

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202193281 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.03.01

(22) Дата подачи заявки
2020.05.25

(51) Int. Cl. A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

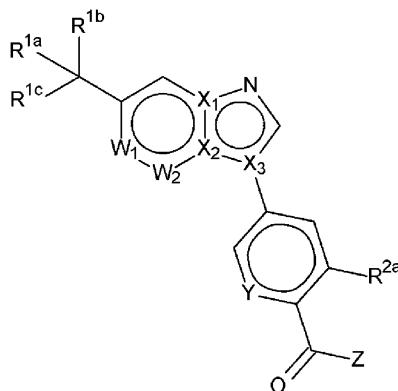
(54) НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 1907616.5
(32) 2019.05.29
(33) GB
(86) PCT/EP2020/064368
(87) WO 2020/239658 2020.12.03
(71) Заявитель:
ГАЛАПАГОС НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Элви Льюк Джонатан (FR), Бюше
Дени (CH), Деруа Николя, Жари Элен
Мари, Пексото Кристоф, Темаль-Леб
Тауэ, Тирера Амината, Боннатерр
Флоранс Мари-Эмили, Дютюн
Беранже (FR)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении раскрыты соединения, соответствующие формуле I



где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{2a} , W_1 , W_2 , X_1 , X_2 , X_3 , Y и Z определены в изобретении. Настоящее изобретение относится к соединениям, способам их получения, фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, и способам лечения, использующим эти соединения, для профилактики или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжения при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденного дефекта хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом, путем введения соединения по изобретению.

A1

202193281

202193281

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571536ЕА/042

НОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к соединениям, способам получения соединений по настоящему изобретению, фармацевтическим композициям, содержащим соединения по настоящему изобретению, применению и способам профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом, путем введения соединений по настоящему изобретению. В частности, соединения по настоящему изобретению могут ингибировать соль-индуцибельные киназы ("SIK" киназы).

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Протеинкиназы принадлежат к обширному семейству структурно родственных ферментов, которые отвечают за контроль широкого спектра процессов передачи сигналов в клетке. В частности, было показано, что они являются ключевыми регуляторами клеточных функций, включая, например, пролиферацию, метаболизм и апоптоз. Следовательно, нарушение контроля фосфорилирования белка, который приводит к неконтролируемой передаче сигналов, связано с рядом заболеваний, включающим, например, воспаление, аллергию, рак, аутоиммунные заболевания, нарушения центральной нервной системы и ангиогенез.

[0003] У здоровых людей воспаление протекает как самоограничивающийся процесс, и прекращение воспаления контролируется путем высвобождения противовоспалительных медиаторов и цитокинов, таких как интерлейкин-10 (IL-10), продуцируемых "подавляющими" или "регуляторными" клетками, которые продуцируются как часть отрицательной обратной связи.

[0004] И действительно, при нормальном процессе воспаления в организме, за первоначальной провоспалительной реакцией следует реакция, способствующая прекращению воспаления, которая отключает воспаление после прекращения воздействия повреждающего фактора, что приводит к снижению уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-12, в сочетании с повышением уровней противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β , в результате чего формируется так называемая толерогенная окружающая среда.

[0005] Аденозинмонофосфат-активируемые протеинкиназы (AMPK) принадлежат к семейству протеинкиназ, которое включает соль-индуцибельные киназы (SIK), семейство серин/треониновых киназ, широко экспрессируемых в организме и участвующих, в частности, в энергетическом гомеостазе клеток. Были идентифицированы три изоформы SIK, называемые SIK1 (также называемые SNF1-подобной киназой (SNF1LK) или миокардиальной Snf1-подобной киназой (MSK)), SIK2 (SNF1LK2 или KIAA0781) и SIK3 (KIAA0999) (Katoh et al. 2004).

[0006] SIK играют целый ряд ролей в различных типах клеток. Было обнаружено, что они фосфорилируют ряд субстратов, включая белки CREB-восприимчивого транскрипционного коактиватора (CRTC) и белки гистондеацетилазы (HDAC), тем самым регулируя транскрипцию ряда различных генов. Одна из ролей передачи сигналов CRTC относится к контролю фенотипа макрофагов, в частности, поляризации макрофагов посредством фосфорилирования CRTC3, которая измеряется по снижению секреции провоспалительного цитокина IL 12 и сопутствующего повышению секреции цитокина IL 10, способствующего прекращению воспаления (Clark et al. 2012; Ozanne et al. 2015).

[0007] Недавно было показано, что SIK1 оказывает влияние на чувствительность скелетных мышц у мышей с ожирением и может представлять собой перспективную мишень для воздействия с целью предотвращения диабета II типа (Nixon et al., 2016) и диабетической нефропатии (Yu et al. 2013).

[0008] Регуляция ALK5 с помощью SIK1 (Yu et al. 2013) и идентификация гена SIK2 в качестве локуса риска для первичного склерозирующего холангита (Liu et al. 2013) позволяет сделать предположение о роли белков SIK в фиброзных заболеваниях.

[0009] Недавно было установлено, что SIK2 и SIK3 играют определенную роль в воспалении в результате секреции высоких уровней противовоспалительных цитокинов, в частности, интерлейкина-10 (IL-10), и очень низких уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF α (Darling et al. 2017).

[0010] Недавно была описана роль SIK2 в дифференцировке клеток Т-хелперов 1 (Th1) путем регуляции передачи сигналов IFN γ и IL-12, что позволяет предположить, что SIK2 может быть перспективной мишенью для воздействия при воспалительных заболеваниях (Yao et al. 2013).

[0011] Недавно было также показано, что, как и паратиреоидный гормон (PTH), низкомолекулярные ингибиторы SIK вызывают снижение фосфорилирования и увеличение ядерной транслокации HDAC4/5 и CRTC2. Лечение с помощью низкомолекулярного ингибитора SIK YKL-05-099 увеличивало образование костной ткани и костную массу у мышей (Wein et al., 2016), подтверждая тем самым важность ингибирования SIK при лечении заболеваний, связанных с ремоделированием костей.

[0012] Кроме того, было показано, что ингибирование SIK2 после кислородно-глюкозной депривации увеличивает выживаемость нейронов (Sasaki et al. 2011) или способствует меланогенезу в клетках меланомы (Kumagai et al. 2011). В этом контексте, так как необходимы терапевтические стратегии для модулирования клеточного ответа на

стресс, например, во время ишемии и после реперфузии ткани, в хронической фазе ремоделирования миокарда, при диабете и нейродегенеративных состояниях, то быстрая активации или деградация белков SIK после многочисленных видов стрессов делает их перспективными мишенями для воздействия при воспалительных, сердечных или метаболических заболеваниях и нейродегенеративных расстройствах. Ингибирование SIK может также найти применение в косметологии или при заболеваниях, связанных с пигментацией, для индуцирования меланогенеза.

[0013] Регуляция ALK5 с помощью SIK1 (Yu et al. 2013) и идентификация гена SIK2 в качестве локуса риска для первичного склерозирующего холангита (Liu et al. 2013) позволяет предположить о той роли, которую играют белки SIK при фиброзных заболеваниях.

[0014] Помимо основной функции в гомеостазе клеточной энергии, белки SIK также участвуют в регуляции клеточного цикла. Более высокая экспрессия SIK2 значимо коррелировала с низкой выживаемостью пациентов с высокой степенью серозного рака яичников (Ashour Ahmed et al. 2010), кроме того, экспрессия SIK3 была повышена при раке яичников, особенно, при серозном подтипе и на более поздних стадиях (Charoenfuprasert et al. al,2011). Поэтому, ингибирование SIK может применяться при лечении рака.

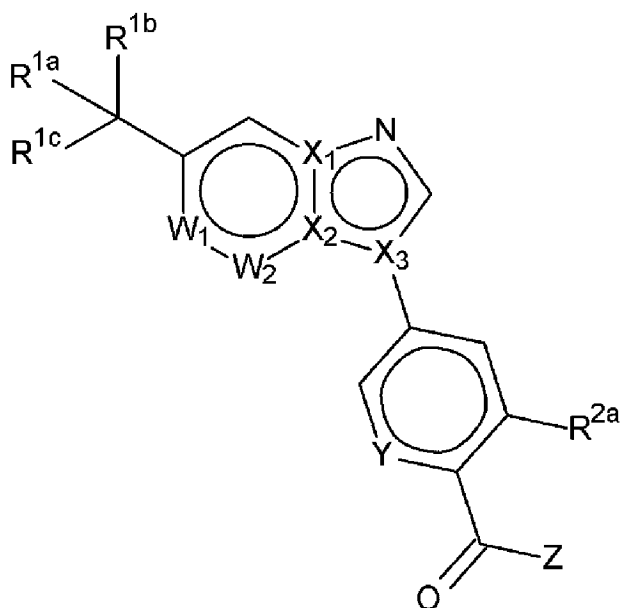
[0015] Несмотря на большие успехи, достигнутые за последние два десятилетия при лечении пациентов, страдающих аутоиммунными заболеваниями, на основе антител, нацеленных на провоспалительные цитокины, такие как анти-TNF α , значительная часть пациентов является невосприимчивой к этим методам лечения или испытывает проявление серьезных побочных эффектов, таких как оппортунистические инфекции. Следовательно, в медицине все еще существует большая неудовлетворенная потребность в лечении этих заболеваний и требуются новые лекарственные средства для профилактики и/или лечения упомянутых выше заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0016] Настоящее изобретение основано на выявлении новых соединений и их применении для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом. В частности, соединения по изобретению могут быть ингибиторами SIK, и более конкретно ингибиторами SIK1, SIK2 и/или SIK3. В настоящем изобретении также предлагаются способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и способы

профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом, путем введения соединений по изобретению.

