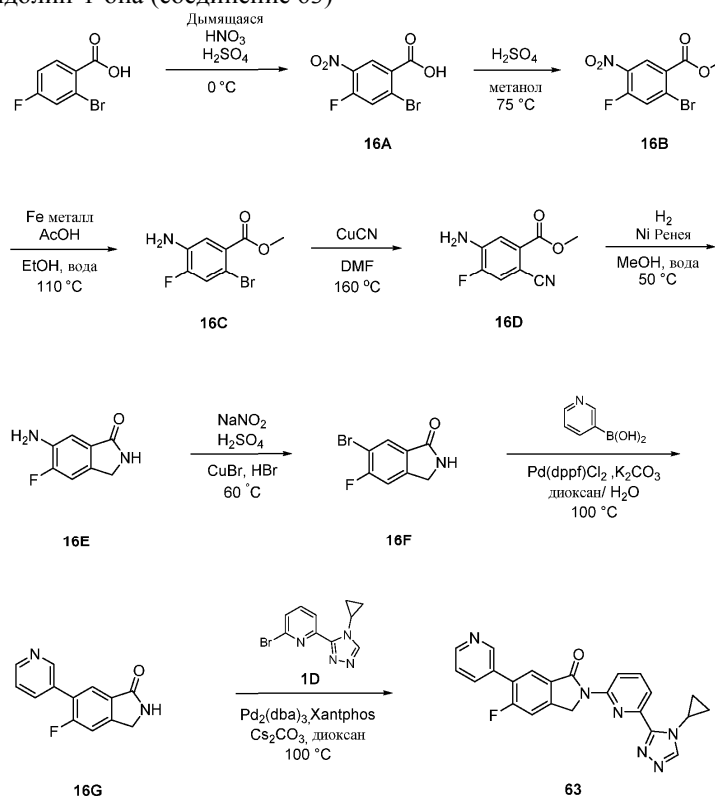
ESI  $m/z$  241.0  $[M+1]^+$ .

Смесь соединения 15B (240 мг, 1,0 ммоль), соединения 1D (265 мг, 1,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (276 мг, 2,0 ммоль) в диоксане (45 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 62 (100 мг, 23% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.26-8.25 (m, 2H), 8.11 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.93-7.90 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.18-1.13 (m, 2H), 1.0-0.98 (m, 4H), 0.85-0.82 (m, 2H);

ESI  $m/z$  425.1  $[M+1]^+$ .

Пример 16. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-фтор-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 63)



Дымящуюся азотную кислоту (8 мл) добавляли по каплям к смеси 2-бром-4-фторбензойной кислоты (20 г, 91,2 ммоль) в концентрированной серной кислоте (68 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смесь выливали в ледяную воду и быстро перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением соединения 16A (17,59 г, 73% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.81 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.73 (d,  $J=10$  Гц, 1H).

Смесь соединения 16A (11,5 г, 43,7 ммоль) в метаноле (230 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1,7 мл) нагревали до  $75^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь переносили в этилацетат и промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии (1/30-1/5 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 16B (3,5 г, 29% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.67 (d,  $J=10$  Гц, 1H), 3.98 (s, 3H).

Смесь соединения 16B (10 г, 36,1 ммоль) и Fe (10,1 г, 180,5 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл), EtOH (240 мл) и воде (60 мл) нагревали до 110°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1/10-1/2 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 16C (7,5 г, 84% выход) в виде грязно-белого твердого вещества: ESI m/z 248.0, 250.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 16C (8,5 г, 34,4 ммоль) и CuCN (4,6 г, 51,6 ммоль) в DMF (120 мл) нагревали до 160°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и солевым раствором и сушили с ацетатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1/100-1/1 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 16D (4,0 г, 60% выход) в виде коричневого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.66 (d, J=11.6, 1H), 7.45 (d, J=8 Гц, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.86 (s, 3H);

ESI m/z 195.0 [M+H]<sup>+</sup>.

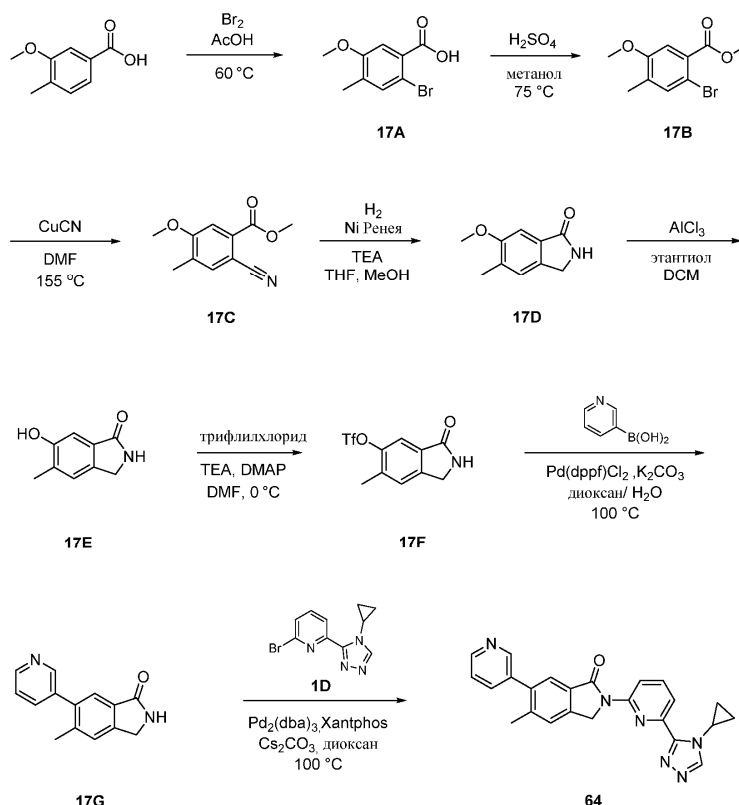
Смесь соединения 16D (2,0 г, 10,2 ммоль) и никеля Ренея (1,0 г) в воде (15 мл) и метаноле (70 мл) нагревали до 50°C при 1 атм H<sub>2</sub> в течение 8 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии (1/4-1/1 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 16E (1,1 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества: ESI m/z 167.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор NaNO<sub>2</sub> (126 мг, 1,8 ммоль) в воде (2 мл) добавляли по каплям к смеси соединения 16E (200 мг, 1,2 ммоль) в воде (8 мл) и H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 мл) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли CuBr (516 мг, 3,6 ммоль) в HBr (25 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 60°C в течение 5 ч. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии (1-2,5% MeOH в DCM) с получением соединения 16F (130 мг, 47% выход) в виде белого порошка: ESI m/z 231.9, 229.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 16F (260 мг, 1,1 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (139 мг, 1,1 ммоль), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl (25 мг, 0,03 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (469 мг, 3,4 ммоль) в диоксане (25 мл) и воде (2,5 мл) нагревали до 100°C всю ночь в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 16G (110 мг, 43% выход) в виде белого твердого вещества: ESI m/z 229.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 16G (110 мг, 0,48 ммоль), соединения 1D (153 мг, 0,6 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,02 ммоль), Xantphos (20 мг, 0,03 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (471 мг, 1,4 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 100°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1%-2% MeOH в DCM) с получением соединения 63 (35 мг, 18% выход) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.85 (s, 1H), 8.75 (dd, J=8.4 Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J=7.2 Гц, 1H), 8.01-7.90 (m, 3H), 7.45-7.38 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.97-3.91 (s, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H); ESI m/z 413.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 17. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метил-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 64)



Бром (23 г, 144 ммоль) добавляли по каплям к суспензии 3-метокси-4-метилбензойной кислоты (20 г, 120 ммоль) в уксусной кислоте (153 мл) и воде (153 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали и промывали холодной водой (400 мл) с получением продукта 17A (28 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13.26 (br, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.16 (s, 3H);

ESI m/z 268.9, 266.9 [M+Na].

Смесь соединения 17A (30 г, 122,4 ммоль) в метаноле (600 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 мл) нагревали до 75°C всю ночь. Реакционную смесь переносили в этилацетат и промывали насыщенным бикарбонатом натрия. Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 17B (20 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52 (d, 0.8 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.17 (s, 3H);

ESI m/z 282.9, 280.9 [M+Na].

Смесь соединения 17B (9,6 г, 37,1 ммоль) и CuCN (5 г, 55,8 ммоль) в DMF (120 мл) нагревали до 155°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры смесь разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали водой и соевым раствором и сушили с ацетатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1/100-1/1 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 17C (6 г, 67% выход) в виде грязно-белого твердого вещества: ESI m/z 206.0 [M+H].

Смесь соединения 17C (4,5 г, 21,9 ммоль), никеля Ренея (1 г) в  $\text{Et}_3\text{N}$  (25 мл), THF (45 мл) и метаноле (100 мл) встряхивали в атмосфере водорода с 55 фунт на кв. дюйм при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1/10-1/1 EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 17D (2,9 г, 74% выход) в виде грязно-белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.23 (s, 3H);

ESI m/z 178.0 [M+H].

Смесь соединения 17D (1,85 г, 10,4 ммоль) и  $\text{AlCl}_3$  (4,2 г, 31,3 ммоль) в DCM (80 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере азота. Этантiol (1,9 г, 31,3 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Осадок, образованный как смесь, выливали в воду. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили в вакууме. Продукт дополнительно очищали методом колоночной хроматографии (2-10% MeOH в DCM) с получением соединения 17E (1,35 г, 80%) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.70 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 2.19 (s, 3H);

ESI  $m/z$  164.0  $[M+H]^+$ .

Трифторметансульфонилхлорид (1,2 г, 7,4 ммоль) добавляли по каплям к смеси соединения 17E (600 мг, 3,7 ммоль), триэтиламина (2,2 г, 22,1 ммоль) и DMAP (449 мг, 3,7 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч в атмосфере азота. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Органические фракции промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 17F (600 мг, 55%) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 2.43 (s, 3H); ESI  $m/z$  295.9  $[M+H]^+$ .

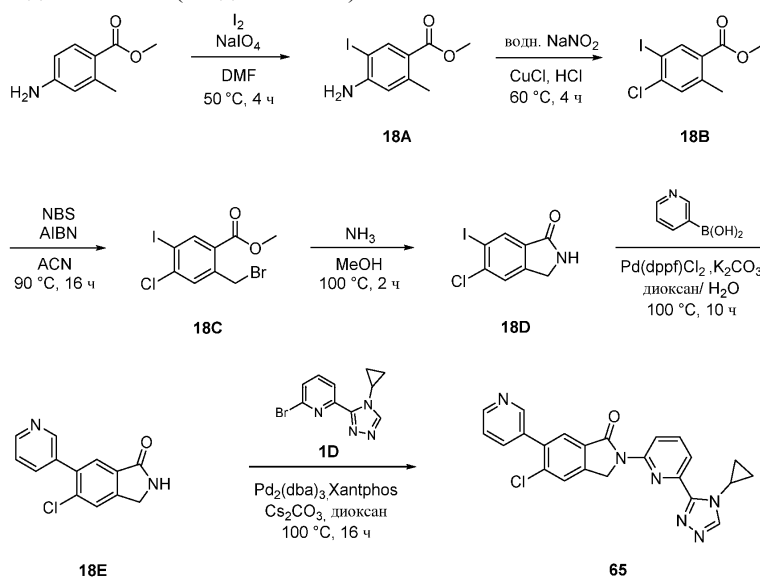
Смесь соединения 17F (400 мг, 1,4 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (217 мг, 1,8 ммоль), Pd(dppf) $_2$ Cl $_2$  (50 мг, 0,06 ммоль) и K $_2$ CO $_3$  (562 мг, 4,1 ммоль) в диоксане (35 мл) и воде (5 мл) нагревали до 100°C всю ночь в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 17G (210 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: ESI  $m/z$  225.0  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 17G (210 мг, 0,9 ммоль), соединения 1D (248 мг, 0,9 ммоль), Pd $_2$ (dba) $_3$  (43 мг, 0,05 ммоль), Xantphos (38 мг, 0,07 ммоль) и Cs $_2$ CO $_3$  (915 мг, 2,8 ммоль) в диоксане (25 мл) нагревали до 100°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 64 (95 мг, 25% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.71 (s, 1H), 8.64-8.62 (m, 3H), 8.07 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.89-7.86 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (dd, 7.6 Гц, 4.8 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.14-4.08 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.15-1.10 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H);

ESI  $m/z$  409.0  $[M+H]^+$ .

Пример 18. Получение 5-хлор-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 65)



К смеси метил-4-амино-2-метилбензоата (15,0 г, 85,86 ммоль) в DMF (80 мл) добавляли периодат натрия (7,36 г, 34,42 ммоль) и йод (17,6 г, 68,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Смесь выливали в раствор NaHSO $_3$  (2,6 г) в воде (200 мл). После перемешивания в течение 3 ч смесь экстрагировали при помощи DCM (300 мл×3). Органический слой сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (2-30% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 18A (16,15 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$ )  $\delta$  8.20 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); ESI  $m/z$  292.0  $[M+H]^+$ .

Раствор NaNO $_2$  (5,33 г, 77,25 ммоль) в воде (150 мл) добавляли по каплям к раствору соединения 18A (15,0 г, 51,53 ммоль) в конц. HCl (150 мл) при -5°C в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1 ч, затем добавляли раствор CuCl (7,72 г, 0,078 ммоль) в конц. HCl (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения полученную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (400 мл×3). Объединенные органические фракции промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (4% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 18B (9,69 г, 60% выход) в виде желтого масла: ESI  $m/z$  311, 313.0  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 18B (5,0 г, 16,10 ммоль), AIBN (530 мг, 3,23 ммоль) и NBS (5,73 г, 32,19 ммоль) в ACN (80 мл) перемешивали при 90°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 18C (4,43 г, 71% выход) в виде желтого масла: ESI m/z 391.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 18C (5 г, 12,84 ммоль) в NH<sub>3</sub>/MeOH (7,0 М, 100 мл) перемешивали в закупоренной пробирке при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (2-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 18D (3 г, 80% выход) в виде грязно-белого твердого вещества: ESI m/z 293.8, 295.8 [M+H]<sup>+</sup>.