[0017] Соответственно, в первом аспекте изобретения, предлагаются соединения по изобретению, имеющие формулу I:



I

где

W₁ представляет собой N или CR³, и W₂ представляет собой N или CH, при условии, что W₁ и W₂ не могут представлять собой оба N;

один из X₁, X₂ и X₃ представляет собой N, а другие два представляют собой C;

Y представляет собой N или CR^{2b};

Z представляет собой

- NR^{4a}R^{4b},

- NR^{4c}-, где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-6 членный гетероциклоалкенил, включающий одну двойную связь, или

- N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R⁵;

R^{1a} выбирают из

- H,
- галогена,
- -OH,
- -CN,
- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^6 ,
- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более -OH или 5-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,
- -C(=O)- R^7 ,
- -NR^{8a}R^{8b},
- -S(=O)₂- C_{1-4} алкила,
- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила, и
- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^{1b} и R^{1c} независимо выбирают из

- галогена,
 - -OH,
 - -CN,
 - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -OH, -CN или C_{2-4} алкенила,
 - C_{3-7} циклоалкила,
 - 4-8 членного моноциклического или спироциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и
 - -NR^{10a}R^{10b},
- или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил,

или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} ;

R^{2a} и R^{2b} независимо выбирают из

- галогена,
- C_{1-4} алкила,

- C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C₁₋₄ алкокси,

- -NR^{12a}R^{12b}, и

- -ОН;

R³ представляет собой Н, галоген или C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C₁₋₄ алкокси;

R^{4a} представляет собой Н или C₄ алкил;

R^{4b} выбирают из

- C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R¹³,

- C₃₋₇ циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a},

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b}, и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранного C₁₋₄ алкила;

R^{4c} представляет собой Н, C₃₋₇ циклоалкил или C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена или -CN;

каждый R⁵ независимо выбирают из:

- оксо,

- галогена,

- -CN,

- -ОН,

- -NR^{15a}R^{15b},

- фенила,

- C₃₋₇ циклоалкила,

- C₂₋₄ алкинила,

- -C(=O)-C₁₋₄ алкокси,

- C₁₋₄ алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена или фенила,

- C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C₁₋₄ алкокси, и

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R⁶ независимо выбирают из

- галогена,

- -O-R¹⁶,

- -NR^{17a}R^{17b},

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена;

R^7 представляет собой -ОН, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^{18a}R^{18b}$ или 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более -ОН;

R^{8a} и R^{8b} представляют собой независимо H, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -CN или -ОН;

каждый R^9 представляет собой независимо галоген, -ОН или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{11} независимо выбирают из

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -CN или C_{1-4} алкокси,

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, и

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси;

каждый R^{12a} и R^{12b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси;

каждый R^{13} независимо выбирают из

- галогена,

- -CN,

- $-NR^{19a}R^{19b}$,

- -ОН,

- C_{1-4} алкокси,

- C_{3-7} циклоалкила,

- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила;

каждый R^{14a} и R^{14b} независимо выбирают из

- галогена,

- оксо,

- C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C₁₋₄ алкокси,

- -ОН,

- C₁₋₄ алкокси, и

- -NR^{20a}R^{20b};

каждый R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой H, C₁₋₄ алкил или -C(=O)-C₁₋₄ алкокси;

каждый R¹⁶ независимо выбирают из

- H,

- -S(=O)₂-C₁₋₄алкила,

- C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более -C(=O)-NR^{21a}R^{21b} или 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{17a} и R^{17b} представляет собой независимо H или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C₁₋₄ алкокси;

R^{18a} и R^{18b} представляют собой независимо H или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C₁₋₄ алкокси;

каждый R^{19a}, R^{19b}, R^{20a}, R^{20b}, R^{21a}, и R^{21b} представляет собой независимо H или C₁₋₄ алкил.

[0018] В конкретном аспекте, предлагаются соединения по изобретению для применения при профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом.

[0019] Кроме того, было также неожиданно обнаружено, что соединения по изобретению проявляют активность в отношении SIK, в частности, SIK1, SIK2 и/или SIK3, более конкретно, SIK3, что может обеспечивать в результате толерогенную терапию (то есть снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-12, в сочетании с повышенными уровнями противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10 и TGF- β).

[0020] В еще одном аспекте, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и фармацевтический носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. В конкретном

аспекте, фармацевтическая композиция может кроме того включать дополнительные терапевтически активные ингредиенты, подходящие для применения в комбинации с соединениями по изобретению. В более конкретном аспекте, дополнительный терапевтически активный ингредиент представляет собой лекарственное средство для лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом.

[0021] Кроме того, соединения по изобретению, применяемые в фармацевтических композициях и способах лечения, раскрытых в изобретении, являются фармацевтически приемлемыми после их получения и в результате их применения.

[0022] В еще одном аспекте изобретения, в этом изобретении предлагается способ лечения млекопитающего, в частности, людей, страдающих от состояния, выбранного из тех состояний, которые перечислены в изобретении, и, в частности, страдающих от воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом.

[0023] В настоящем изобретении также предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и подходящий фармацевтический носитель, вспомогательное вещество или разбавитель, для применения в медицине. В конкретном аспекте, фармацевтическая композиция предназначена для применения при профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом.

[0024] В дополнительных аспектах, в изобретении предлагаются методы синтеза соединений по изобретению с типичными протоколами и схемами синтеза, раскрытыми в изобретении далее.

[0025] Для специалистов в данной области станут очевидными другие предметы и преимущества настоящего изобретения после ознакомления с последующим подробным описанием.

[0026] Следует иметь в виду, что соединения по изобретению могут метаболизироваться с образованием биологически активных метаболитов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0027] Предполагается, что следующие термины имеют представленные ниже значения, и они применяются для разъяснения описания и предполагаемого объема настоящего изобретения.

[0028] При описании изобретения, которое может включать соединения, фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, и способы применения таких соединений и композиций, следующие термины, в случае, если они присутствуют, имеют следующие значения, если не указано иное. Также следует иметь в виду, что при описании изобретения любой из определенных ниже фрагментов может быть замещен с помощью различных заместителей, и предполагается, что соответствующие определения включают в свой объем такие замещенные фрагменты, как это описано ниже. Если не указано иное, то термин "замещенный" следует трактовать так, как описано ниже. Следует также иметь в виду, что используемые в изобретении термины "группы" и "радикалы" можно считать взаимозаменяемыми.

[0029] Используемая в изобретении форма единственного числа может обозначать один или больше чем один (то есть, по меньшей мере, один) грамматических объектов в описании изобретения. Например, "аналог" означает один аналог или больше чем один аналог.

[0030] "Алкил" обозначает линейный или разветвленный алифатический углеводород, имеющий указанное число углеродных атомов. Конкретные алкильные группы имеют от 1 до 6 углеродных атомов или от 1 до 4 углеродных атомов. "Разветвленный" означает, что одна или более алкильных групп, такие как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. Конкретные алкильные группы представляют собой метил ($-\text{CH}_3$), этил ($-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), н-пропил ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), изопропил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), н-бутил ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), третбутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), вторбутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_3$), изобутил ($-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), н-пентил ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), н-гексил ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) и 1,2-диметилбутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$). Конкретные алкильные группы имеют от 1 до 4 углеродных атомов.

[0031] "Алкенил" относится к одновалентным олефиновым (ненасыщенным) углеводородным группам с указанным числом углеродных атомов. Конкретный алкенил имеет от 2 до 8 углеродных атомов, и, более конкретно, от 2 до 6 углеродных атомов,

который может быть линейным или разветвленным и иметь, по меньшей мере, 1 и, в частности, от 1 до 2 мест олефиновой ненасыщенности. Конкретные алкенильные группы включают этенил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), н-пропенил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), изопропенил ($-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$) и другие плодобные группы.

[0032] "Алкилен" относится к двухвалентным алкеновым радикальным группам, имеющим указанное число углеродных атомов, в частности, имеющим от 1 до 6 углеродных атомов, и, более конкретно, от 1 до 4 углеродных атомов, которые могут быть линейными или разветвленными. Примерами этого термина являются такие группы, как метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ и другие подобные группы.

[0033] "Алкинилен" относится к двухвалентным алкиновым радикальным группам, имеющим указанное число углеродных атомов и указанное число тройных связей, в частности, от 2 до 6 углеродных атомов, и, более конкретно, от 2 до 4 углеродных атомов, которые могут быть линейными или разветвленными. Примерами этого термина являются такие группы, как $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ и $-\text{C}(\text{CH}_3)\text{H}-\text{C}\equiv\text{CH}-$.

[0034] "Алкокси" относится к группе О-алкил, где алкильная группа имеет указанное число углеродных атомов. В частности, термин относится к группе -О- C_{1-6} алкил. Конкретными алкоксильными группами являются метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, третбутокси, изобутокси, вторбутокси, н-пентокси, н-гексокси и 1,2-диметилбутокси. Конкретные алкоксильные группы являются низшими алкокси, то есть с числом от 1 до 6 углеродных атомов. Дополнительные конкретные алкоксильные группы имеют от 1 до 4 углеродных атомов.

[0035] "Амино" относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

[0036] "Арил" относится к одновалентной ароматической углеводородной группе, образованной путем удаления одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. В частности, арил относится к ароматической кольцевой структуре, моноциклической или конденсированной полициклической, с указанным числом кольцевых атомов. Конкретно, термин включает группы с числом от 6 до 10 кольцевых атомов. Конкретные арильные группы включают фенил и нафтил.

[0037] "Циклоалкил" относится к неароматической гидрокарбильной кольцевой структуре, моноциклической, конденсированной полициклической, мостиковой полициклической или спироциклической, с указанным числом кольцевых атомов. Циклоалкил может иметь от 3 до 12 углеродных атомов, в частности, от 3 до 10, и, более конкретно, от 3 до 7 углеродных атомов. Такие циклоалкильные группы включают, например, структуры с одним кольцом, такие как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

[0038] "Циано" относится к радикалу $-\text{CN}$.

[0039] "Галоген" относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) и йоду (I). Конкретными галогенными группами являются или фтор, или хлор.

[0040] Используемый в изобретении термин "полициклические" относится к химическим группам, характеризующимся наличием нескольких замкнутых колец из

атомов. В частности, этот термин относится к группам, характеризующимся наличием двух, трех или четырех колец из атомов, более конкретно, двух или трех колец из атомов, особенно, двух колец из атомов.

[0041] "Гетеро" применительно к описанию соединения или группы, присутствующей в соединении, означает, что один или более углеродных атомов в соединении или группе были заменены на гетероатом азота, кислорода или серы. "Гетеро" может быть применим к любой из описанных выше гидрокарбильных групп, таких как алкил, например гетероалкил, циклоалкил, например гетероциклоалкил, арил, например гетероарил, и к другим подобным группам, имеющим от 1 до 4, и, в частности, от 1 до 3 гетероатомов, чаще всего, 1 или 2 гетероатомов, например, один гетероатом.

[0042] "Гетероарил" обозначает ароматическую кольцевую структуру, моноциклическую или конденсированную моноциклическую, которая включает один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и указанное число кольцевых атомов. В частности, ароматическая кольцевая структура может иметь от 5 до 9 атомов в кольце. Гетероарильная группа может представлять собой, например, пятичленное или шестичленное моноциклическое кольцо или конденсированную бициклическую структуру, образованную из конденсированных пятичленных и шестичленных колец или двух шестичленных колец или, еще например, двух пятичленных колец. Каждое кольцо может содержать до четырех гетероатомов, обычно выбранных из азота, серы и кислорода. Обычно, гетероарильное кольцо может содержать до 4 гетероатомов, более часто, до 3 гетероатомов, чаще всего, до 2 гетероатомов, например, один гетероатом. В частности, гетероарильное кольцо содержит, по меньшей мере, один кольцевой азота. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основного характера, как в случае имидазола или пиридина, или практически не обладать основными свойствами, как в случае азота в индоле пирроле. В целом, число основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые аминокислотные заместители кольца, может составлять меньше пяти.

[0043] Примеры пятичленных моноциклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничивая, пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил и тетразолил.

[0044] Примеры шестичленных моноциклических гетероарильных групп включают, но этим не ограничивая, пиридинил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

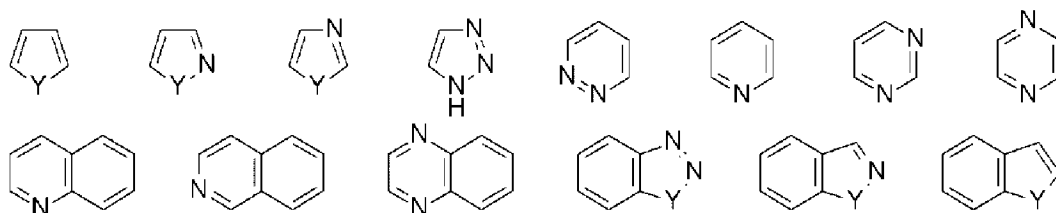
[0045] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих пятичленное кольцо, конденсированное с другим пятичленным кольцом, включают, но этим не ограничивая, имидазотиазолил и имидазоимидазолил.

[0046] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают, но этим не ограничивая, бензофуранил, бензотиофенил, бензоимидазолил, бензоксазолил,

бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, индолизинил, пуринил (например аденин, гуанин), индазолил, пиразолопиримидинил, триазолопиримидинил и пиразолопиридинил.

[0047] Конкретные примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают, но этим не ограничивая, хинолинил, изохинолинил, пиридопиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, фталазинил, нафтиридинил и птеридинил. Конкретные гетероарильные группы представляют собой группы, образованные из тиофенила, пирролила, бензотиафенила, бензофуранила, индолила, пиридинила, хинолинила, имидазолила, оксазолила и пиазанила.

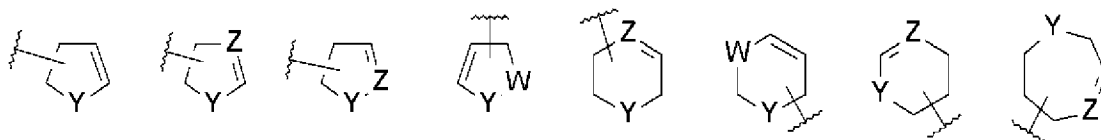
[0048] Примеры типичных гетероариллов включают следующие соединения:



где каждый Y выбирают из $>C=O$, NH, O и S.

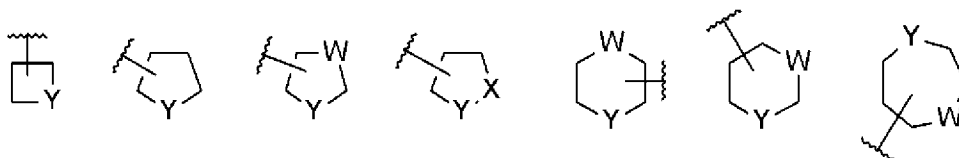
[0049] "Гетероциклоалкил" обозначает неароматическую полностью насыщенную кольцевую структуру, моноциклическую, конденсированную моноциклическую, спироциклическую или мостиковую полициклическую, которая включает один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, N и S, и указанное число кольцевых атомов. Гетероциклоалкильная кольцевая структура может иметь от 4 до 12 кольцевых атомов, в частности, от 4 до 10 кольцевых атомов, и, более конкретно, от 4 до 7 кольцевых атомов. Каждое кольцо может содержать до четырех гетероатомов, выбранных, как правило, из азота, серы и кислорода. Обычно, гетероциклоалкильное кольцо может содержать до 4 гетероатомов, часто, до 3 гетероатомов, чаще всего, до 2 гетероатомов, например один гетероатом. Примеры гетероциклических колец включают, но этим не ограничивая, азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил (например 1-пирролидинил, 2-пирролидинил и 3-пирролидинил), тетрагидрофуранил (например 1-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидрофуранил и 3-тетрагидрофуранил), тетрагидротиофенил (например 1-тетрагидро-тиофенил, 2-тетрагидротиофенил и 3-тетрагидротиофенил), пиперидинил (например 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил и 4-пиперидинил), тетрагидропиранил (например 4-тетрагидро-пиранил), тетрагидротиопиранил (например 4-тетрагидротиопиранил), морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил.

[0050] Используемый в изобретении термин "гетероциклоалкенил" обозначает "гетероциклоалкил", который включает, по меньшей мере, одну двойную связь. Конкретные примеры гетероциклоалкенильных групп приведены в следующих иллюстративных примерах:



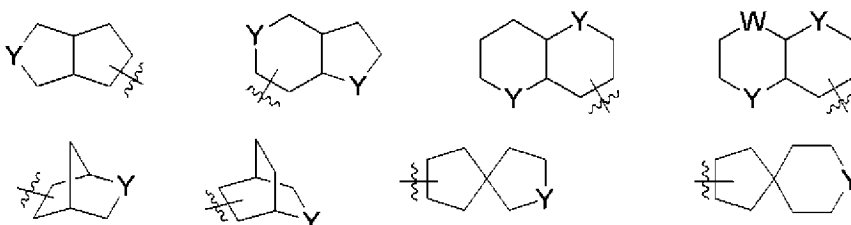
где каждый W выбирают из CH_2 , NH, O и S; каждый Y выбирают из NH, O, $\text{C}(=\text{O})$, SO_2 и S; и каждый Z выбирают из N или CH.

[0051] Конкретные примеры моноциклических колец представлены в следующих иллюстративных примерах:



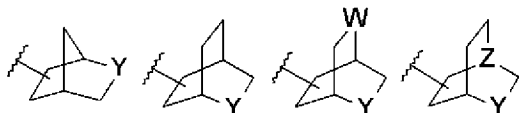
где каждый W и Y независимо выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$.

[0052] Конкретные примеры конденсированных бициклических колец представлены в следующих иллюстративных примерах:



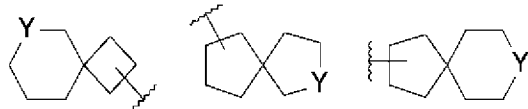
где каждый W и Y независимо выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$.

[0053] Конкретные примеры мостиковых бициклических колец представлены в следующих иллюстративных примерах:



где каждый W и Y независимо выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$.

[0054] Конкретные примеры спироциклических колец представлены в следующих иллюстративных примерах:



где каждый Y выбирают из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$ и $-\text{S}-$.

[0055] "Гидроксил" относится к радикалу $-\text{OH}$.

[0056] "Оксо" относится к радикалу $=\text{O}$.

[0057] "Замещенная" относится к группе, в которой один или более атомов водорода каждый независимо заменен одним и тем же или отличающимся заместителем (заместителями).

[0058] "Сульфо" или "сульфовая кислота" относится к радикалу, такому как $-\text{SO}_3\text{H}$.

[0059] "Тиол" относится к группе -SH.

[0060] Используемый в изобретении термин "замещенный с помощью одного или более" относится к заместителям в количестве от одного до четырех. В частности, этот термин относится к заместителям в количестве от одного до трех. Более конкретно, этот термин относится к одному или двум заместителям. Еще более конкретно, этот термин относится к одному заместителю.

[0061] Для обычного специалиста в области органического синтеза является очевидным, что максимальное количество гетероатомов в стабильном, химически осуществимом гетероциклическом кольце, независимо от того, является ли оно ароматическим или неароматическим, определяется размером кольца, степенью ненасыщенности и валентностью гетероатомов. Обычно, гетероциклическое кольцо может иметь от одного до четырех гетероатомов, при условии, что при этом гетероароматическое кольцо является химически осуществимым и стабильным.

[0062] "Фармацевтически приемлемый" означает заслуживающий одобрения или одобренный регулирующим органом федерального правительства или правительства штата США или соответствующим органом в странах помимо США, или который включен в Фармакопею США или другую общепризнанную фармакопею для использования на животных, и более конкретно, на людях.

[0063] "Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения по изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает требуемой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут представлять собой соли присоединения неорганических или органических кислот и соли присоединения оснований. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и другие подобные кислоты, или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3- (4-гидроксibenзоил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогоптоновая кислота, 3-фенил-пропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третбутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и другие подобные кислоты, или (2) соли, образованные, в случае присутствия в исходном соединении кислотного протона,

либо его заменой ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла или ионом алюминия, либо его координацией с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и другие подобные основания. Соли дополнительно включают, например, соли натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и других подобные соли, и в случае присутствия в соединении функциональной группы с основными свойствами, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и другие подобные соли. Термин "фармацевтически приемлемый катион" относится к приемлемому катионному противоиону кислотной функциональной группы. Примеры таких катионов представляют собой катионы натрия, калия, кальция, магния, аммония, тетраалкиламмония и другие подобные катионы.

[0064] "Фармацевтически приемлемая среда" относится к разбавителю, адъюванту, вспомогательному веществу или носителю, вместе с которым вводят соединение по изобретению.

[0065] "Пролекарства" относятся к соединениям, в том числе к производным соединений по изобретению, которые имеют расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или воздействия физиологических условий в соединения по изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, но этим не ограничивая, производные холиновых эфиров и другие подобные производные, N-алкилморфолиновые эфиры и другие подобные соединения.

[0066] "Сольват" относится к формам соединения, которые ассоциированы с растворителем, обычно в результате реакции сольволиза. Эта физическая ассоциация включает водородные связи. Обычные растворители включают воду, EtOH, уксусную кислоту и другие подобные растворители. Соединения по изобретению могут быть получены, например, в кристаллической форме и могут быть сольватированы или гидратированы. Подходящие сольваты включают фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, и, кроме того, включают как стехиометрические сольваты, так и нестехиометрические сольваты. В конкретных случаях, сольват может быть выделен, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" включает сольваты в фазе раствора и выделяемые из раствора сольваты. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты и метанолаты.

[0067] Термин "субъект" включает в себя людей. Термины "человек", "пациент" и "субъект" используются в изобретении взаимозаменяемо.

[0068] "Эффективное количество" означает количество соединения по изобретению, которое при введении субъекту для лечения заболевания, является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Эффективное количество" может изменяться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, и возраста, массы тела и других показателей субъекта, подвергаемого лечению.