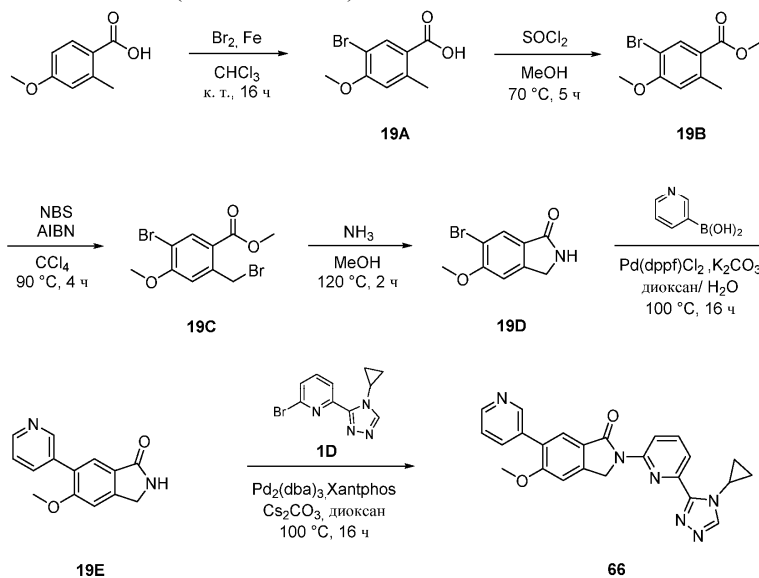
Смесь соединений 18D (3,0 г, 10,22 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (1,5 г, 12,27 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,24 г, 30,66 ммоль) и Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,37 г, 0,51 ммоль) в диоксане (160 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мл) перемешивали при 90°C в течение 10 ч в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 18E (1,0 г, 41% выход) в виде желтого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.71 (d, J=1.6 Гц, 1H), 8.67 (dd, J=7.6 Гц, 1.2 Гц, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (tt, J=1.6 Гц, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.52 (s, 2H); ESI m/z 245.0, 247.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 18E (200 мг, 0,82 ммоль), соединения 1D (217 мг, 0,82 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (533 мг, 1,64 ммоль), Xantphos (24 мг, 0,041 ммоль) и Pd(dba)<sub>3</sub> (22 мг, 0,025 ммоль) в диоксане (40 мл) перемешивали при 90°C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 65 (70 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.72-8.62 (m, 4H), 8.10 (t, J=8.4 Гц, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97-7.90 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.57-7.54 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.12-4.07 (m, 1H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H); ESI m/z 429.0, 431.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 19. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-метокси-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 66)



Бром (14,3 г, 90,3 ммоль) добавляли по каплям при 5°C к смеси 4-метокси-2-метилбензойной кислоты (15 г, 90,3 ммоль), Fe (3,51 г, 62,8 ммоль) в хлороформе (90 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли хлороформом (600 мл) и промывали 10% гидросульфатом натрия (200 мл×2) и соевым раствором. Органическую фракцию сушили с сульфатом натрия и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-10% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 19A (4 г, 18% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI m/z 266.9, 268.9 [M+Na]<sup>+</sup>.

Тионилхлорид (11,4 мл) медленно добавляли к раствору соединения 19A (4 г, 16,3 ммоль) в метаноле (30 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. После того, как основную массу растворителя выпаривали, остаток разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 19B (3,0 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества: ESI m/z 258.9, 260.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 19B (2,8 г, 10,8 ммоль), NBS (2,02 г, 11,3 ммоль) и AIBN (177 мг, 1,08 ммоль) в



$\text{CCl}_4$  (50 мл) нагревали до  $90^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (1-5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 19C (3,1 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества: ESI  $m/z$  338,8, 340,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 19C (2,8 г, 8,28 ммоль) в  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (7,0 М, 30 мл) нагревали до  $120^\circ\text{C}$  в течение 2 ч в закупоренной пробирке. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии (1-50%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 19D (1,4 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.47 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.92 (s, 3H); ESI  $m/z$  241.9, 243.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

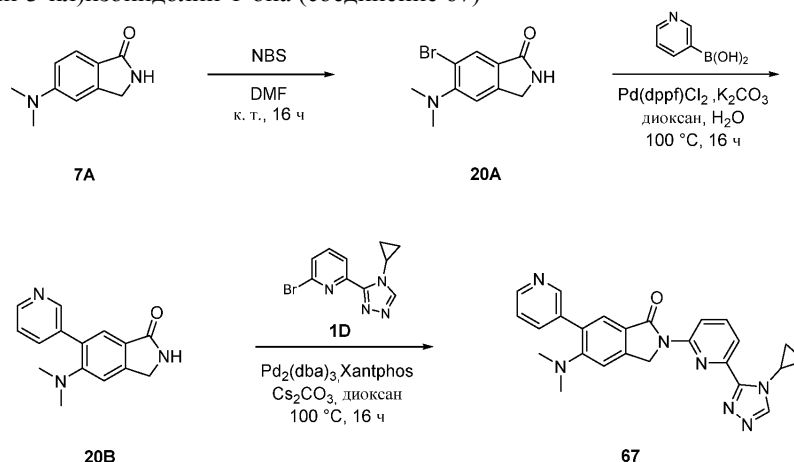
Смесь соединения 19D (700 мг, 2,9 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (110 мг, 0,15 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,2 г, 8,7 ммоль) и 3-пиридилбороновой кислоты (355 мг, 2,9 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (5 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 19E (270 мг, 38% выход) в виде коричневого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.55 (d,  $J=4$  Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.91 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.86 (s, 3H); ESI  $m/z$  241.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 19E (258 мг, 1,08 ммоль), соединения 1D (285 мг, 1,08 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (31 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (32 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (420 мг, 1,29 ммоль) в диоксане (45 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере азота. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 66 (260 мг, 57% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.72 (br, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.63 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.57 (d,  $J=4$  Гц, 1H), 8.06 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.95 (tt,  $J=1.6$  Гц, 1H), 7.87 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50-7.46 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.14-4.09 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 2H); ESI  $m/z$  425.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 20. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-(диметиламино)-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 67)



Смесь соединения 7A (425 мг, 2,41 ммоль) и NBS (429 мг, 2,41 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (3 $\times$ 80 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 20A (200 мг, 33% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.60 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.23 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.81 (s, 6H); ESI  $m/z$  254.9, 256.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

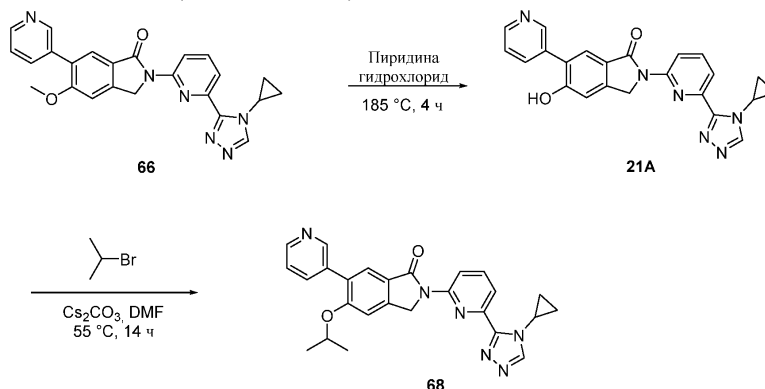
Смесь соединения 20A (250 мг, 1,0 ммоль) пиридин-3-илбороновой кислоты (181 мг, 1,5 ммоль),  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (36 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (406 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (20 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 20B (160 мг, 64% выход) в виде коричневого твердого вещества: ESI  $m/z$  254.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 20B (160 мг, 0,6 ммоль), соединения 1D (167 мг, 0,6 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (29 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (26 мг, 0,04 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (617 мг, 1,9 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 67 (110 мг, 40% выход) в виде желтого твер-

дого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=2.8$  Гц, 1H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.56 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.01 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.87 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.76 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.52 (dd,  $J=7.6$  Гц, 2.4 Гц, 1H), 7.22 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.88-3.82 (m, 1H), 2.62 (s, 6H), 0.96-0.95 (m, 2H), 0.77 (q,  $J=6$  Гц, 2H); ESI  $m/z$  438.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 21. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-изопропокси-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 68)

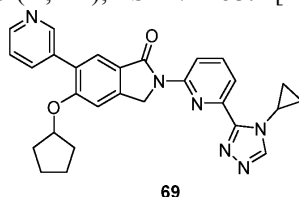


Смесь соединения 66 (250 мг, 0,59 ммоль) и пиридина гидрохлорида нагревали при 185°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь растворяли в воде и экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 21A (130 мг, 54% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11.73 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (d,  $J=5.2$  Гц, 1H), 8.89 (d,  $J=5.2$  Гц, 1H), 8.85 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.68 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.21-4.14 (m, 1H), 1.18-1.34 (m, 2H), 1.05-1.01 (m, 2H); ESI  $m/z$  411.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 21A (100 мг, 0,24 ммоль), 2-бромпропана (90 мг, 0,73 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (238 мг, 0,73 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали при 55°C в течение 14 ч. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 68 (25 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества:

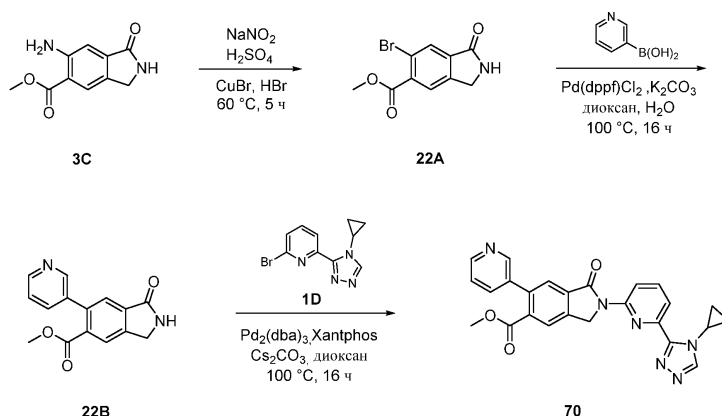
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.82 (s, 1H), 8.75 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 8.59 (d,  $J=3.6$  Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 4H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.74-4.68 (m, 1H), 3.96-3.94 (m, 1H), 1.36 (d,  $J=5.6$  Гц, 6H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI  $m/z$  453.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



5-(Циклопентилокси)-2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (соединение 69) получали согласно процедуре для соединения 68 с замещением бромциклопентана вместо 2-бромпропана.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.75 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.59 (d,  $J=1.6$  Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95-7.15 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.91 (br, 1H), 3.97-3.94 (m, 1H), 1.95-1.89 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 4H), 1.17-1.14 (m, 2H), 0.97-0.95 (m, 2H); ESI  $m/z$  479.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 22. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-5-изопропокси-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 70)



Раствор  $\text{NaNO}_2$  (953 мг, 11 ммоль) в воде (15 мл) добавляли по каплям к смеси соединения 3C (1,5 г, 7,3 ммоль) в воде (55 мл) и  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. После перемешивания при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч  $\text{CuBr}$  (3,1 г, 22 ммоль) в  $\text{HBr}$  (150 мл) добавляли по каплям к реакционной смеси в течение 10 мин, затем реакционную смесь нагревали до  $60^\circ\text{C}$  в течение 5 ч. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду, нейтрализовали  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 300$  мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили с сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением бромида 22A (400 мг, 18% выход) в виде желтого порошка:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98 (s, 3H);

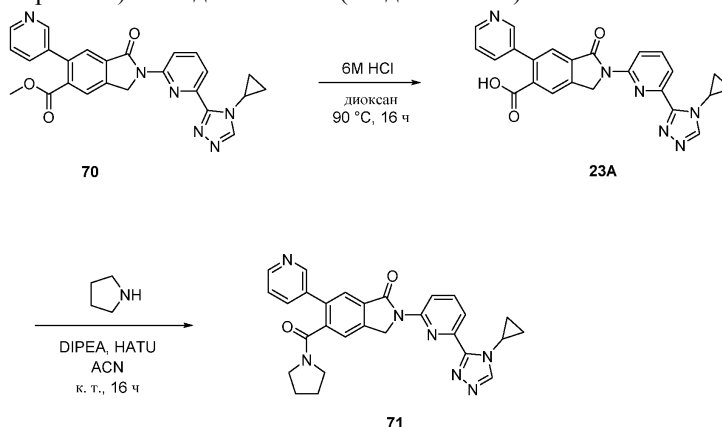
ESI  $m/z$  271.9, 269.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 22A (300 мг, 1,1 ммоль), пиридин-3-илбороновой кислоты (273 мг, 2,2 ммоль),  $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}$  (41 мг, 0,06 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (461 мг, 3,3 ммоль) в диоксане (20 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Полученную смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 22B (200 мг, 67% выход) в виде розового твердого вещества: ESI  $m/z$  269.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 22B (200 мг, 0,75 ммоль), соединения 1D (198 мг, 0,75 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (34 мг, 0,04 ммоль), Xantphos (30 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (729 мг, 2,2 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Смесь концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 70 (90 мг, 27% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 8.65-8.58 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (t,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.93 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.51 (dd,  $J=7.6$  Гц, 2.4 Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.15 (q,  $J=6$  Гц, 2H), 1.01-0.97 (m, 2H); ESI  $m/z$  453.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 23. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-3-ил)-5-(пирролидин-1-карбонил)изоиндолин-1-она (соединение 71)



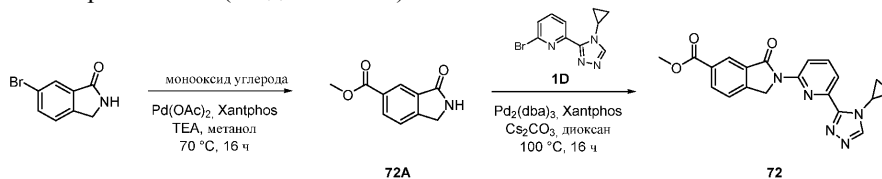
Смесь соединения 70 (100 мг, 0,2 ммоль) в 6 М  $\text{HCl}$  (8 мл) и диоксане (7 мл) нагревали до  $95^\circ\text{C}$  всю ночь. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 23A (90 мг, 93% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI  $m/z$  439.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 23A (90 мг, 0,2 ммоль), пирролидина (44 мг, 0,6 ммоль), HATU (156 мг, 0,4 ммоль) и DIEA (159 мг, 1,2 ммоль) в  $\text{ACN}$  (10 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (1-2%  $\text{MeOH}$  в  $\text{DCM}$ ) с получением соединения 71 (88 мг, 87% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.72 (s, 1H), 8.68-8.62 (m, 3H), 8.10 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.93-7.89 (m, 3H), 7.81 (s, 1H), 7.50 (dd,  $J=7.6$  Гц, 4.8 Гц, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.13-4.08 (m, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 2.87 (s, 2H),

1.68-1.62 (m, 2H), 1.55-1.52 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H); ESI m/z 492.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 24. Получение метил-2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-оксоизоиндолин-5-карбоксилата (соединение 72)

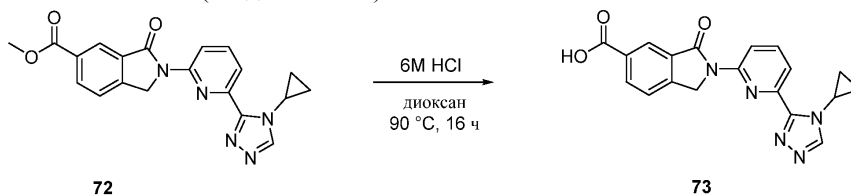


Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (5,0 г, 23,58 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (528 мг, 2,30 ммоль), Xantphos (1,36 г, 2,36 ммоль) и TEA (1,19 г, 117,9 ммоль) в метаноле (100 мл) нагревали до 70 °C при 1 атм СО (газ) всю ночь. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 72А (500 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества: ESI m/z 192.1 [M+H]<sup>+</sup>.

Перемешиваемую смесь соединения 72А (66 мг, 0,35 ммоль), соединения 1D (80 мг, 0,30 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,03 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (196 мг, 0,60 ммоль) и Xantphos (20 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) нагревали до 100 °C всю ночь в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 72 (50 мг, 44% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.76 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.6 Гц, 1H), 8.26 (br, 1H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.64 (d, J=8 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.96-3.90 (m, 3H), 1.15-1.13 (m, 2H), 1.0-0.95 (m, 2H); ESI m/z 376.1 [M+H]<sup>+</sup>.

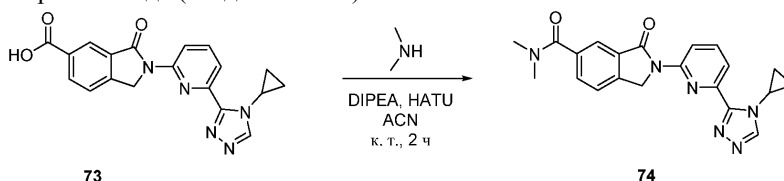
Пример 25. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-оксоизоиндолин-5-карбоновой кислоты (соединение 73)



Суспензию соединения 72 (100 мг, 0,26 ммоль) в диоксане (5 мл) и HCl (6 М, 5 мл) нагревали до 90 °C всю ночь. Растворитель концентрировали и добавление воды (5 мл) вызывало образование осадка. Твердое вещество собирали фильтрацией и сушили с получением соединения 73 (70 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.01 (s, 1H), 8.67 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 8.10 (t, J=8 Гц, 1H), 7.91 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.16-4.10 (m, 1H), 1.17-1.12 (m, 2H), 1.01-1.0 (m, 2H); ESI m/z 362.1 [M+H]<sup>+</sup>.

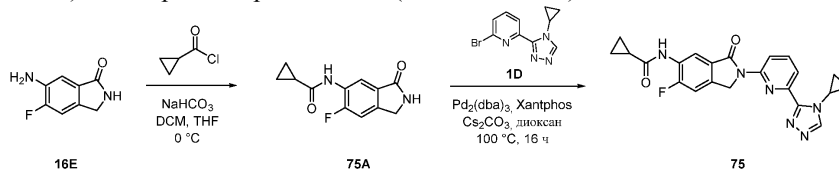
Пример 26. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметил-3-оксоизоиндолин-5-карбоксамида (соединение 74)



Смесь соединения 73 (80 мг, 0,22 ммоль), диметиламина гидрохлорида (36 мг, 0,44 ммоль), HATU (167 мг, 0,44 ммоль) и триэтиламина (111 мг, 1,10 ммоль) в MeCN (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и сушили с получением соединения 74 (30 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.71 (s, 1H), 8.64 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.09 (t, J=8 Гц, 1H), 7.89 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (q, J=7.6 Гц, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.0 (d, J=7.2 Гц, 1H), 1.14-1.09 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H); ESI m/z 389.2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 27. Получение N-(2-(6-(4-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-фтор-3-оксоизоиндолин-5-ил)циклопропанкарбоксамида (соединение 75)

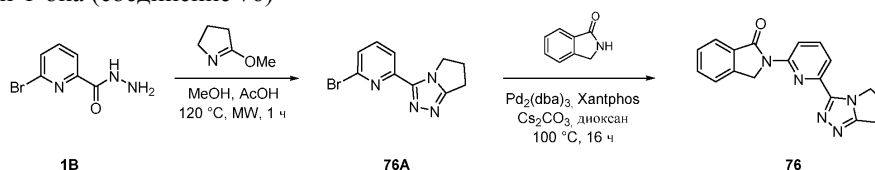


К смеси соединения 16E (200 мг, 1,2 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (1,0 г, 12,0 ммоль) в DCM (15 мл) и THF (15 мл) добавляли циклопропанкарбонила хлорид (377 мг, 3,6 ммоль) тремя порциями при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 75A (70 мг, 25% выход) в виде грязно-белого твердого вещества: ESI  $m/z$  235.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 75A (70 мг, 0,3 ммоль), соединения 1D (79 мг, 0,3 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (14 мг, 0,015 ммоль), Xantphos (12 мг, 0,02 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (195 мг, 0,6 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали до 100°C всю ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением соединения 75 (20 мг, 20% выход) в виде желтого порошка:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.76 (dd,  $J=0.8$  Гц, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01-7.92 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.75 (br, 2H), 3.36 (br, 2H), 1.71 (s, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H), 0.98-0.94 (m, 2H); ESI  $m/z$  429.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 28. Получение 2-(6-(6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 76)



Смесь соединения 1B (2,1 г, 10 ммоль), 5-метокси-3,4-дигидро-2H-пиррола (1,49 г, 15 ммоль) и уксусной кислоты (5 капель) в метаноле (12 мл) нагревали при микроволновом облучении при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/петролейный эфир, 1/4-4/1, объем/объем) с получением соединения 76A (2 г, 76% выход) в виде белого твердого вещества: ESI  $m/z$  266.9, 264.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

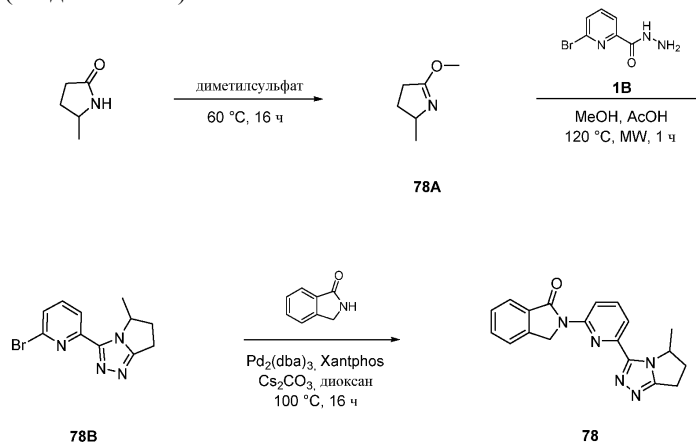
Смесь соединения 76A (500 мг, 1,89 ммоль), изоиндолин-1-она (504 мг, 3,79 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (52 мг, 0,06 ммоль), Xantphos (55 мг, 0,10 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,47 г, 7,57 ммоль) в диоксане (20 мл) нагревали до 100°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 76 (50 мг, 8% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.67 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.05 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.85 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.66-7.51 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.51 (t,  $J=7.2$  Гц, 2H), 3.05 (t,  $J=8$  Гц, 2H), 2.92-2.85 (m, 2H); ESI  $m/z$  318.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

2-(6-(5,6,7,8-Тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он (соединение 77) получали согласно процедуре для соединения 76 с замещением 6-метокси-2,3,4,5-тетрагидропиридина вместо 5-метокси-3,4-дигидро-2H-пиррола.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.55 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.00 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.90 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.83 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.73-7.70 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.53 (t,  $J=6$  Гц, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H); ESI  $m/z$  332.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 29. Получение 2-(6-(5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 78)



Смесь 5-метилпирролидин-2-она (3,0 г, 30,3 ммоль) и диметилсульфата (5,2 г, 31,8 ммоль) нагревали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь затем охлаждали и добавляли к насыщенному водному

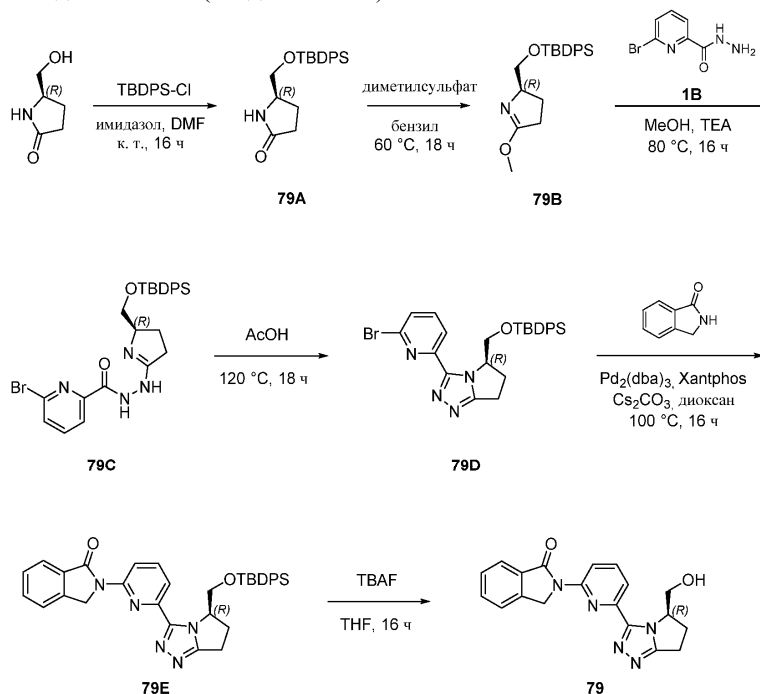
раствору карбоната калия (30 мл). Смесь экстрагировали при помощи эфира и органический слой сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали с получением соединения 78А (860 мг, 25% выход) в виде коричневого масла.

Смесь соединения 78А (100 мг, 0,57 ммоль) и соединения 1В (1,09 мг, 5,1 ммоль) в метаноле (10 мл) и уксусной кислоте (8 капель) нагревали при 120°C под микроволновым облучением в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 78В (125 мг, 9% выход) в виде желтого масла: ESI  $m/z$  279.0, 280.9  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 78В (125 мг, 0,45 ммоль), изоиндолин-1-она (60 мг, 0,45 ммоль),  $Pd_2(dba)_3$  (13 мг, 0,014 ммоль), Xantphos (14 мг, 0,023 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (176 мг, 0,54 ммоль) в диоксане (45 мл) нагревали до 100°C всю ночь. После этого смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 78 (50 мг, 34% выход) в виде светло-желтого твердого вещества:

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 8.02 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J=4.2$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=5.6$  Гц, 1H), 7.75 (d,  $J=11.2$  Гц, 2H), 7.58 (s, 1H), 5.29-5.08 (m, 3H), 3.04 (br, 2H), 2.91 (d,  $J=4$  Гц, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.49 (s, 3H); ESI  $m/z$  332.1  $[M+H]^+$ .

Пример 30. Получение (R)-2-(6-(5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 79)



трет-Бутилхлордифенилсилан (25,8 г, 93,83 ммоль) добавляли к раствору (R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она (9 г, 78,19 ммоль) и 1Н-имидазола (6,4 г, 93,83 ммоль) в DMF (180 мл). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Органическую фракцию промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель концентрировали в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением силилового эфира 79А (22 г, 80% выход) в виде бесцветного масла:

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.65-7.62 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 6H), 5.86 (br, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 3.53-3.49 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 2.18-2.11 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.05 (s, 9H); ESI  $m/z$  354.1  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 79А (22,0 г, 62,27 ммоль) и диметилсульфата (7,85 г, 7,93 ммоль) в бензоле (73 мл) нагревали до 60°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь перемешивали с гексаном (73 мл). Верхний слой удаляли, а затем реакционную смесь перемешивали с эфиром (140 мл). После удаления эфирного слоя остаточное масло разбавляли DCM (100 мл) и промывали водным NaOH (1 М, 2×50 мл) и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения 79В (15 г, 62% выход) в виде желтого масла:

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.64-7.60 (m, 5H), 7.50-7.44 (m, 5H), 4.18 (s, 2H), 3.76 (t,  $J=4.4$  Гц, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.04 (t,  $J=8.4$  Гц, 2H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); ESI  $m/z$  368.1  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 79В (12,3 г, 33,3 ммоль), соединения 1В (6,0 г, 27,8 ммоль) и триэтиламина (10

мл) в метаноле (300 мл) перемешивали при 80°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 79С в виде желтого твердого вещества (12 г, 81% выход): ESI m/z 551.0, 553.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 79С (9,0 г, 16,3 ммоль) в AcOH (300 мл) перемешивали при 120°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-2% MeOH в DCM) с получением триазола 79D (6,8 г, 60% выход) в виде желтого масла:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (d, J=8 Гц, 1H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, J=6.4 Гц, 2H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.20 (d, J=7.2 Гц, 2H), 7.14 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.03 (t, J=8 Гц, 2H), 4.15 (dd, J=2.8 Гц, 1H), 3.84 (dd, J=2.6 Гц, 1H), 2.96-2.86 (m, 2H); ESI m/z 533.0, 535.0 [M+H]<sup>+</sup>.