[0069] "Предотвращение" относится к снижению степени риска приобретения или развития заболевания или нарушения (то есть к устранению возможности развития, по меньшей мере, одного из клинических симптомов заболевания у субъекта, который может подвергаться воздействию вызывающего болезнь фактора, или который предрасположен к заболеванию до возникновения заболевания).

[0070] Термин "профилактика" имеет отношение к "предотвращению" и означает меры или процедуры, целью которых является предотвращение, а не лечение или излечение заболевания. Неограничивающие примеры профилактических мер могут включать вакцинирование, введение низкомолекулярного гепарина госпитализированным больным с риском тромбоза вследствие, например, длительного постельного режима, и введение противомаларийного средства, такого как хлорохин, перед посещением географического региона, где малярия является эндемической или где высок риск заражения малярией.

[0071] "Лечение" любого заболевания или нарушения относится, в одном варианте осуществления, к облегчению заболевания или нарушения (то есть к купированию заболевания или уменьшению проявления, степени или тяжести, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В другом варианте осуществления, "лечение" относится к улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, которое может не ощущаться субъектом. В еще одном варианте осуществления, "лечение" относится к снижению интенсивности заболевания или нарушения, либо физически (например, достижение стабилизации ощущаемого симптома), либо физиологически (например, достижение стабилизации физического параметра), либо одновременно. В еще одном варианте осуществления, "лечение" относится к замедлению прогрессирования заболевания.

[0072] Используемый в изобретении термин "воспалительное заболевание (воспалительные заболевания)" относится к группе состояний, включающей ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный идиопатический артрит, псориаз, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит, аллергию дыхательных путей (например, астму, ринит), хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), воспалительные заболевания кишечника (например болезнь Крона, язвенный колит), вызываемые эндотоксином болезненные состояния (например, осложнения после коронарного шунтирования или хронические эндотоксиновые состояния, способствующие, например, развитию хронической сердечной недостаточности), и связанные заболевания, вовлекающие в патологический процесс хрящ, такой как хрящ суставов. В частности, термин относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергии дыхательных путей (например, астме), хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника. Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника.

[0073] Используемый в изобретении термин "аутовоспалительное заболевание (аутовоспалительные заболевания)" относится к группе заболеваний, включающей криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF) и периодический синдром, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдром Бехчета, системный ювенильный идиопатический артрит (SJIA) или болезнь Стилла.

[0074] Используемый в изобретении термин "аутоиммунное заболевание (аутоиммунные заболевания)" относится к группе заболеваний, включающей обструктивное заболевание верхних дыхательных путей, в том числе состояния, такие как COPD, астма (например, эндогенная бронхиальная астма, экзогенная бронхиальная астма, пылевая астма, бронхиальная астма у детей), в частности, хроническая или застарелая астма (например, бронхиальная астма с поздним началом и гиперчувствительность верхних дыхательных путей), бронхит, в том числе бронхиальную астму, системную красную волчанку (SLE), кожную красную волчанку, волчаночный нефрит, дерматомиозит, аутоиммунные заболевания печени (например, аутоиммунный гепатит, первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз), синдром Шегрена, множественный склероз, псориаз, синдром сухого глаза, сахарный диабет первого типа и связанные с ним осложнения, атопическую экзему (атопический дерматит), тиреоидит (тиреоидит Хашимото и аутоиммунный тиреоидит), контактный дерматит и последующий экзематозный дерматит, воспалительное заболевание кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), атеросклероз и боковой амиотрофический склероз. В частности, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарному диабету первого типа и воспалительному заболеванию кишечника.

[0075] Используемый в изобретении термин "пролиферативное заболевание (пролиферативные заболевания)" относится к состояниям, таким как рак (например, лейомиосаркома матки или рак предстательной железы), миелолифоидные нарушения (например, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия и миелофиброз), лейкоз (например, острый миелолейкоз, острый и хронический лимфобластный лейкоз), множественная миелома, псориаз, рестеноз, склеродермия или фиброз. В частности, термин относится к раку, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0076] Используемый в изобретении термин "рак" относится к злокачественному или доброкачественному росту клеток на коже или в органах организма, например, но без ограничения, в молочной железе, предстательной железе, легком, почке, поджелудочной железе, желудке или кишечнике. Рак имеет тенденцию к инфильтрации в прилежащую ткань и распространению (метастазированию) в удаленные органы, например, в кости, печень, легкое или головной мозг. Используемый в изобретении термин рак включает как типы рака с метастазированием опухолевых клеток (такие как, но этим не ограничивая, меланома, лимфома, лейкоз, фибросаркома, рабдомиосаркома и мастоцитомы), так и типы

карциномы ткани (такой как, но этим не ограничивая, колоректальный рак, рак предстательной железы, мелкоклеточный рак легкого и немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, рак поджелудочной железы, рак мочевого пузыря, рак почки, рак желудка, глиобластома, первичный рак печени, рак яичников и лейомиосаркома матки). В частности, термин "рак" относится к острому лимфобластному лейкозу, острому миелолейкозу, аденокортикальной карциноме, раку анального канала, раку аппендикса, астроцитоме, атипичной тератоидной/ рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциноме, раку желчного протока, раку мочевого пузыря, раку костей (остеосаркоме и злокачественной фиброзной гистиоцитоме), глиоме ствола головного мозга, опухолям головного мозга, опухолям головного и спинного мозга, раку молочной железы, бронхиальным опухолям, лимфоме Беркитта, раку шейки матки, хроническому лимфолейкозу, хроническому миелолейкозу, раку толстой кишки, колоректальному раку, краниофарингиоме, кожной Т-клеточной лимфоме, эмбриональным опухолям, раку эндометрия, эпендимобластоме, эпендимоме, раку пищевода, семейству опухолей саркомы Юинга, раку глаза, ретинобластоме, раку мочевого пузыря, раку желудочно-кишечного тракта (раку желудка), гастроинтестинальной карциноидной опухоли, гастроинтестинальной стромальной опухоли (GIST), гастроинтестинальной опухоли из стромальных клеток, эмбрионально-клеточной опухоли, глиоме, волосисто-клеточному лейкозу, раку головы и шеи, гепатоцеллюлярному раку (раку печени), раку гортани, внутриглазной меланоме, опухолям островков поджелудочной железы, саркоме Капоши, раку почки, глангергансоподобному гистиоцитозу, раку гортани, лейкозу, волосатоклеточному лейкозу, раку печени, немелкоклеточному раку легкого, мелкоклеточному раку легкого, кожной Т-клеточной лимфоме, лимфоме Ходжкина, неходжкинской лимфоме, лимфоме, макроглобулинемии Вальденстрема, медуллобластоме, медуллоэпителиоме, меланоме, мезотелиоме, раку ротовой полости, миелолейкозу, множественной миеломе, раку носоглотки, нейробластоме, раку полости рта, раку ротоглотки, остеосаркоме, злокачественной фиброзной гистиоцитоме кости, раку яичников, эпителиальному раку яичников, эмбрионально-клеточной опухоли, пограничной опухоли яичника, раку поджелудочной железы, папилломатозу, раку парашитовидной железы, раку полового члена, фарингеальному раку, опухолям паренхимы шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластоме и супратенториальным примитивным нейроэктодермальным опухолям, опухоли гипофиза, плазматической клеточной опухоли/множественной миеломе, плеврорегочной бластоме, первичной лимфоме центральной нервной системы, раку предстательной железы, раку прямой кишки, почечноклеточному раку (раку почки), ретинобластоме, раку слюнной железы, саркоме, семейству опухолей саркомы Юинга, саркоме, синдрому Сезари, раку кожи, мелкоклеточному раку легкого, раку тонкой кишки, саркоме мягких тканей, плоскоклеточной карциноме, раку желудка (раку желудочно-кишечного тракта), супратенториальным примитивным нейроэктодермальным опухолям, раку яичек, раку

горла, тимоме и карциноме тимуса, раку щитовидной железы, раку уретры, раку матки, саркоме матки, раку влагалища, раку вульвы и опухоли Вильмса.

[0077] Используемый в изобретении термин "лейкоз" относится к неопластическим заболеваниям крови и органов кроветворения. Такие заболевания могут вызывать нарушение функции костного мозга и иммунной системы, которые делают носителя этих заболеваний высоко восприимчивым к инфекции и кровотечению. В частности, термин лейкоз относится к острому миелолейкозу (AML) и острому лимфобластному лейкозу (ALL) и хроническому лимфобластному лейкозу (CLL).

[0078] Используемый в изобретении термин "фиброзное заболевание (фиброзные заболевания)" относится к заболеваниям, характеризующимся избыточным рубцеванием вследствие избыточной продукции, отложения и сокращения внеклеточного матрикса, и которые ассоциированы с аномальной аккумуляцией клеток и/или фибронектина и/или коллагена и/или повышенным накоплением фибробластов, и они включают, но этим не ограничивая, фиброз индивидуальных органов или тканей, таких как сердце, почки, печень, суставы, легкое, плевральная ткань, перитонеальная ткань, кожа, роговая оболочка глаза, сетчатка глаза, скелетно-мышечная ткань и ткань пищеварительного тракта. В частности, термин фиброзные заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF); кистозному фиброзу, другим диффузным паренхиматозным заболеваниям легких различных этиологий, включающих ятрогенный медикаментозный фиброз, вызванный профессиональной деятельностью и/или воздействием факторов окружающей среды фиброз, гранулематозным заболеваниями (саркоидозу, аллергическому альвеолиту), коллагенозу сосудов, альвеолярному протеинозу, лангергансочклеточному гранулематозу, лимфангиолейомиоматозу, наследственным заболеваниям (синдрому Германского-Пудлака, туберозному склерозу, нейрофиброматозу, метаболическим болезням накопления, наследственной интерстициальной легочной болезни); индуцированному ионизирующим излучением фиброзу; хроническому обструктивному заболеванию легких; склеродермии; индуцированному блеомицином фиброзу легких; хронической астме; силикозу; индуцированному асбестом фиброзу легких; синдрому острой дыхательной недостаточности (ARDS); фиброзу почек; тубулоинтерстициальному фиброзу; гломерулярному нефриту; диабетической нефропатии, фокально-сегментарному гломерулосклерозу; IgA-нефропатии; гипертензии; синдрому Альпорта; фиброзу пищеварительного канала; фиброзу печени; циррозу; вызванному алкоголем фиброзу печени; вызванному токсическими веществами/лекарственными препаратами фиброзу печени; гемохроматозу; неалкогольному стеатогепатиту (NASH); повреждению желчного протока; первичному билиарному циррозу; вызванному инфекцией фиброзу печени; вызванному вирусом фиброзу печени; и аутоиммунному гепатиту; рубцеванию роговицы; гипертрофическому рубцеванию; болезни Дюпюитрена, келоидным рубцам, фиброзу кожи; склеродермии кожи; системному склерозу, повреждению/фиброзу спинного мозга; миелофиброзу; ассоциированному с мышечной дистрофией Дюшенна (DMD) фиброзу скелетных мышц, рестенозу сосудов; атеросклерозу; артериосклерозу; гранулематозу

Вегенера; болезни Пейрони или хроническому лимфолейкозу. Более конкретно, термин "фиброзные заболевания" относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF), болезни Дюпюитрена, неалкогольному стеатогепатиту (NASH), системному склерозу, фиброзу почек и фиброзу кожи.

[0079] Используемый в изобретении термин "отторжение при трансплантации" относится к острому или хроническому отторжению аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов клеток, ткани или солидного органа, например, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, кожи, мышцы, ткани роговицы, нервной ткани, сердца, легкого, комбинации сердца-легкое, почки, печени, кишки, поджелудочной железы, трахеи или пищевода, или к реакциям трансплантат против хозяина.

[0080] Используемый в изобретении термин "заболевания, связанные с нарушением обновления хряща" включают состояния, такие как остеоартрит, псориатический артрит, ювенильный ревматоидный артрит, подагрический артрит, септический или инфекционный артрит, реактивный артрит, рефлекторная симпатическая дистрофия, альгодистрофия, синдром Титце или костальный хондрит, фибромиалгия, остеохондрит, неврогенный или невропатический артрит, артропатия, эндемичные формы артрита, такие как деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду; дегенерация вследствие фибромиалгии, системная красная волчанка, склеродермия и анкилозирующий спондилоартрит.

[0081] Используемый в изобретении термин "врожденный дефект хряща (врожденные дефекты хряща)" включает состояния, такие как врожденный хондроллиз, хондродисплазии и псевдохондродисплазии, в частности, но без ограничения, микротия, анотия, метафизарная хондродисплазия и родственные нарушения.

[0082] Используемый в изобретении термин "заболевания, связанные с нарушением ремоделирования кости" включают состояния, такие как остеопороз (в том числе постменопаузальный остеопороз, мужской остеопороз, вызванный глюкокортикостероидами остеопороз и ювенильный остеопороз), остеопороз, вызванный в результате неопластических заболеваний костного мозга, остеопения, гормональный дефицит (дефицит витамина D, мужской и женский гипогонадизм), гормональный избыток (гиперпролактинемия, избыток глюкокортикоида, гипертиреозидизм, гиперпаратиреозидизм), болезнь Паджета, остеоартрит, почечная остеодистрофия, незавершенный остеогенез, гипофосфатазия.

[0083] Используемый в изобретении термин "заболевание (заболевания), связанное с гиперсекрецией IL-6" включает состояния, такие как болезнь Кастлемана, множественная миелома, псориаз, саркома Капоши и/или мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит.

[0084] Используемый в изобретении термин "заболевание (заболевания), связанное с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23" включает состояния, такие как системная и кожная красная волчанка, волчаночный нефрит, дерматомиозит, синдром

Шегрена, псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит, множественный склероз, трисомия по 21 хромосоме, язвенный колит, и/или болезнь Крона.

[0085] Используемый в изобретении термин "респираторное заболевание (респираторные заболевания)" относится к заболеваниям, поражающим органы, которые вовлечены в процесс дыхания, такие как нос, горло, гортань, евстахиевы трубы, трахея, бронхи, легкие, связанные с ними мышцы (например, диафрагменные и межреберные), и нервы. В частности, примеры респираторных заболеваний включают астму, синдром острой дыхательной недостаточности у взрослых и аллергическую (экзогенную) астму, неаллергическую (эндогенную) астму, астматическое состояние, хроническую астму, клиническую астму, ночную астму, индуцированную аллергеном астму, аспириновую астму, вызванную физической нагрузкой астму, изокапническую гипервентиляцию, астму в детском возрасте, астму в зрелом возрасте, кашлевую астму, профессиональную астму, резистентную к стероидам астму, сезонную астму, сезонный аллергический ринит, круглогодичный аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких, в том числе хронический бронхит или эмфизема, легочную гипертензию, интерстициальный фиброз легких и/или воспаление дыхательных путей, кистозный фиброз и гипоксию.

[0086] Используемый в изобретении термин "эндокринное и/или метаболическое заболевание (эндокринные и/или метаболические заболевания)" относится к группе состояний, связанных с продуцированием в организме излишних или недостаточных количеств конкретных гормонов, при этом метаболические нарушения поражают способность организма перерабатывать конкретные питательные вещества и витамины. Эндокринные нарушения включают, наряду с прочими, гипотиреоз, врожденную гиперплазию надпочечников, заболевания паращитовидных желез, сахарный диабет, заболевания надпочечных желез (в том числе синдром Кушинга и болезнь Аддисона), и дисфункцию яичников (в том числе синдром поликистоза яичников), among others. Некоторые примеры метаболических нарушений включают кистозный фиброз, фенилкетонурию (PKU), диабет, гиперлипидемию, подагру и рахит. Конкретным примером метаболических нарушений является ожирение и/или диабет второго типа.

[0087] Используемый в изобретении термин "сердечно-сосудистое заболевание (сердечно-сосудистые заболевания)" относится к заболеваниям, поражающим сердце или кровеносные сосуды, или и то и другое. В частности, сердечно-сосудистое заболевание включает аритмию (предсердную или желудочковую, или и ту и другую); атеросклероз и его последствия; стенокардию; нарушения сердечного ритма; ишемию миокарда; инфаркт миокарда; аневризму сердца или сосудов; васкулит (например, гигантоклеточный артериит (GCA), ретинальный васкулит, ревматоидный васкулит), инсульт; периферическую обструктивную артериопатию конечности, органа или ткани; реперфузионное повреждение после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксический, хирургический или травматический шок; гипертензию, порок клапана сердца, сердечную недостаточность, аномальное кровяное

давление; сужение кровеносных сосудов (в том числе ассоциированное с мигренями); сосудистые нарушения, воспаление или недостаточность, ограниченная одним органом или тканью. Более конкретно, сердечно-сосудистое заболевание относится к атеросклерозу или гигантоклеточному артерииту.

[0088] Используемый в изобретении термин "дерматологическое заболевание (дерматологические заболевания)" относится к заболеванию кожи. В частности, дерматологические заболевания включают пролиферативные или воспалительные заболевания кожи, такие как атопический дерматит, буллезные заболевания, коллагеноз, псориаз, псориатические очаги поражения, дерматит, контактный дерматит, экзему, витилиго, зуд, склеродермию, заживление раны, рубцевание, гипертрофическое рубцевание, келоидные рубцы, болезнь Кавасаки, розовые угри, синдром Шегрена-Ларссона или крапивницу. Более конкретно, термин дерматологические заболевания относится к витилиго.

[0089] Используемый в изобретении термин "заболевание, связанное с аномальным ангиогенезом (заболевания, связанные с аномальным ангиогенезом)" относится к заболеваниям, вызванным нарушением процессов опосредования ангиогенеза. В частности, заболевание, связанное с аномальным ангиогенезом относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухоли, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, неоваскуляризации хороидеи, неоваскуляризации сетчатки глаза и диабетической ретинопатии.

[0090] Предполагается, что "соединение (соединения) по изобретению" и эквивалентные выражения охватывают соединения формулы (формулы), описанные в изобретении, причем это выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например гидраты, и сольваты фармацевтически приемлемых солей, если это не противоречит контексту. Аналогично, подразумевается, что ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами по себе или нет, охватывает их соли и сольваты, если это не противоречит контексту.

[0091] В случае, когда в изобретении указывают диапазоны, например, но без ограничения, C₁₋₈ алкил, указание диапазона следует считать как представление каждого члена указанного диапазона.

[0092] Другие производные соединений по настоящему изобретению обладают активностью как в их кислотных формах, так и в формах их кислотных производных, но в случае формы, способной быстро реагировать с кислотой, часто обеспечиваются преимущества, связанные с растворимостью, тканевой совместимостью или замедленным высвобождением в организме млекопитающих (Bundgaard 1985). Пролечарства включают хорошо известные специалистам кислотные производные, такие как, например, сложные эфиры, получаемые реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, получаемые реакцией исходного кислотного соединения с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, образованные

кислотными группами, входящими в состав соединений по настоящему изобретению, являются пролекарствами, особенно удобными для применения. В некоторых случаях, желательно получить пролекарства типа двойных сложных эфиров, такие как (ацилокси)алкиловые эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. Конкретными такими пролекарствами являются C_{1-8} алкиловые, C_{2-8} алкениловые, C_{6-10} необязательно замещенные ариловые и $(C_{6-10}$ арил)- $(C_{1-4}$ алкил)сложные эфиры соединений по изобретению.

[0093] Настоящее изобретение включает все изотопные формы соединений по изобретению, представленные в изобретении, либо в форме (i), в которой все атомы с данным атомным номером имеют массовое число (или смесь массовых чисел), которое преобладает в природе (именуемой в изобретении "природной изотопной формой"), либо в форме (ii), в которой один или несколько атомов заменены атомами, имеющими тот же атомный номер, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которые преобладает в природе (именуемой в изобретении "вариантом не встречающейся в природе изотопной формы"). Следует иметь в виду, что атом может существовать в природе в форме смеси массовых чисел. Термин "вариант не встречающейся в природе изотопной формы" также включает варианты осуществления, в которых содержание атома с данным атомным номером, имеющего массовое число, редко встречающееся в природе (именуемое в изобретении "редко встречающимся изотопом"), было увеличена по сравнению с содержанием, встречающимся в природе, например, до уровня на $> 20\%$, $> 50\%$, $> 75\%$, $> 90\%$, $> 95\%$ или $> 99\%$ количества атомов с этим атомным номером (последний вариант осуществления называется "вариантом изотопно-обогащенный формы"). Термин "вариант не встречающейся в природе изотопной формы" также включает варианты осуществления, в которых содержание редко встречающегося изотопа снижена по сравнению с содержанием, которое встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные (то есть в их состав входят радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно представляют собой варианты обогащенных изотопами форм.

[0094] Поэтому, вариант не встречающейся в природе изотопной формы соединения может содержать один или более искусственных или редко встречающихся изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F) йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I) в одном или более атомах, или может содержать повышенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, которая преобладает в природе в одном или более атомах.