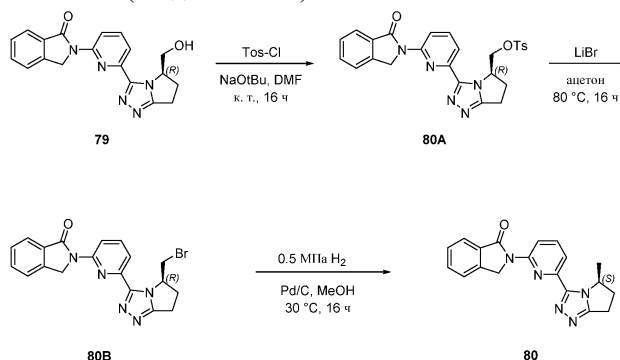
Перемешиваемую смесь соединения 79D (4,6 г, 8,64 ммоль), изоиндолин-1-она (1,15 г, 8,64 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (791 мг, 0,864 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8,44 г, 25,92 ммоль) и Xantphos (700 мг, 1,21 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) нагревали до 100°C всю ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 79E (2,6 г, 56% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.54 (d, J=8 Гц, 1H), 8.05 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.99 (d, J=6.8 Гц, 1H), 7.79 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.66 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.57-7.48 (m, 3H), 7.22 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.13-7.04 (m, 4H), 5.19 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.03 (d, J=17.6 Гц, 1H), 4.56 (d, J=17.6 Гц, 1H), 4.11 (dd, J=10.4 Гц, 3 Гц, 1H), 3.95 (d, J=9.2 Гц, 1H), 3.12-2.93 (m, 3H), 2.81-2.75 (m, 1H), 0.80 (s, 9H); ESI m/z 586.1 [M+H]<sup>+</sup>.

TBAF (1,0 М в THF, 3 мл, 3,0 ммоль) добавляли по каплям к раствору соединения 79E (600 мг, 1,02 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре всю ночь смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 79 (260 мг, 73% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.03 (t, J=8 Гц, 1H), 7.94 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.85 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.74 (d, J=4 Гц, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.21 (d, J=17.6 Гц, 1H), 5.07-5.02 (m, 3H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.82-2.80 (m, 3H), 2.74-2.67 (m, 1H); ESI m/z 348.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 31. Получение (S)-2-(6-(5-метил-6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 80)



трет-Бутилат натрия (415 мг, 4,32 ммоль) добавляли частями к раствору соединения 79 (600 мг, 1,73 ммоль) в DMF (20 мл) при комнатной температуре. Через 30 мин добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (660 мг, 3,46 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (3% MeOH в DCM) с получением соединения 80A (260 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.55 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.01 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.59 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.42 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8 Гц, 2H), 5.27 (d, J=8 Гц, 1H), 5.11 (d, J=17.6 Гц, 1H), 4.79 (d, J=17.6 Гц, 1H), 4.61-4.52 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 1H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.62-2.68 (m, 1H), 2.27 (s, 3H); ESI m/z 502.0 [M+H]<sup>+</sup>.

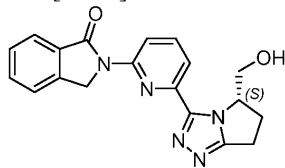
Смесь соединения 80A (200 мг, 0,40 ммоль) и LiBr (695 мг, 0,80 ммоль) в ацетоне (50 мл) нагревали до 80°C всю ночь. После охлаждения реакционную смесь концентрировали и очищали методом хроматографии на силикагеле (1% MeOH в DCM) с получением бромида 80B (140 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.62 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.06 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.97 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.86 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.58 (t, J=7.2 Гц, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.29-5.13 (m, 2H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H); ESI m/z 409.9, 411.9 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 80B (100 мг, 0,24 ммоль) и Pd/C (влажный, 10%, 100 мг) в триэтиламин (10 мл) и метаноле (30 мл) перемешивали при 30°C при 0,5 МПа H<sub>2</sub> всю ночь. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (3% MeOH в

DCM) с получением соединения 80 (40 мг, 50% выход) в виде белого твердого вещества:

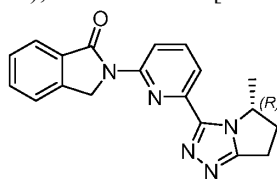
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.70 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.11 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.96 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.89 (t, 8 Гц, 1H), 7.66 (t, 7.2 Гц, 7.2 Гц, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.15-5.04 (m, 3H), 3.11-3.03 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 1.55 (d,  $J=6.8$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  332.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



81

(S)-2-(6-(5-(Гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он (соединение 81) получали согласно процедуре для соединения 79 с замещением (S)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она вместо (R)-5-(гидроксиметил)пирролидин-2-она.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.59 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.03 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.94 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.74 (d,  $J=4$  Гц, 2H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.21 (d,  $J=18$  Гц, 1H), 5.07-5.03 (m, 3H), 3.83-3.82 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H); ESI  $m/z$  348.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

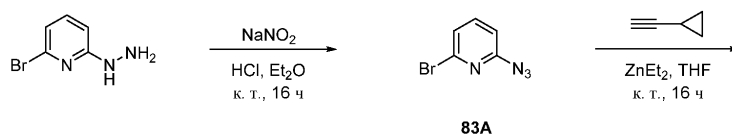


82

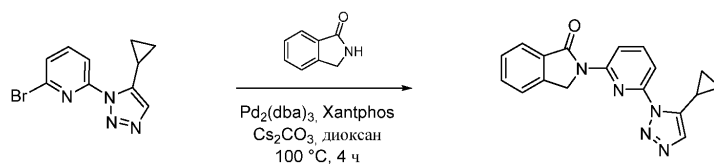
(R)-2-(6-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол-3-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-он (соединение 82) получали согласно процедуре для соединения 80 с замещением соединения 81 вместо соединения 79.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.04 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.58 (t,  $J=7.2$  Гц, 1H), 5.28 (d,  $J=17.6$  Гц, 1H), 5.12 (t,  $J=6.8$  Гц, 1H), 5.11 (d,  $J=17.6$  Гц, 1H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.42-2.37 (m, 1H), 1.48 (d,  $J=6.4$  Гц, 3H); ESI  $m/z$  332.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 32. Получение 2-(6-(5-циклопропил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 83)



83A



83B

83

Смесь 2-бром-6-гидразинилпиридина (10 г, 53,2 ммоль),  $\text{NaNO}_2$  (4,1 г, 58,5 ммоль) в конц.  $\text{HCl}$  (20 мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (70 мл) и эфире (32 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь экстрагировали эфиром и органические фракции промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 83A (4,2 г, 40% выход) в виде желтого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.76 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.01 (d,  $J=8$  Гц, 1H); ESI  $m/z$  199.9, 201.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 83A (500 мг, 2,51 ммоль),  $\text{ZnEt}_2$  в THF (1,0 М, 3,8 мл), этилциклопропана (200 мг, 3,02 ммоль) и 1-метил-1Н-имидазола (21 мг, 0,25 ммоль) перемешивали при комнатной температуре всю ночь в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали водой и солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-10%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 83B (200 мг, 30% выход) в виде желтого твердого вещества:

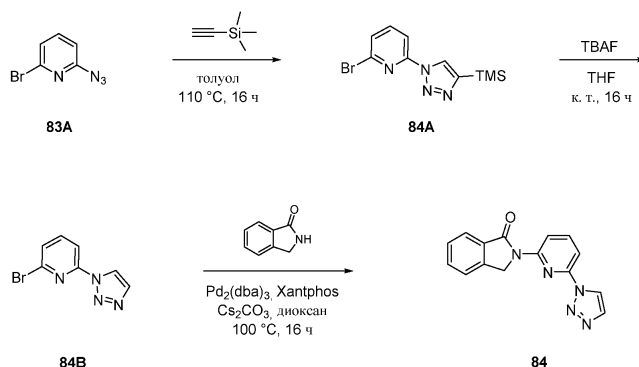


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.09 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 8.00 (d,  $J=7.2$  Гц, 1H), 7.86 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 7.64 (s, 1H), 2.40-2.33 (m, 1H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.81-0.77 (m, 2H); ESI  $m/z$  265.0, 267.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 83В (200 мг, 0,8 ммоль), изоиндолин-1-она (107 мг, 0,8 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (22 мг, 0,024 ммоль), Xantphos (23 мг, 0,04 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (313 мг, 0,96 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 83 (180 мг, 31% выход) в виде грязно-белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.66 (d,  $J=8.4$  Гц, 1H), 8.19 (t,  $J=8$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J=7.6$  Гц, 1H), 7.73-7.69 (m, 3H), 7.63 (s, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.62-2.56 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 2H), 0.83-0.79 (m, 2H); ESI  $m/z$  318.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 33. Получение 2-(6-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)пиридин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 84)



Смесь соединения 83А (600 мг, 3,02 ммоль) и этилнитриметилсилана (890 мг, 9,06 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до  $110^\circ\text{C}$  всю ночь в закупоренной пробирке. После охлаждения смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 84А (600 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества: ESI  $m/z$  298.9, 296.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

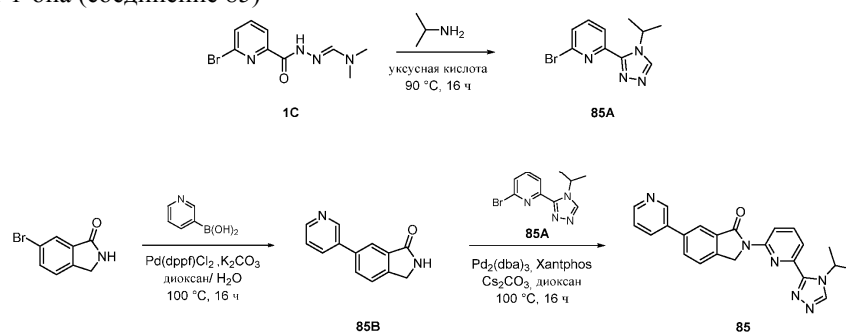
TBAF (1,0 М в THF, 3,1 мл, 3,03 ммоль) добавляли к раствору соединения 84А (300 мг, 1,01 ммоль) в THF (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и выпаривали. Остаток очищали методом флеш-хроматографии (10-30%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 84В в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 8.15 (d,  $J=8$  Гц, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8$  Гц, 1H); ESI  $m/z$  224.9, 226.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 84В (225 мг, 1,0 ммоль), изоиндолин-1-она (133,1 мг, 1,0 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (28 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (391 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (45 мл) нагревали до  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-30%  $\text{EtOAc}$  в петролейном эфире) с получением соединения 84 (170 мг, 61% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72 (dd,  $J=7.6$  Гц, 6.4 Гц, 1H), 8.57 (d,  $J=1.2$  Гц, 1H), 8.01-7.94 (m, 3H), 7.86 (d,  $J=0.8$  Гц, 1H), 7.69-7.65 (m, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 5.14 (s, 2H); ESI  $m/z$  278.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 34. Получение 2-(6-(4-изопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-6-(пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (соединение 85)



Смесь соединения 1С (2,1 г, 7,75 ммоль), пропан-2-амин гидрохлорида (3,71 г, 38,8 ммоль) и DI-PEA (5,0 г, 38,8 ммоль) в ацетонитриле (32 мл) и уксусной кислоте (8 мл) нагревали до  $90^\circ\text{C}$  всю ночь. После охлаждения реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хро-

матографии на силикагеле (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением триазола 85A (1,7 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.92 (s, 1H), 8.15 (d, J=8 Гц, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.77 (d, J=8 Гц, 1H), 5.34-5.24 (m, 1H), 1.48 (d, J=6.8 Гц, 6H); ESI m/z 266.9, 268.9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