[0095] Варианты не встречающейся в природе изотопной формы, включающие радиоизотопы, могут, например, использоваться для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Для этих целей особенно подходят радиоактивные изотопы тритий, то есть ^3H , и углерод-14, то есть ^{14}C , вследствие легкости

их введения и доступности средств для их детекции. Варианты не встречающейся в природе изотопной формы, которые включают дейтерий, то есть ^2H или D, могут обеспечивать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью, например, более продолжительным периодом полувыведения *in vivo*, или снижением необходимой дозы, и, следовательно, могут быть предпочтительными при некоторых обстоятельствах. Кроме того, могут быть приготовлены варианты не встречающейся в природе изотопной формы, которые включают позитронно-активные изотопы, такие как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , и которые могут применяться при исследованиях методами позитронно-эмиссионной томографии (PET) степени занятости рецептора субстратом.

[0096] Также следует иметь в виду, что соединения, которые имеют одинаковую молекулярную формулу, но различаются по своей природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называют "изомерами". Изомеры, которые различаются расположением атомов в пространстве, называют "стереоизомерами".

[0097] Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называют "диастереомерами", а те стереоизомеры, которые являются неналагающимися друг на друга зеркальными изображениями, называют "энантиомерами". Когда соединение имеет центр асимметрии, например, в случае, когда он связан с четырьмя разными группами, возможно существование пары энантиомеров. Энантиомер может быть охарактеризован абсолютной конфигурацией его центра асимметрии и описан в соответствии с правилами последовательного старшинства R- и S- Канна и Прелога или способом, при котором молекула вращает плоскость поляризованного света и обозначается как правовращающая или левовращающая (то есть как (+) или (-) - изомеры, соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде индивидуального энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные пропорции энантиомеров, называют "рацемической смесью".

[0098] "Таутомеры" относятся к соединениям, которые являются взаимозаменяемыми формами конкретной структуры соединения и которые различаются в результате перемещения атомов водорода и электронов. Так, например, две структуры могут находиться в равновесии за счет движения π -электронов и атома (обычно H). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, так как происходит их быстрое превращение друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии является аци- и нитроформы фенилнитрометана, которые также образуются при обработке кислотой или основанием.

[0099] Таутомерные формы могут применяться для достижения оптимальной химической реакционной способности и биологической активности представляющего интерес соединения.

[0100] Соединения по изобретению могут иметь один или несколько центров асимметрии, и, поэтому, такие соединения могут быть получены в форме их индивидуальных (R) - или (S) - стереоизомеров или в форме их смесей.

[0101] Если не указано иное, то предполагается, что описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает как индивидуальные энантиомеры, так и их рацемические или иные смеси. Методы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в области химии.

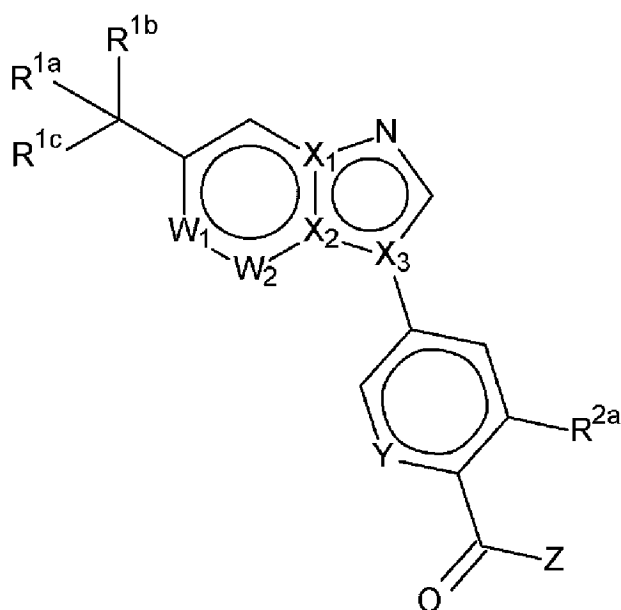
[0102] Следует иметь в виду, что соединения по настоящему изобретению могут метаболизироваться с образованием биологически активных метаболитов.

ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0103] Настоящее изобретение основано на выявлении новых соединений и их применении для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом. В частности, соединения по изобретению могут являться ингибиторами SIK, более конкретно, ингибиторами SIK1, SIK2 и/или SIK3.

[0104] В настоящем изобретении также предлагаются способы получения этих соединений, фармацевтических композиций, включающих эти соединения, и способы профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжение при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденными дефектами хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом, путем введения соединений по изобретению.

[0105] Соответственно, в первом аспекте изобретения, предлагаются соединения по изобретению, имеющие формулу I:



I

где,

W_1 представляет собой N или CR^3 , и W_2 представляет собой N или CH, при условии, что W_1 и W_2 не могут представлять собой оба N;

один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой N, а другие два представляют собой C;

Y представляет собой N или CR^{2b} ;

Z представляет собой

- $NR^{4a}R^{4b}$,

- NR^{4c} , где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-6 членный гетероциклоалкенил, включающий одну двойную связь, или

- N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 ;

R^{1a} выбирают из

- H,

- галогена,

- OH,

- CN,

- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^6 ,

- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более OH или 5-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

- $C(=O)-R^7$,

- $\text{-NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,
 - $\text{-S(=O)}_2\text{-C}_{1-4}$ алкила,
 - 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила, и
 - 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;
- R^{1b} и R^{1c} независимо выбирают из
- галогена,
 - -OH ,
 - -CN ,
 - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -OH , -CN и C_{2-4} алкенила,
 - C_{3-7} циклоалкила,
 - 4-8 членного моноциклического или спироциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и
 - $\text{-NR}^{10a}\text{R}^{10b}$,
- или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил,
- или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} ;
- R^{2a} и R^{2b} независимо выбирают из
- галогена,
 - C_{1-4} алкила,
 - C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -OH или C_{1-4} алкокси,
 - $\text{-NR}^{12a}\text{R}^{12b}$, и
 - -OH ;
- R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -OH или C_{1-4} алкокси;
- R^{4a} представляет собой H или C_4 алкил;
- R^{4b} выбирают из
- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} ,
 - C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} ,

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} , и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила;

R^{4c} представляет собой H, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена или -CN;

каждый R^5 независимо выбирают из

- оксо,
- галогена,
- -CN,
- -OH,
- $-NR^{15a}R^{15b}$,
- фенила,
- C_{3-7} циклоалкила,
- C_{2-4} алкинила,
- $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси,
- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена или фенила,
- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -OH или C_{1-4} алкокси, и

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^6 независимо выбирают из

- галогена,
- $-OR^{16}$,
- $-NR^{17a}R^{17b}$,
- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена;

R^7 представляет собой -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^{18a}R^{18b}$ или 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более -OH;

R^{8a} и R^{8b} представляют собой независимо H, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -CN или -OH;

каждый R^9 представляет собой независимо галоген, -ОН или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой независимо Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{11} независимо выбирают из

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -СNили C_{1-4} алкокси,

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, и

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси;

каждый R^{12a} и R^{12b} представляет собой независимо Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси;

каждый R^{13} независимо выбирают из

- галогена,

- -CN,

- $-NR^{19a}R^{19b}$,

- -ОН,

- C_{1-4} алкокси,

- C_{3-7} циклоалкила,

- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила;

каждый R^{14a} и R^{14b} независимо выбирают из

- галогена,

- оксо,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси,

- -ОН,

- C_{1-4} алкокси, и

- $-NR^{20a}R^{20b}$;

каждый R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой Н, C_{1-4} алкил или $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси;

каждый R^{16} независимо выбирают из

- Н,

- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ или 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{17a} и R^{17b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси;

R^{18a} и R^{18b} представляют собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси;

каждый R^{19a} , R^{19b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} и R^{21b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил.

[0106] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_2 представляет собой N.

[0107] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_2 представляет собой СН.

[0108] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_1 представляет собой N.

[0109] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_1 представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой H.

[0110] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_1 представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой галоген. В конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой F, Cl или Br. В более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой F.

[0111] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_1 представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой -O-CH₃ или -O-CH₂CH₃. В еще более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой -O-CH₃.

[0112] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где W_1 представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех

независимо выбранных $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В еще более конкретном варианте осуществления, R^3 представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$.

[0113] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где R^{2a} представляет собой галоген или $-\text{OH}$. В конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой F, Cl или $-\text{OH}$. В более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой F.

[0114] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{CH}_3$.

[0115] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$.

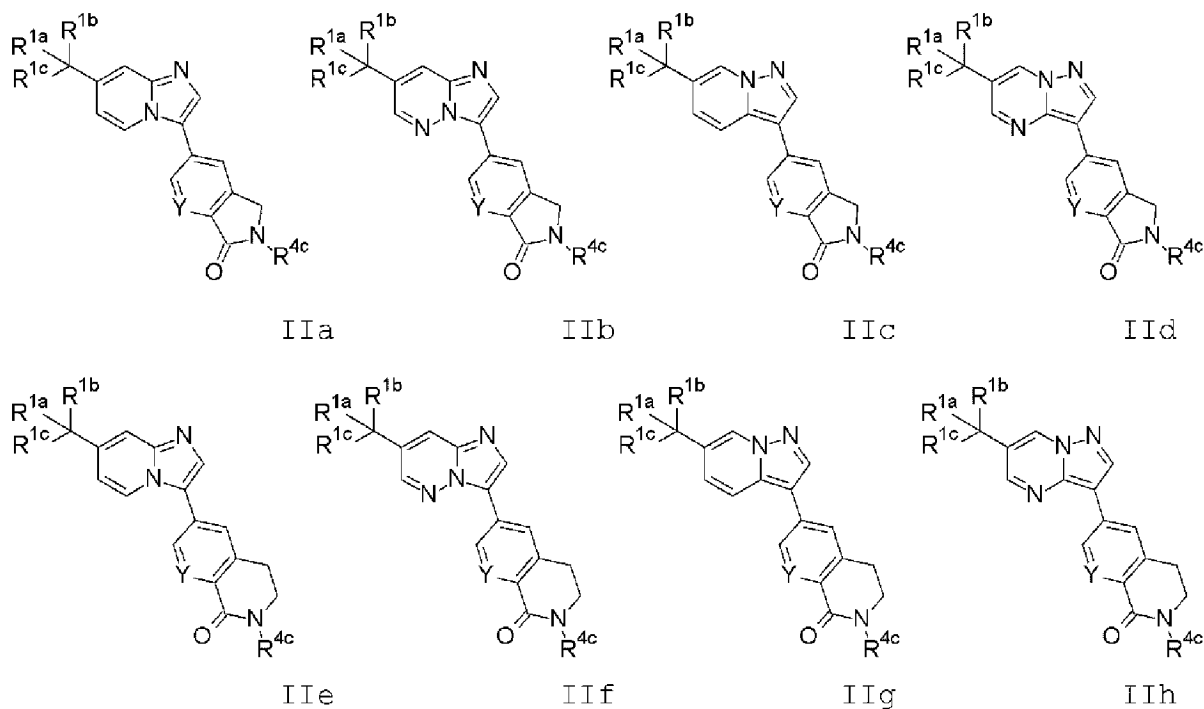
[0116] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-\text{O}-\text{CHF}_2$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{OH}$ или $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$.