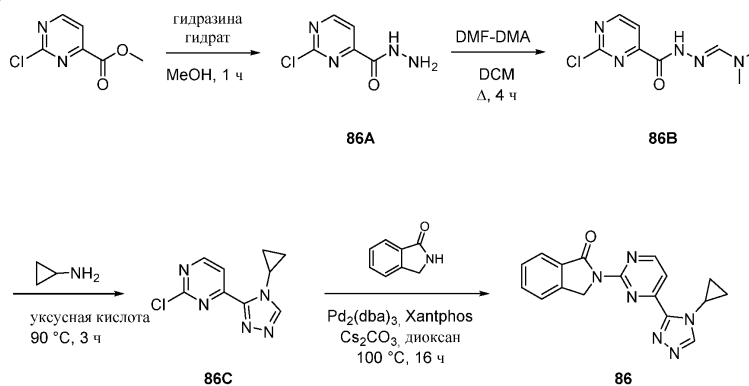
Смесь 6-бромизоиндолин-1-она (1,0 г, 4,72 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (104 мг, 0,14 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,96 г, 14,2 ммоль) и 3-пиридилбороновой кислоты (580 мг, 4,72 ммоль) в диоксане (45 мл) и воде (5 мл) нагревали до 100°C всю ночь. После охлаждения смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 85B (500 мг, 50% выход) в виде грязно-белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.94 (d, J=2 Гц, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.8 Гц, 1.2 Гц, 1H), 8.16-8.13 (m, 1H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.71 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 4.44 (s, 2H); ESI m/z 211.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 85B (210 мг, 1,0 ммоль), соединения 85A (267 мг, 1,0 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (28 мг, 0,03 ммоль), Xantphos (29 мг, 0,05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (391 мг, 1,2 ммоль) в диоксане (45 мл) нагревали до 100°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в EtOAc) с получением соединения 85 (220 мг, 55% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.0 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66-8.61 (m, 2H), 8.19 (d, J=8 Гц, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10-8.06 (m, 2H), 7.92 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.87 (d, J=8 Гц, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 5.57-5.51 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 1.59 (d, J=6.8 Гц, 6H); ESI m/z 397.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 35. Получение 2-(4-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиримидин-2-ил)изоиндолин-1-она (соединение 86)



Смесь метил-2-хлорпиримидин-4-карбоксилата (2,8 г, 16,2 ммоль) и гидразина гидрата (0,80 г, 16,2 ммоль) в метаноле (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали гексаном с получением соединения 86A (1,71 г, 61% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI m/z 173.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

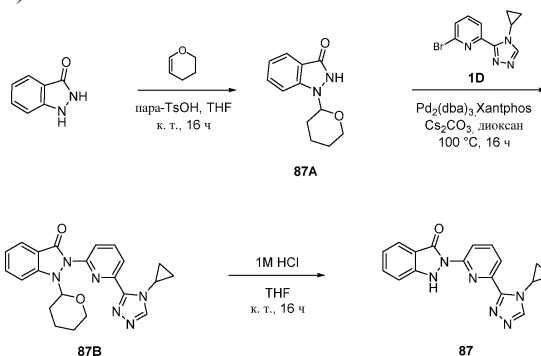
Смесь соединения 86A (1,5 г, 8,70 ммоль) и DMF-DMA (5,1 г, 43,4 ммоль) в DCM (100 мл) нагревали до температуры образования флегмы в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и растирали в порошок с петролейным эфиром с получением соединения 86B (1,9 г, 96% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI m/z 228.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Циклопропиламин (1,44 г, 25,2 ммоль) добавляли к раствору соединения 86B (1,9 г, 8,40 ммоль) в уксусной кислоте (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 86C (1,2 г, 65% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI m/z 222.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 86C (150 мг, 0,68 ммоль), изоиндолин-1-она (90 мг, 0,68 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (265 мг, 0,82 ммоль), Xantphos (19 мг, 0,034 ммоль) и Pd(dba)<sub>3</sub> (18 мг, 0,02 ммоль) в диоксане (8 мл) перемешивали при 100°C всю ночь в атмосфере азота. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и очищали методом хроматографии на силикагеле (1-3% MeOH в DCM) с получением соединения 86 (15 мг, 7% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.94 (d, J=5.2 Гц, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.91 (d, J=4.8 Гц, 1H), 7.84 (d, J=8 Гц, 1H), 7.74-7.72 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.65-4.62 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 2H), 1.08-1.06 (m, 2H); ESI m/z 319.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 36. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-она (соединение 87)



Смесь 3,4-дигидро-2Н-пирана (2,1 г, 24,6 ммоль), 1Н-индазол-3(2Н)-она (3 г, 22,4 ммоль), толуол-4-сульфоновой кислоты (775 мг, 4,5 ммоль) в THF (25 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 87А (2 г, 41% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10.79 (s, 1H), 7.62 (d, J=8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 5.58 (dd, J=10 Гц, 1 Гц, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 2H); ESI m/z 219.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 87А (550 мг, 2,52 ммоль), соединения 1D (668 мг, 2,52 ммоль)  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (74 мг, 0,08 ммоль), Xantphos (75 мг, 0,13 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (985 мг, 3,0 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали до 100°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали методом колоночной хроматографии (1-50% EtOAc в петролейном эфире) с получением соединения 87В (600 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества: ESI m/z 403.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Смесь соединения 87В (600 мг, 1,49 ммоль) и HCl (1,0 М, 20 мл) в THF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические фракции промывали водой и соевым раствором и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 87 (230 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 7.91 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.06 (t, J=7.2 Гц, 1H), 2.85-2.79 (m, 1H), 0.65-0.60 (m, 2H), 0.15-0.10 (m, 2H); ESI m/z 319.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

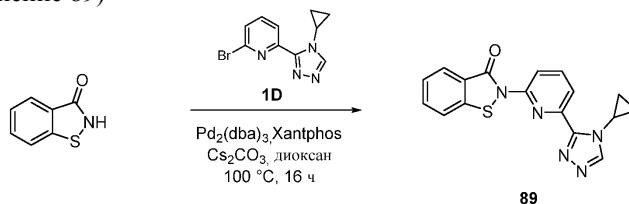
Пример 37. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)-1-метил-1,2-дигидро-3Н-индазол-3-она (соединение 88)



К смеси соединения 87 (100 мг, 0,31 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (206 мг, 0,63 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли йодметан (67 мг, 0,47 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл×3), органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали, концентрировали и очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/DCM=1/100-1/30, об./об.) и методом преп.-TLC (MeOH/DCM=1/15, об./об.) с получением продукта (13 мг, 13% выход) в виде белого твердого вещества:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.43 (s, 1H), 8.11 (t, J=8 Гц, 1H), 7.91 (d, J=7.6 Гц, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.87-2.81 (m, 1H), 0.66-0.62 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 2H); ESI m/z 333.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 38. Получение 2-(6-(4-циклопропил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)пиридин-2-ил)бензо[d]изотиазол-3(2Н)-она (соединение 89)



Перемешиваемую смесь бензо[d]изотиазол-3(2H)-она (113 мг, 0,75 ммоль), соединения 1D (200 мг, 0,75 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (34 мг, 0,0375 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (733 мг, 2,25 ммоль) и Xantphos (30 мг, 0,0525 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали до 100°C всю ночь. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (1-5% MeOH в DCM) с получением соединения 89 (20 мг, 8% выход) в виде желтого твердого вещества:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (d, J=8.4 Гц, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.10 (dd, J=7.6 Гц, 3.2 Гц, 1H), 7.97 (t, J=8 Гц, 1H), 7.68 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.57 (d, J=8 Гц, 1H), 7.44 (t, J=7.6 Гц, 1H), 4.16-4.11 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 0.96-0.92 (m, 2H); ESI m/z 336.0 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 39. Анализ киназы ASK1

Ферментативный анализ ASK1 проводили в соответствии с системой фермента киназы ASK1 Promega (№ в кат. V3881). В наборе предусмотрен протокол, ферменты и все реагенты, необходимые для проведения анализа.

В начале соединения, фермент, субстрат и АТФ разбавляли в предусмотренном аналитическом буфере. Конечная концентрация фермента составляла 50 нМ, субстрата (основной миелиновый белок) 1 мкг/мл и АТФ 10 мкМ. Соединение и фермент предварительно инкубировали в 384-луночном планшете с твердым дном белого цвета (Greiner, № в кат. 784075) в течение 10 мин. После инкубации субстрат и АТФ добавляли и инкубировали еще в течение 60 мин. Через 60 мин добавляли ADP-gloTM и планшет инкубировали еще в течение 40 мин. Через 40 мин реагент для детекции киназы добавляли и планшет инкубировали в течение 45 мин. Через 45 мин планшет считывали на Perkin Elmer EnVision с помощью люминесцентного ридера (0,5 с/лунка). Данные IC<sub>50</sub> для соединений показаны в табл. 6.

Пример 40. Ингибирование индуцированного LPS TNFalpha в PBMC человека

Криоконсервированные PBMC человека получали из AllCells (№ в кат. PB003F). После протоколов размораживания/разведения с помощью среды RPMI с добавлением 5% FBS (термоинактивированной), 100 мкл/лунка 1×10<sup>6</sup> клеток/мл высевали в 96-луночные планшеты для культивирования тканей (Corning). Затем клетки предварительно инкубировали в течение 1 ч при 37 °C в увлажненном 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздухе с исследуемыми соединениями, разведенными в DMSO (конечная концентрация DMSO 0,3%). Каждое соединение исследовали в 10 концентрациях в двойных лунках. После предварительной инкубации 100 нг/мл LPS (E.Coli; Sigma) в среде RPMI с 5% FBS добавляли с целью 6 ч инкубации при 37°C в увлажненном 5% CO<sub>2</sub> и 95% воздухе. Контроли на каждом планшете содержали клетки и только LPS, клетки и только среду (без LPS) и только среду. После 6 ч инкубации планшеты центрифугировали и супернатанты переносили в новый планшет и замораживали для последующего анализа TNFalpha. TNFalpha человека анализировали с помощью ИФА в соответствии с инструкциями изготовителя (BD Sciences, BD OptEIA™, № в кат. 550610) и анализировали на микропланшетном ридере SpectraMax M series (Molecular Devices) при OD 450 нм. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью программного обеспечения для подбора кривых XLFit4 (IDBS) и 4-параметрического односайтового сигмоидального сглаживания кривой доза-эффект. Данные IC<sub>50</sub> для соединений показаны в табл. 6.

Пример 41. Анализ MYLK/MLCK

Константы диссоциации MYLK (Kd) соединений определяли с помощью платформы DiscoverX KdELECT. Киназу MYLK (номер доступа NP\_444254.3) метили ДНК-меткой для последующего считывания qPCR, в то время как известный лиганд, связывающийся с активным сайтом (стауроспорин), иммобилизовали на твердой подложке (гранулы). Исследуемые соединения получали в виде рабочих растворов 111X в 100% DMSO, а значения Kd определяли с помощью 11-балльной 3-кратной серии разведений соединений с тремя контрольными точками DMSO. Соединения разводили непосредственно в анализах, таким образом, что конечная концентрация DMSO составляла 0,9%. Аналитические планшеты инкубировали при комнатной температуре со встряхиванием в течение 1 ч с целью уравнивания. Аффинные гранулы промывали (1× PBS, 0,05% Tween 20) с удалением несвязанной киназы и количественно оценивали MYLK, захваченную на твердой подложке с помощью qPCR. Значение Kd определяли с помощью измерения количества MYLK на твердой подложке в виде функции концентрации исследуемого соединения. Значения Kd рассчитывали с помощью подбора кривых доза-эффект для уравнения связывания Хилла с помощью алгоритма Левенберга-Маркара. Данные значений Kd для соединений показаны в табл. 6.

В случае определения значения IC<sub>50</sub> киназы легких цепей миозина (MLCK), использовали платформу для радиоактивной киназы Reaction Biology Corporation (№ в кат. MLCK). Субстрат пептида киназы MLCK (KKLNRTLSEFAEPG, 20 мкМ) использовали свежеприготовленным в основном буферном растворе (20 мМ Hepes (pH 7,5), 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EGTA, 0,02% Brij35, 0,02 мг/мл BSA, 0,1 мМ Na<sub>3</sub>VO<sub>4</sub>, 2 мМ DTT, 1% DMSO) с 1 мкМ кальмодулина и 30 мкМ АТФ (Km). Исследуемые соединения исследовали в режиме с 10 дозами IC<sub>50</sub> с 3-кратным серийным разведением, начиная с 60 мкМ. Контрольное соединение, стауроспорин, исследовали в режиме с 10 дозами IC<sub>50</sub> с 4-кратным серийным разведением, начиная с 20 мкМ. Соединения инкубировали в течение 20 мин с пептидным субстратом и ферментом киназой MLCK (UniProtKB Q15746 (MYLK\_HUMAN)) перед добавлением <sup>33</sup>P-АТФ (специфическая активность

10  $\mu\text{Ci}/\mu\text{l}$ ) с целью инициации реакции, что приводило к образованию  $^{33}\text{P}$ -субстрата+АДФ. Через 2 ч инкубации при комнатной температуре реакции определяли на P81 ионообменной бумаге и киназную активность выявляли с помощью метода связывания с фильтром. Значения  $\text{IC}_{50}$  и подборы кривых получали с помощью программного обеспечения Prism GraphPad. Данные  $\text{IC}_{50}$  для соединений показаны в табл. 6.

#### Пример 42. Анализ hERG QPatchHTX

Анализ hERG QPatchHTX проводили при комнатной температуре. Протоколы с использованием цельных клеток, протоколы напряжения и протоколы применения определяли с помощью аналитического программного обеспечения QPatch 5.2 (Sophion Bioscience). Клетки яичника китайского хомячка (CHO), стабильно экспрессирующие калиевые каналы hERG (Aviva Bioscience), культивировали при более чем 75% конfluентности. Клетки собирали с помощью TrypLE и ресуспендировали во внеклеточном растворе при комнатной температуре.

Исследуемые соединения, описанные в данном документе, коммерческое соединение GS-4997 и положительный контроль амитриптилин растворяли в 100% DMSO с получением рабочих растворов и дополнительно разбавляли во внеклеточном растворе с получением конечным концентраций для исследования. Визуальную проверку осаждения проводили перед исследованием. Конечная концентрация DMSO во внеклеточном растворе составляла не более чем 0,30% в случае исследуемых соединений и (положительного) контроля амитриптилином. Использовали три добавления по 5 мкл носителя, затем 30 циклов протокола напряжения в течение исходного периода. Затем возрастающие дозы каждого соединения добавляли с тремя повторами (5 мкл $\times$ 3). Воздействие исследуемого соединения в каждой концентрации было не менее чем 5 мин. Запись целого процесса подвергали контролю качества или лунку не учитывали, а соединение повторно исследовали, все автоматически устанавливали с помощью аналитической компьютерной программы QPatch. Для каждого соединения исследовали две концентрации (10 мкМ и 30 мкМ). Получали как минимум 2 повтора на концентрацию.

Командный протокол напряжения:

От указанного исходного потенциала -80 мВ напряжение вначале устанавливали на -50 мВ в течение 80 мс для вычета утечки, а затем устанавливали на +20 мВ в течение 4800 мс для открытия каналов hERG. После этого напряжение устанавливали обратно на -50 мВ в течение 5000 мс, вызывая "обратный" или следовой ток, который измеряли и собирали для анализа данных. В конечном итоге напряжение устанавливали обратно к исходному потенциалу (-80 мВ, 3100 мс). Указанный командный протокол напряжения повторяли каждые 15000 мс. Указанный командный протокол выполняли непрерывно во время исследования (контроль носителем и исследуемые соединения, описанные в данном документе).

Соединение 2 и соединение 27 не оказывали значительного влияния на ток hERG вплоть до 30 мкМ (фиг. 1). В отличие от этого, как ингибитор ASK1 GS-4997, так и соединение положительного контроля оказывали значительное влияние на ток hERG. Данные активности для соединений показаны в табл. 6.

Таблица 6

| Соединение | Среднее IC <sub>50</sub><br>киназы ASK1 | Значение IC <sub>50</sub><br>TNFα | Значение IC <sub>50</sub><br>или<br>киназы<br>MYLK/MLCK<br>K <sub>d</sub> | Ингибирование<br>hERG<br>при 10 мкМ |
|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 1          | +++                                     |                                   | +++                                                                       |                                     |
| 2          | +++                                     | ++                                | +                                                                         | +                                   |
| 3          | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 4          | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 5          | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 6          | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 7          | +++                                     | +                                 | +                                                                         | ++                                  |
| 8          | +++                                     |                                   |                                                                           | ++                                  |
| 9          | +++                                     |                                   |                                                                           | ++                                  |
| 10         | +++                                     | ++                                |                                                                           | +                                   |
| 11         | +++                                     | ++                                |                                                                           | +                                   |
| 12         | +++                                     | +                                 |                                                                           |                                     |
| 13         | +++                                     | +                                 |                                                                           |                                     |
| 14         | +++                                     | ++                                |                                                                           | +                                   |
| 15         | +++                                     | ++                                |                                                                           | +                                   |
| 16         | +++                                     | +                                 |                                                                           | +                                   |
| 17         | +++                                     | +                                 |                                                                           |                                     |
| 18         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 19         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 20         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 21         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 22         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 23         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 24         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |
| 25         | +++                                     |                                   |                                                                           |                                     |

|    |     |     |     |     |
|----|-----|-----|-----|-----|
| 26 | +++ |     |     |     |
| 27 | +++ |     |     | ++  |
| 28 | +++ |     | ++  |     |
| 29 | +++ |     |     |     |
| 30 | +++ |     | ++  | ++  |
| 31 | +++ |     |     |     |
| 32 | ++  |     | ++  |     |
| 33 | ++  |     |     |     |
| 34 | +++ |     |     |     |
| 35 | +++ |     |     |     |
| 36 | +++ |     |     |     |
| 37 | +++ |     |     |     |
| 38 | +++ |     |     |     |
| 39 | +++ |     |     |     |
| 40 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 41 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 42 | +++ |     |     |     |
| 43 | +++ | ++  |     | ++  |
| 44 | +++ | ++  |     | +   |
| 45 | +++ |     |     |     |
| 46 | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 47 | +++ |     |     |     |
| 48 | +++ |     |     |     |
| 49 | +++ |     |     |     |
| 50 | +++ |     |     |     |
| 51 | +++ |     |     | +   |
| 52 | +++ |     |     |     |
| 53 | +++ |     |     |     |
| 54 | +++ |     |     |     |
| 55 | ++  |     |     |     |
| 56 | +++ |     |     |     |
| 57 | +++ |     |     |     |
| 58 | +++ |     |     |     |
| 59 | +++ |     |     |     |
| 60 | +++ | +   | +++ |     |
| 61 | +++ |     |     |     |
| 62 | +++ |     |     |     |
| 63 | +++ |     | +   |     |
| 64 | +++ |     | +++ | ++  |
| 65 | +++ |     | +   |     |
| 66 | +++ | +++ | +++ |     |
| 67 | +++ |     |     |     |
| 68 | +++ | +++ | ++  |     |
| 69 | +++ | +++ | ++  |     |
| 70 | +++ |     |     |     |

|    |     |    |     |  |
|----|-----|----|-----|--|
| 71 | +++ | ++ | ++  |  |
| 72 | +++ |    |     |  |
| 73 | +++ |    |     |  |
| 74 | ++  |    |     |  |
| 75 | ++  |    |     |  |
| 76 | ++  |    |     |  |
| 77 | +   |    |     |  |
| 78 | +++ |    | +++ |  |
| 79 | +++ |    |     |  |
| 80 | ++  |    |     |  |
| 81 | +   |    |     |  |
| 82 | +++ |    |     |  |
| 83 | +++ |    |     |  |
| 84 | ++  |    |     |  |
| 85 | +++ |    |     |  |
| 86 | +   |    |     |  |
| 87 | +   |    |     |  |
| 88 | +   |    |     |  |
| 89 | +   |    |     |  |

В случае анализа киназы ASK1: +++=IC<sub>50</sub><200 нМ; ++=IC<sub>50</sub> 200 нМ - <1 мкМ; +=IC<sub>50</sub> 1-10 мкМ.

В случае анализа ингибирования TNFα: +++=IC<sub>50</sub> <2 мкМ; ++=IC<sub>50</sub> 2-10 мкМ; +=IC<sub>50</sub> >10 мкМ.

В случае анализа киназы MYLK/MLCK: +++=Kd или IC<sub>50</sub> <1 мкМ; ++=Kd или IC<sub>50</sub> 1-10 мкМ; +=Kd или IC<sub>50</sub> >10 мкМ.

В случае анализа ингибирования hERG: +++ >20% ингибирования; ++=10-20% ингибирования; +=<10% ингибирования.

Пример 43. Клиническое исследование ингибиторов ASK1 при NASH человека

#### Отбор/лечение пациентов

Критерии включения пациентов были следующими: возраст 18-75 лет, более чем 60 ЕД/л сывороточная аланин-трансаминаза (ALT), подтвержденное с помощью ультразвукового исследования жировое перерождение печени, подтвержденный биопсией NASH без цирроза, содержание тромбоцитов ≥ 75000/мм<sup>3</sup>, абсолютное содержание нейтрофилов ≥ 1500/мм<sup>3</sup>, гемоглобин ≥ 11,0 г/дл и клиренс креатинина ≥ 70 мл/мин, рассчитанный с помощью уравнения Кокрофта-Голта.

Гистологические критерии, используемые в случае NASH при анализах биопсии были следующими: стеатоз (>5% гепатоцитов, содержащих печеночный жир), вздутие гепатоцитов и лобулярное воспаление вне зависимости от величины фиброза.

Было необходимо, чтобы пациенты имели стабильную массу (в пределах 4%) до скрининга и поддерживали уровни текущего питания и физической активности в течение всего исследования.

Критериями исключения пациентов были следующие: любая другая причина заболевания печени (например, вирусный гепатит, аутоиммунный гепатит, гематохроматоз и др.), гепатоцеллюлярная карцинома (HCC), суточное потребление алкоголя более чем 30 г у мужчин и 20 г у женщин, или лекарственный/вторичный NASH.

#### Схема когорт/введение лекарственных препаратов

Исследования было рандомизированным, двойным слепым параллельно-групповым и плацебо контролируемым. Пациентов, успешно отвечающих критериям отбора, разделяли в зависимости от сопутствующих патологических состояний, которые могли обострять повреждение печени (например, сахарный диабет 2 типа). После разделения субъектов случайным образом распределяли в одну из пяти параллельных групп лечения: плацебо или 4 возрастающие дозы любого из ингибиторов ASK-1 формулы I, формулы II или формулы III, описанных в данном документе. Ингибитор вводили перорально один раз в день в течение 4 недель. После завершения лечения субъектов контролировали в течение 4 недель.

#### Показатели эффективности лекарственных препаратов

Сывороточные ALT и AST (маркеры функции печени) измеряли на основании еженедельных образцов крови, собираемых во время лечения и последующих периодов наблюдения. Нормальные уровни определяли в виде 43 ЕД/л ALT и 36 ЕД/л AST для мужчин и 34 ЕД/л ALT и 34 ЕД/л AST для женщин.

Фрагменты цитокератина-18 (образующиеся в результате расщепления каспазой-3 и апоптозной активности, маркеры повреждения печени) измеряли с помощью ИФА на основании образцов крови, собранных на неделе 2 и неделе 4 периода лечения.

Концентрации ингибиторов ASK-1 определяли в плазме крови с помощью валидированного биоаналитического анализа с оценкой концентрации лекарственных препаратов. Анализ фармакокинетических параметров в устойчивом состоянии (например, (C<sub>max</sub>), время до C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>), время полужизни (T<sub>1/2</sub>) и площадь под кривой концентрация в плазме крови-время в течение интервала дозирования (AUC<sub>tau</sub>)) выполняли между неделями 2 и 4.



### Анализ безопасности

Контроль безопасности включал в себя клинические лабораторные анализы, физикальные исследования, измерения жизненно важных симптомов, электрокардиограммы в 12 отведениях и запись побочных явлений (АЕ).

### Конечные точки эффективности

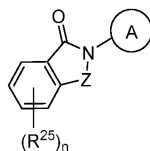
Абсолютное и процентное изменение от исходного значения уровней ALT, уровней AST и уровней фрагментов СК-18 на неделе 4 оценивали с помощью анализа модели коварианты (ANCOVA) с корректировкой на исходные значения.

Данные о концентрации в плазме-времени для каждого субъекта анализировали с помощью стандартных некомпартментальных способов с расчетом фармакокинетических параметров. Связи концентрация/ответ в случае ингибиторов ASK-1 определяли с помощью подбора  $C_{\max}$  или  $AUC_{\tau}$  к взвешенным на время абсолютным изменениям уровней фрагментов СК-18, AST или ALT.

Примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, предусмотрены только для иллюстративных целей и различные модификации или изменения предлагаются специалистам в данной области техники для включения в суть и сферу действия прилагаемой формулы изобретения.

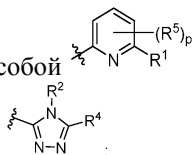
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, которое характеризуется структурой формулы III, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват

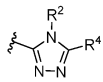


III;

где  представляет собой



$R^1$  представляет собой



$Z$  представляет собой O, S, C(=O), N( $R^8$ ) или C( $R^9$ )<sub>2</sub>;

$R^2$  представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила;

или  $R^4$  и  $R^2$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O) $R^{14}$ , -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -S(=O) $R^{14}$ , -S(=O)<sub>2</sub> $R^{13}$ , -S(=O)<sub>2</sub>-N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{13}$ )C(=O) $R^{14}$  и -N( $R^{13}$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^{13}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый  $R^{25}$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OH, -OR<sup>6</sup>, -SR<sup>6</sup>, -S(=O) $R^7$ , -NO<sub>2</sub>, -N( $R^6$ )<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub> $R^7$ , -NHS(=O)<sub>2</sub> $R^7$ , -S(=O)<sub>2</sub>N( $R^6$ )<sub>2</sub>, -C(=O) $R^7$ , -C(=O)OR<sup>6</sup>, -OC(=O) $R^7$ , -C(=O)N( $R^6$ )<sub>2</sub>, -OC(=O)N( $R^6$ )<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O)N( $R^6$ )<sub>2</sub>, -NR<sup>6</sup>C(=O) $R^7$ , -NR<sup>6</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила и конденсированного C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкила; где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-8</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероцикл, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил и конденсированный C<sub>5-9</sub>гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, -C<sub>1-6</sub>алкил-ОН, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-8</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероцикла, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -C(=O) $R^{14}$ , -C(=O)OR<sup>13</sup>, -C(=O)N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -S(=O) $R^{14}$ , -S(=O)<sub>2</sub> $R^{13}$ , -S(=O)<sub>2</sub>-N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{13}$ )<sub>2</sub>, -N( $R^{13}$ )C(=O) $R^{14}$  и -N( $R^{13}$ )S(=O)<sub>2</sub> $R^{13}$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкила, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикла, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарила, C<sub>3-8</sub>-циклоалкила, -C<sub>3-8</sub>-циклоалкилфенила и C<sub>2-9</sub>гетероцикла, где C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкил-О-C<sub>1-6</sub>-алкил, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероцикл, -C<sub>1-6</sub>-алкил-C<sub>2-9</sub>гетероарил, C<sub>3-8</sub>-циклоалкил, -C<sub>3-8</sub>-циклоалкилфенил и C<sub>2-9</sub>гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -N( $R^8$ )<sub>2</sub>, -C<sub>1-6</sub>алкила, -О-C<sub>1-6</sub>алкила, -C(=O) $R^{14}$ , -C(=O)OR<sup>13</sup> и -N( $R^{13}$ )C(=O) $R^{14}$ , или два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием C<sub>2-9</sub>гетероцикла или C<sub>2-9</sub>гетероарила, где C<sub>2-9</sub>гетероцикл или C<sub>2-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -

$N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_3-C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла, где  $C_3-C_8$ -циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, оксо,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ ;

каждый  $R^8$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_1-C_6$ -алкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_1-C_6$ -алкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила; или

два  $R^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла;

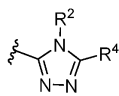
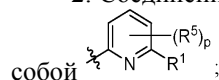
каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила;

$n$  представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4 и

$r$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

где каждый  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил независимо содержит 0-3 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в кольце.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $\textcircled{A}$  представляет