[0117] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где R^{2a} представляет собой $-\text{NR}^{12a}\text{R}^{6b}$, и R^{12a} и R^{12b} представляют

собой независимо Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой Н. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного -ОН, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2a} представляет собой $-NH-CH_3$, $-NH-CH(CH_3)_2$ или $-NH-CH_2CH_2-OH$.

[0118] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4c}-$, где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-6 членный гетероциклоалкинил, включающий одну двойную связь, и R^{4c} описан выше. В конкретном варианте осуществления, Z представляет собой $-NR^{4c}-$, где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 3- пирролин или 1,2,3,6-тетрагидропиридин. В более конкретном варианте осуществления, Z представляет собой $-NR^{4c}-$, где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 1,2,3,6-тетрагидропиридин.

[0119] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле IIa, IIb, IIc, IIe, IIg или IIh:



IIa

IIb

IIc

IIд

где R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{4c} и Y определены выше.

[0120] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIh, где R^{4c} представляет собой H.

[0121] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIh, где R^{4c} представляет собой C_{3-7} циклоалкил. В конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой циклопропил, циклобутил или цикlopентил. В более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой циклопропил.

[0122] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIh, где R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$. В более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_2CH_3$.

[0123] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIh, где R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена или $-CN$. В конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH-$

$(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена или $-CN$. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена или $-CN$. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных F, Cl или $-CN$. В более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена или $-CN$. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных F, Cl или $-CN$. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных F, Cl или $-CN$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH-$

$(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных F, Cl или $-CN$. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-CH_3$,

$-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-C(CH_3)_3$, каждый из которых замещен с помощью одного или более F или $-CN$. И еще в одном более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного, двух

или трех независимо выбранных F или -CN. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех F. В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CN}$. И в еще более конкретном варианте осуществления, R^{4c} представляет собой $-\text{CH}_2\text{CF}_3$.

[0124] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой моноциклический или спироциклический N-связанный 4-7 членный гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O, и S. В конкретном варианте осуществления, Z представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]-гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]-гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]-гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил. В более конкретном варианте осуществления, Z представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]-гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил.

[0125] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой моноциклический или спироциклический N-связанный 4-7 членный гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O, и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 . В конкретном варианте осуществления, Z представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]-гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]-гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]-гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^5 . В более конкретном варианте осуществления, Z представляет собой азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тиоморфолинил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^5 .

[0126] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой оксо, галоген, -CN, -OH, фенил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-4} алкинил или $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой оксо, F, Cl, -CN, -OH, фенил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой оксо, F, -CN, -OH, фенил, циклопропил или $-\text{C}\equiv\text{CH}$.

[0127] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный моноциклический или спироциклический 4-7 членный гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O, и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой $-NR^{15a}R^{15b}$, и каждый R^{15a} и R^{15b} описан выше. В конкретном варианте осуществления, R^{15a} и R^{15b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил или $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{15a} и R^{15b} оба представляют собой C_{1-4} алкил. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$ или $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{15a} и R^{15b} представляют собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, один из R^{15a} и R^{15b} представляет собой H, а другой представляет собой $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

[0128] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$.

[0129] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более галогена или фенила. В конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$, или $-O-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более галогена или фенила. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех галогена или фенила. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более F, Cl или фенила. В более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более F, Cl или фенила. В другом более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех F, Cl или фенила. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, замещенный с помощью одного,

двух или трех галогена или фенила. В еще более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех F. В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-O-CH_3$, замещенный с помощью одного фенила.

[0130] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$.

[0131] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, замещенный с помощью одного или более галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более F, Cl, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех F, Cl, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех F, Cl, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^5 представляет собой $-CH_3$, замещенный с помощью одного, двух или трех F или $-OH$.

[0132] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатомов, независимо выбранных из N, O и S, замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 , и R^5 представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте

осуществления, R^5 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил.

[0133] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIh, где Y представляет собой N.

[0134] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIh, где Y представляет собой CR^{2b} , и R^{2b} представляет собой галоген или -ОН. В конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой F, Cl или -ОН. В более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой F.

[0135] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIh, где Y представляет собой CR^{2b} , и R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -CH₃.

[0136] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIh, где Y представляет собой CR^{2b} , и R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃ или -O-CH₂CH₃. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃.

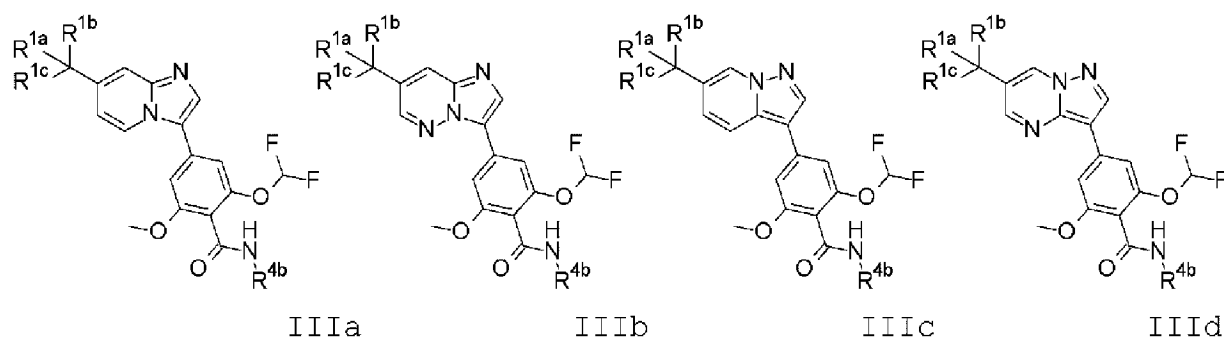
[0137] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIh, где Y представляет собой CR^{2b} , и R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных F, Cl, Br, -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных F, Cl, Br, -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₃, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CH₂CH₃, замещенный с помощью одного, двух

или трех независимо выбранных галогена, -ОН или C₁₋₄ алкокси. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -O-CHF₂, -O-CH₂CH₂-ОН или -O-CH₂CH₂-O-CH₂CH₃.

[0138] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III, где Y представляет собой CR^{2b}, R^{2b} представляет собой -NR^{12a}R^{12b}, и R^{12a} и R^{12b} представляют собой независимо Н или C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C₁₋₄ алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой Н. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C₁₋₄ алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{12a} и R^{12b} оба представляют собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C₁₋₄ алкокси. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{12a} и R^{12b} представляет собой Н, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{2b} представляет собой -NH-CH₃, -NH-CH(CH₃)₂ или -NH-CH₂CH₂-ОН.

[0139] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, и R^{4a} и R^{4b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{4a} представляет собой Н. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4a} представляет собой C₁₋₄ алкил. В более конкретном варианте осуществления, R^{4a} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4a} представляет собой -CH₃.

[0140] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле IIIa, IIIb, IIIc или IIId:



где R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{4b} определены выше.

[0141] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III, где R^{1b} представляет собой галоген, -ОН, -CN или C₃₋₇ циклоалкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой F, Cl, -ОН, -CN, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В более

конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой F, -OH, -CN, циклопропил или циклобутил.

[0142] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂.

[0143] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -OH, -CN или C_{2-4} алкенила. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных -OH, -CN, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂ или -CH₂C(CH₃)=CH₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой -CH₂-OH, -CH₂-CN или -CH₂-CH=CH₂.

[0144] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, морфолинил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

[0145] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 . В конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^9 . В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой азетидинил, оксетанил или морфолинил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^9 .

[0146] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R⁹, и R⁹ представляет собой галоген или -ОН. В конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой F, Cl или -ОН. В более конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой F или -ОН.

[0147] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R⁹, и R⁹ представляет собой C₁₋₄ алкил. В конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой -CH₃.

[0148] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R⁹, и R⁹ представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный с помощью одного или более -ОН. В конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех -ОН. В более конкретном варианте осуществления, R⁹ представляет собой -CH₂-ОН.

[0149] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1b} представляет собой -NR^{10a}R^{10b}, и каждый R^{10a} и R^{10b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного или более -ОН. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых необязательно замещен с помощью одного или более -ОН. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1b} представляет собой -NH-CH(CH₃)₂, -NH-CH₂CH₂-ОН, -N(CH₂CH₃)₂ или -N(CH₃)-CH₂CH₂-ОН.

[0150] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой галоген, -ОН, -CN или C₃₋₇ циклоалкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой F, Cl, -ОН, -CN, циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой F, -ОН, -CN, циклопропил или циклобутил.

[0151] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой C₁₋₄ алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂.

[0152] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН, -CN или C₂₋₄ алкенила. В конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных -ОН, -CN, -CH=CH₂, -CH₂CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂ или -CH₂C(CH₃)=CH₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой -CH₂-ОН, -CH₂-CN или -CH₂-CH=CH₂.

[0153] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил или 2-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, морфолинил или 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил.

[0154] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R⁹. В конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, диоксанил, 2-азаспиро[3.3]гептанил, 1,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 2,6-дiazаспиро[3.3]гептанил, 1-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептанил, 1-тия-6-азаспиро[3.3]гептанил или 2-тия-6-

азаспиро[3.3]гептанил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^9 . В более конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой азетидинил, оксетанил или морфолинил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^9 .

[0155] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и R^9 представляет собой галоген или -ОН. В конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой F, Cl или -ОН. В более конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой F или -ОН.

[0156] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и R^9 представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой -CH₃.

[0157] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой 4-8 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и R^9 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более -ОН. В конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех -ОН. В более конкретном варианте осуществления, R^9 представляет собой -CH₂-ОН.

[0158] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-III_d, где R^{1c} представляет собой -NR^{10a}R^{10b}, и каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН. В конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{10a} и R^{10b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного или более -ОН. В еще одном

более конкретном варианте осуществления, R^{10a} и R^{10b} оба представляют собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых необязательно замещен с помощью одного или более $-OH$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1c} представляет собой $-NH-CH(CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2-OH$, $-N(CH_2CH_3)_2$ или $-N(CH_3)-CH_2CH_2-OH$.