$R^1$  представляет собой

$Z$  представляет собой O, S,  $C(=O)$ ,  $N(R^8)$  или  $C(R^9)_2$ ;

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил;

каждый  $R^4$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила;

или  $R^4$  и  $R^2$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома, выбранные из O, N и S; где 5- или 6-членное кольцо является насыщенным, ненасыщенным или ароматическим и где 5- или 6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^5$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена и  $C_{1-6}$ алкила;

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OR^6$ ,  $-SR^6$ ,  $-S(=O)R^7$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $-S(=O)_2R^7$ ,  $-NHS(=O)_2R^7$ ,  $-S(=O)_2N(R^6)_2$ ,  $-C(=O)R^7$ ,  $-C(=O)OR^6$ ,  $-OC(=O)R^7$ ,  $-C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-OC(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)N(R^6)_2$ ,  $-NR^6C(=O)R^7$ ,  $-NR^6C(=O)OR^6$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-C_6$ -алкила,  $-C_1-C_6$ -алкил- $O-C_1-C_6$ -алкила,  $-C_1-C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_1-C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_3-C_8$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла; или два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила;

каждый  $R^7$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила;

$R^8$  выбран из группы, состоящей из водорода и  $C_1-C_6$ -алкила;

каждый  $R^9$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и  $C_1-C_6$ -алкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила; или два  $R^{13}$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила;

$n$  представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4 и

$r$  представляет собой 0, 1, 2 или 3;

где каждый  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил независимо содержит 0-3 N атома, 0-1 O атом и 0-1 S атом в кольце.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила и

конденсированного  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкила; где  $C_{3-8}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероцикл,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил и конденсированный  $C_{5-9}$ гетероарилциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

4. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

5. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

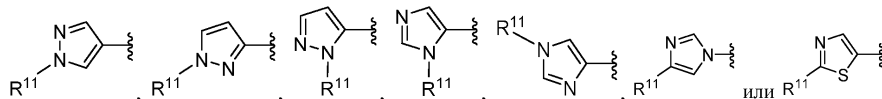
$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из  $C_{2-9}$ гетероцикла и  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{2-9}$ гетероцикл и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

6. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина; где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $-C_{1-6}$ алкил-ОН,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-8}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероцикла,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$ ,  $-C(=O)N(R^{13})_2$ ,  $-S(=O)R^{14}$ ,  $-S(=O)_2R^{13}$ ,  $-S(=O)_2-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})_2$ ,  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$  и  $-N(R^{13})S(=O)_2R^{13}$ .

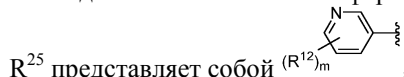
7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиразола, имидазола, тиазола и пиридина, где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой



где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил.

9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где



$R^{25}$  представляет собой  $(R^{12})_m$ , где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ -алкил или  $C_{3-6}$ -циклоалкил и

$m$  представляет собой 1 или 2.

10. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из незамещенного пиразола, незамещенного имидазола, незамещенного тиазола и незамещенного пиридина.

11. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из пиримидина, пиразина и пиридазина, где пиримидин, пиразин и пиридазин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

12. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

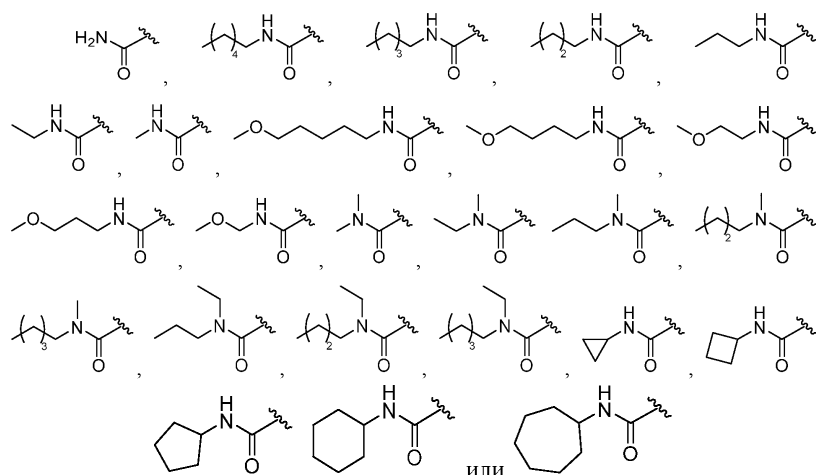
$R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила, пиразола, имидазола, тиазола и пиридина, где пиразол, имидазол, тиазол и пиридин необязательно замещены одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-8}$ циклоалкила.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  выбран из группы, состоящей из галогена,  $-OR^6$ ,  $-N(R^6)_2$ ,  $C_{1-6}$ алкила и незамещенного пиридина.

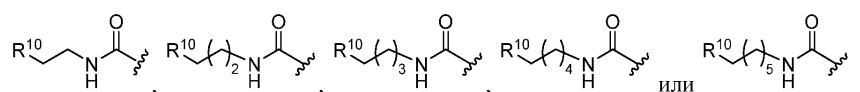
14. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и каждый  $R^6$  независимо выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил-О- $C_{1-6}$ -алкила,  $-C_{1-6}$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла,  $-C_{1-6}$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероарила,  $C_{3-8}$ -циклоалкила и  $C_{2-9}$ гетероцикла.

15. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой



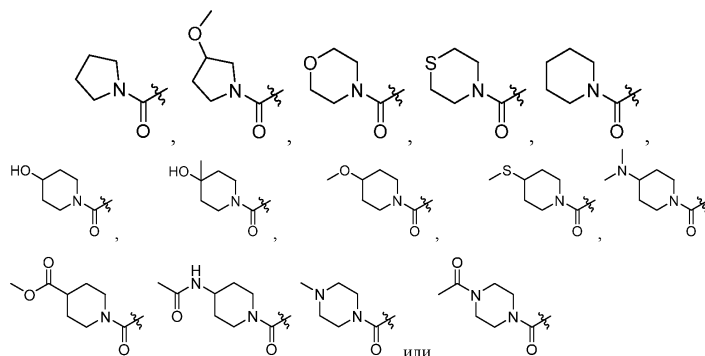
16. Соединение по п.14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой



где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероарил.

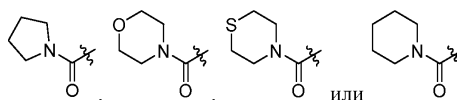
17. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  на одном и том же гетероатоме взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{2-9}$ гетероцикл или  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена,  $-OR^8$ ,  $-SR^8$ ,  $-N(R^8)_2$ ,  $-C_{1-6}$ алкила,  $-O-C_{1-6}$ алкила,  $-C(=O)R^{14}$ ,  $-C(=O)OR^{13}$  и  $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$ .

18. Соединение по п.17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой



19. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой  $-C(=O)N(R^6)_2$  и два  $R^6$  взяты вместе с таким гетероатомом, к которому они присоединены, с образованием  $C_{2-9}$ гетероцикла или  $C_{2-9}$ гетероарила.

20. Соединение по п.18 или 19 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{25}$  представляет собой

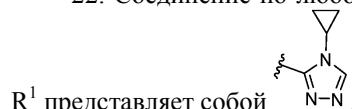


21. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^{25}$  представляет собой  $-OR^6$  и

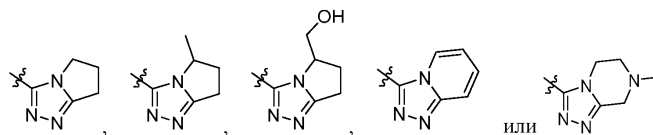
$R^6$  выбран из группы, состоящей из  $C_1-C_6$ -алкила,  $-C_1-C_6$ -алкил- $O-C_1-C_6$ -алкила и  $-C_1-C_6$ -алкил- $C_{2-9}$ гетероцикла.

22. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где



$R^1$  представляет собой

23. Соединение по любому из пп.1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой



24. Соединение по любому из пп.1-23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  представляет собой 0.

25. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  представляет собой 0.

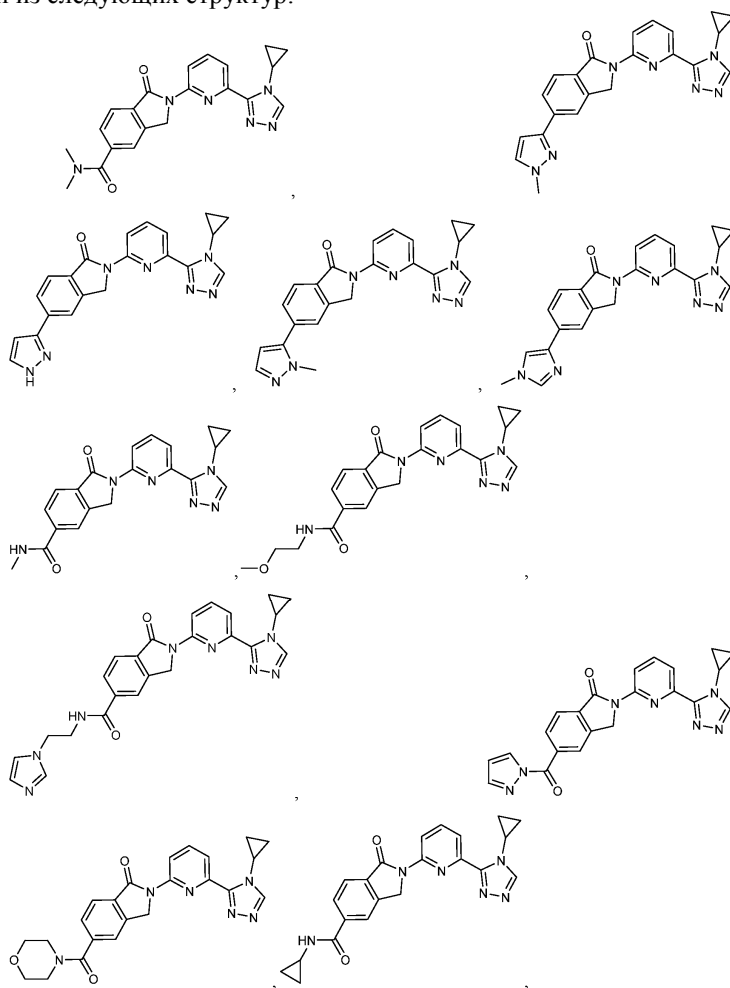
26. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  представляет собой 1.

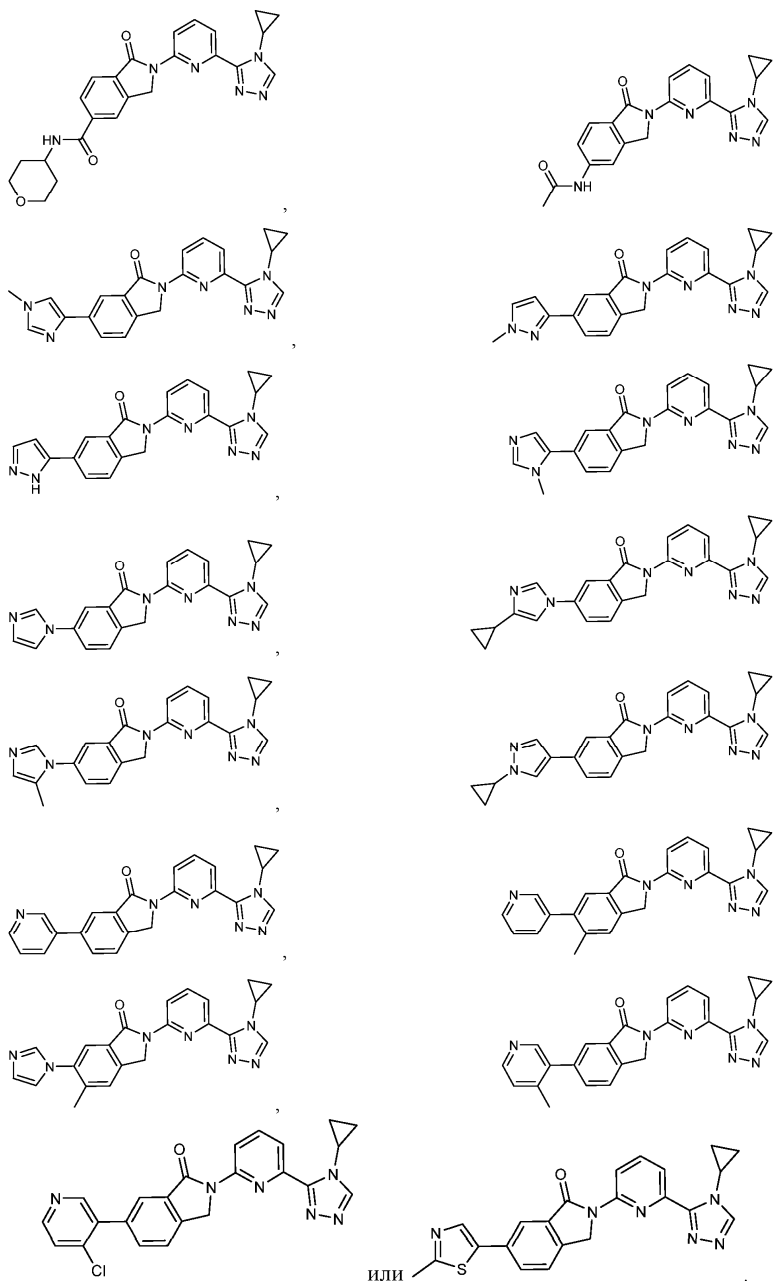
27. Соединение по любому из пп.1-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $p$  представляет собой 2.

28. Соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z$  представляет собой  $C(R^9)_2$ .

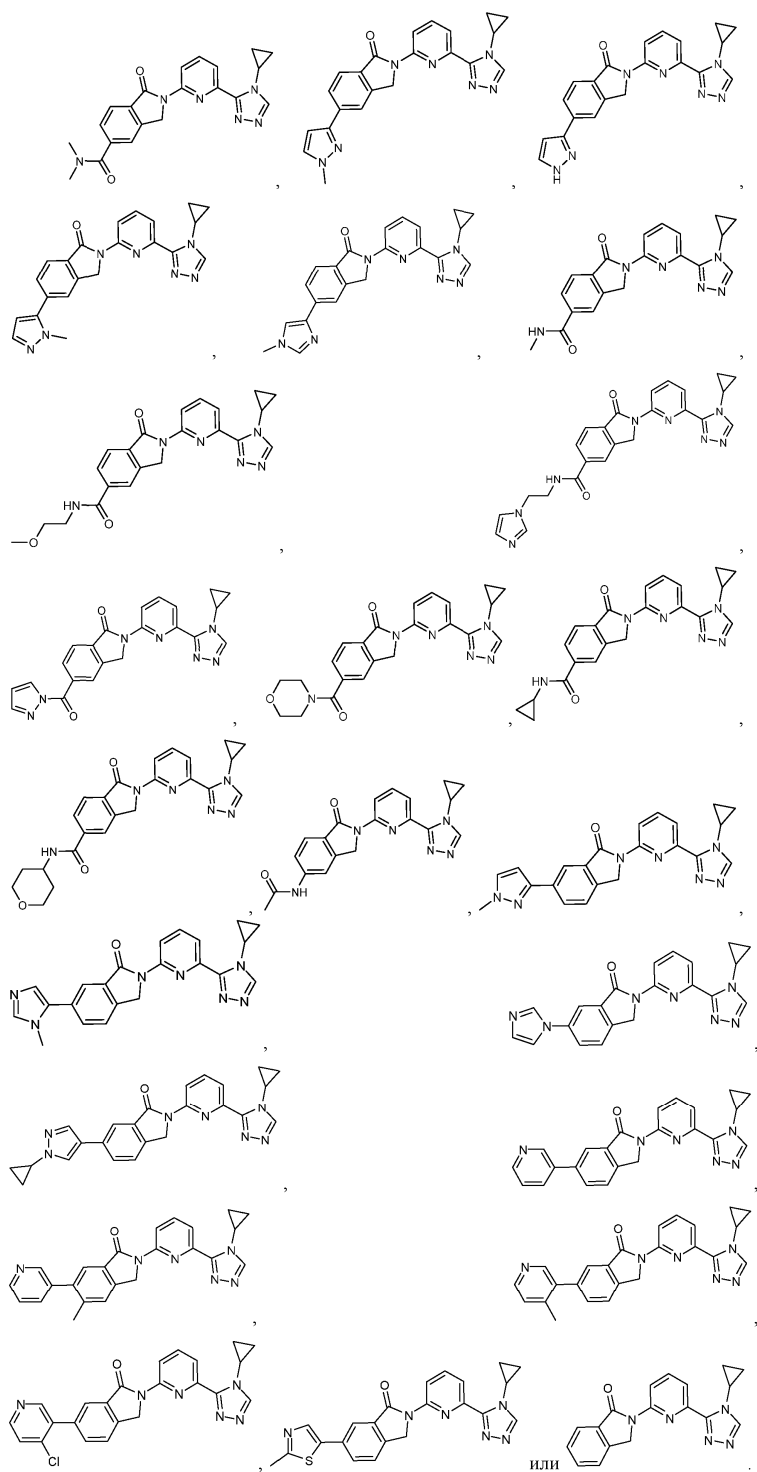
29. Соединение по любому из пп.1-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый  $R^9$  представляет собой H.

30. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется одной из следующих структур:

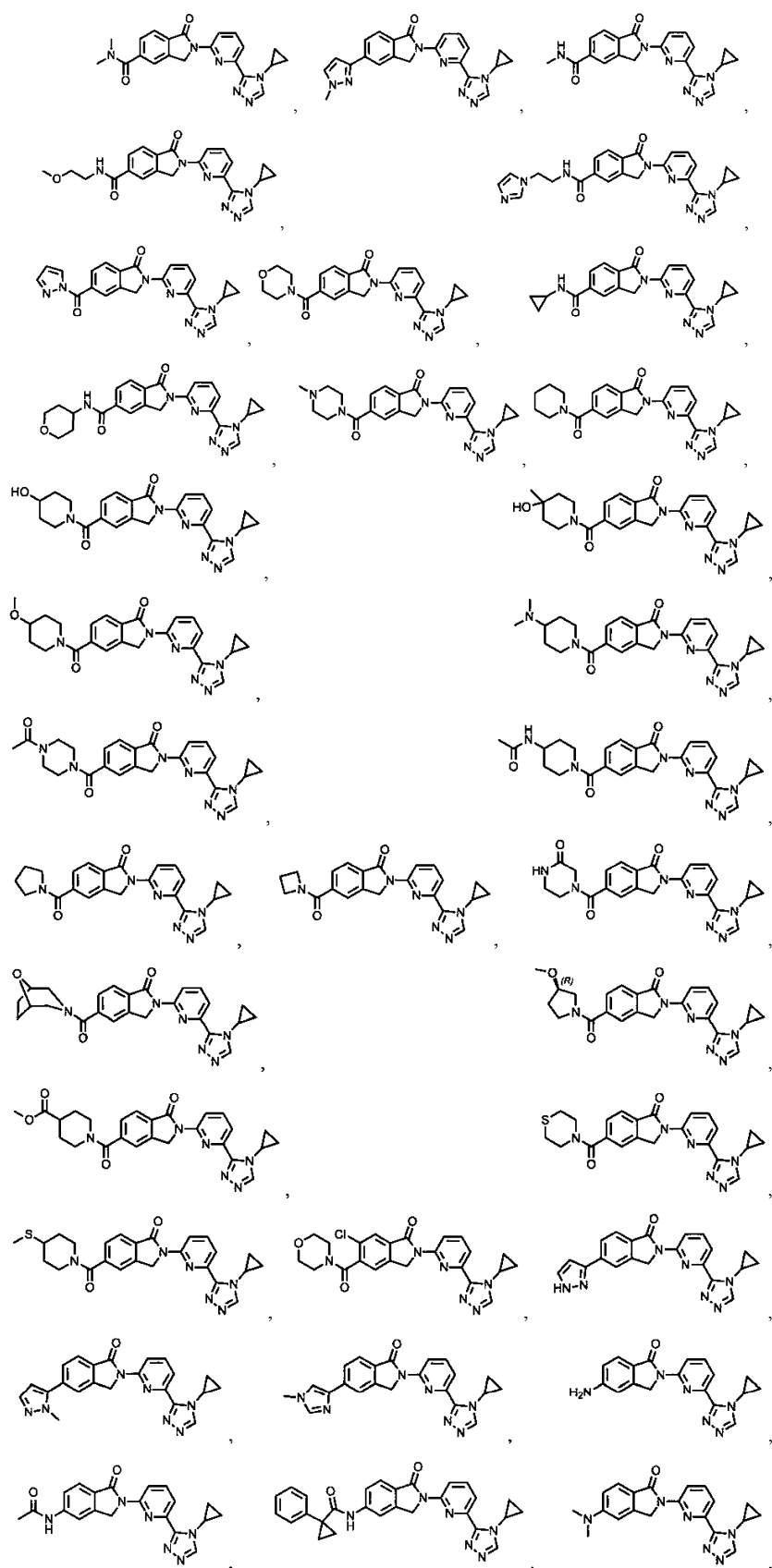




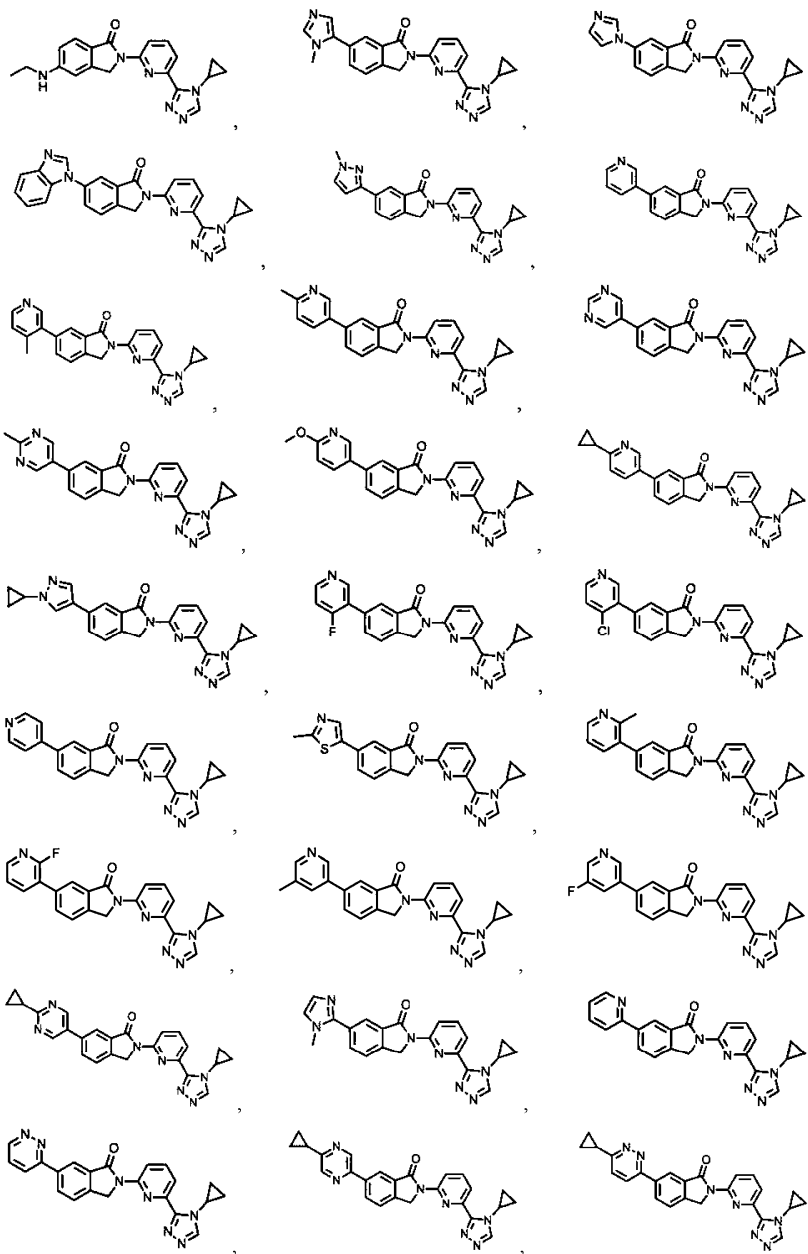
31. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется одной из следующих структур:

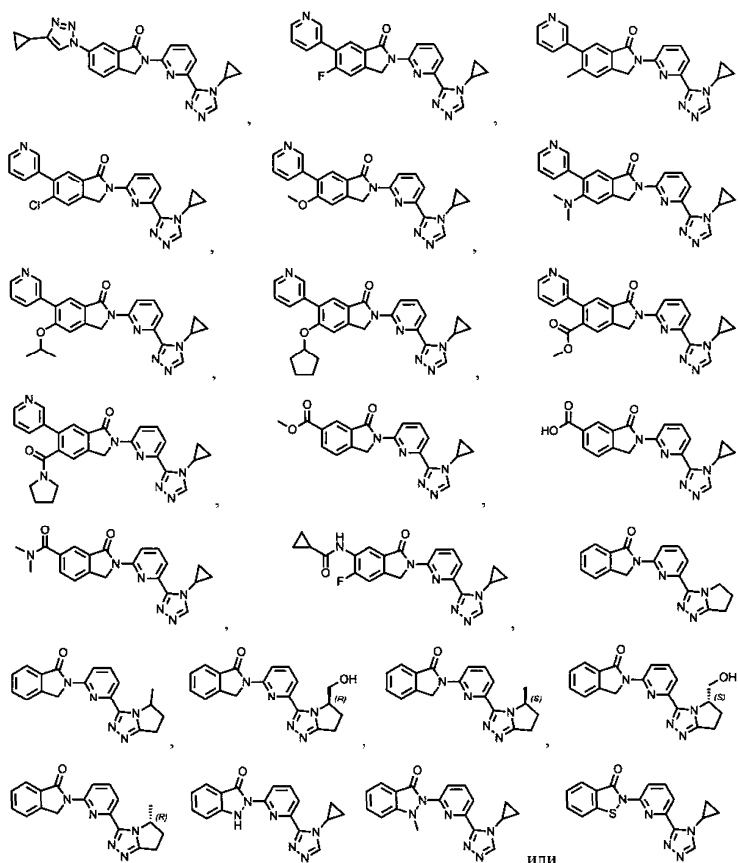


32. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение характеризуется одной из следующих структур:

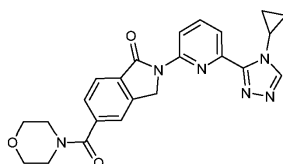




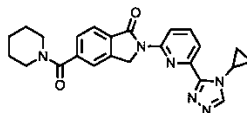




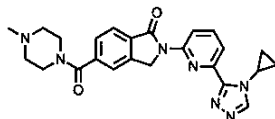
33. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой



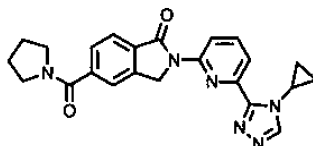
34. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой



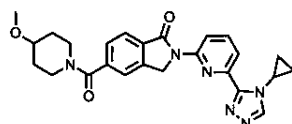
35. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой



36. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой



37. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение представляет собой



38. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-37 или его фарма-

цевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

39. Способ лечения неалкогольного стеатогепатита у субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-37 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