[0159] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил или цикlopентил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил.

[0160] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, морфолинил или 1,4-диоксанил.

[0161] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} . В конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^{11} . В более конкретном варианте осуществления, R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, морфолинил или 1,4-диоксанил, каждый из которых замещен с помощью одной, двух или трех независимо выбранных групп R^{11} .

[0162] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} ,

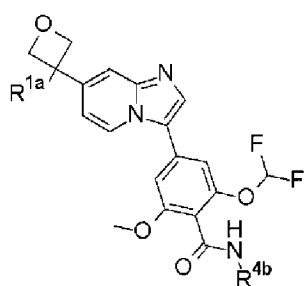
и R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0163] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} , и R^{11} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных $-CN$ или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных $-CN$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-CH_2-CN$ или $-CH_2CH_2-O-CH_3$.

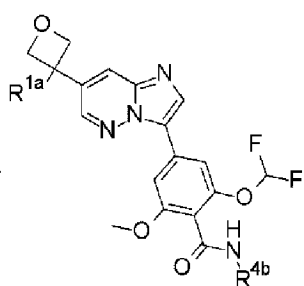
[0164] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} , и R^{11} представляет собой $-C(=O)-C_{1-6}$ алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-C(=O)-CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$, $-C(=O)-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ или $-C(=O)-CH_2C(CH_3)_3$. В более конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-C(=O)-CH_3$.

[0165] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IIIId, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} , и R^{11} представляет собой $-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2-CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)CH-(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-C(CH_3)_2-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ или $-C(=O)-O-CH_2C(CH_3)_3$. В более конкретном варианте осуществления, R^{11} представляет собой $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

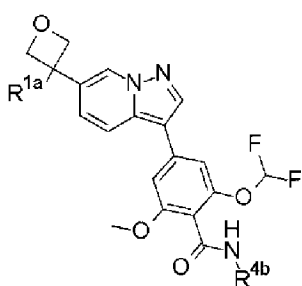
[0166] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, IVi, IVj, IVk, IVl, IVm, IVn, IVo или IVp:



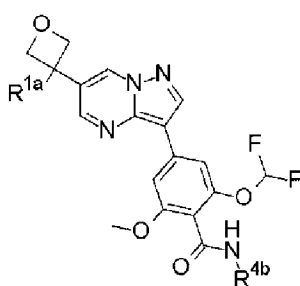
IVa



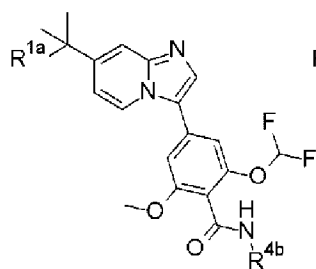
IVb



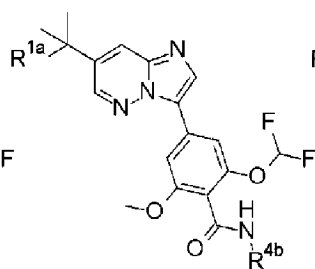
IVc



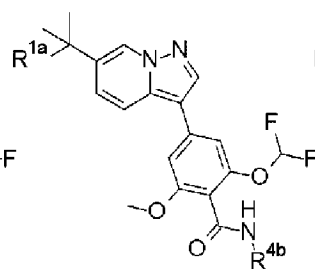
IVd



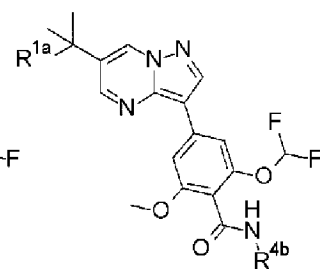
IVe



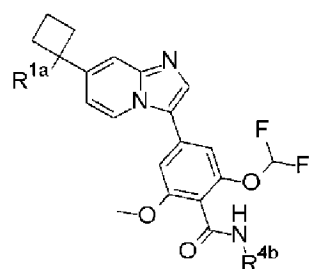
IVf



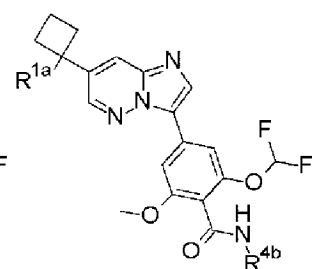
IVg



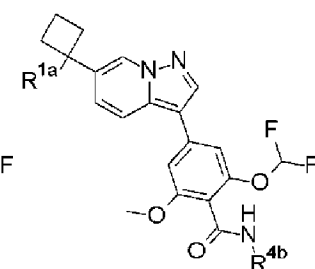
IVh



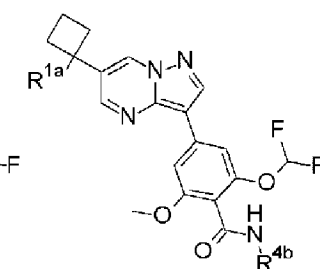
IVi



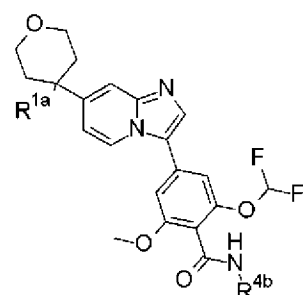
IVj



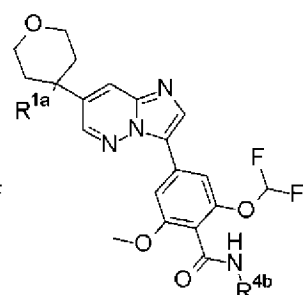
IVk



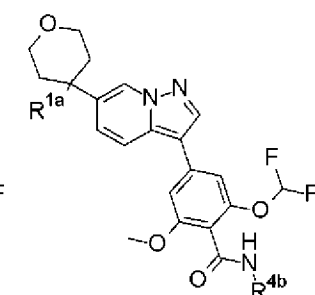
IVl



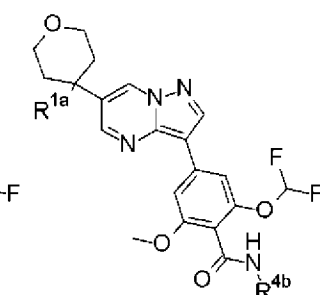
IVm



IVn



IVo



IVp

где R^{1a} и R^{4b} определены выше.

[0167] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$ или $-CH_2CH(CH_3)_2$.

[0168] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} . В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} . В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{13} . В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} . В другом более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$,

$-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{13} . В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного R^{13} . И в еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$,

$-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{13} . В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного R^{13} . В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$ или $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного R^{13} .

[0169] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} , и R^{13} представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, C_{1-4} алкокси, C_{3-7} циклоалкил или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил. В конкретном варианте осуществления, каждый R^{13} независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$,

$-O-CH(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ или $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, каждый R^{13} независимо представляет собой F, $-CN$, $-OH$, $-O-CH_3$, циклопропил, циклобутил или $-S(=O)_2-CH_3$.

[0170] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или

любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} , и R^{13} представляет собой $-NR^{19a}R^{19b}$, и каждый R^{19a} и R^{19b} описан выше. В конкретном варианте осуществления, R^{19a} и R^{19b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{19a} и R^{19b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{19a} и R^{19b} оба представляют собой C_{1-4} алкил. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{19a} и R^{19b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{19a} и R^{19b} представляют собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

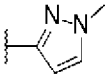
[0171] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} , и R^{13} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой оксетанил, тетрагидрофуранил или морфолинил.

[0172] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} , и R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой имидазолил, пиразолил или пиридинил.

[0173] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул Ша-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} , и R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила. В конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил,

пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного C_{1-4} алкила. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более независимо выбранных $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой имидазолил или пиазолил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного C_{1-4} алкила. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более $-CH_3$. И в еще более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой имидазолил или пиазолил, каждый из которых замещен с помощью одного C_{1-4} алкила. В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиазолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{13} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где

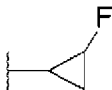
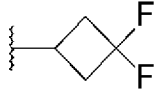
гетероарил замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$. В еще более конкретном варианте

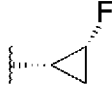
осуществления, R^{13} представляет собой .

[0174] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил. В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил. В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил.

[0175] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} . В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} . В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{14a} . В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{14a} . В другом более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного R^{14a} . В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил, каждый из которых замещен с помощью одного R^{14a} .

[0176] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} , и R^{14a} представляет собой галоген, $-\text{OH}$ или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой F, $-\text{OH}$ или $-\text{O}-\text{CH}_3$. В еще более конкретном

варианте осуществления, R^{4b} представляет собой  или . В еще более

конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой .

[0177] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} , и R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0178] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} , и R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более F, Cl, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_3$, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных F или $-OH$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, $-OH$ или C_{1-4} алкокси. И в еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных F, Cl, $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{14a} представляет собой $-CH_2-O-CH_3$.

[0179] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-NR^{4a}R^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} , и R^{14a} представляет собой $-NR^{20a}R^{20b}$, и каждый R^{20a} и R^{20b} описан выше. В конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{20a} и R^{20b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} оба представляют собой C_{1-4} алкил. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{20a} и R^{20b} представляет

собой H, а другой представляет собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} представляют собой $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

[0180] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой оксетанил, тиетанил или тетрагидрофуранил. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой оксетанил или тетрагидрофуранил.

[0181] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} . В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} . В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{14b} . В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой азетидинил, оксетанил, тиетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил, или пиперазинил, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^{14b} . В другом более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного R^{14b} . В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой тиетанил, замещенный с помощью двух R^{14b} .

[0182] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный

моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} , и R^{14b} представляет собой галоген, оксо, -ОН или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой F, Cl, оксо, -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой F, оксо, -ОН или -O-CH₃. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой оксо.

[0183] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} , и R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₃.

[0184] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} , и R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более F, Cl, -ОН, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₃, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных F или -ОН. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо

выбранных F, Cl, -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{14b} представляет собой -CH₂F, -CHF₂, -CF₃ или -CH₂-OH.

[0185] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 4-7 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b}, R^{14b} представляет собой -NR^{20a}R^{20b}, и каждый R^{20a} и R^{20b} описан выше. В конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{20a} и R^{20b} представляет собой H, а другой представляет собой C₁₋₄ алкил. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} оба представляют собой C₁₋₄ алкил. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{20a} и R^{20b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} представляют собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{20a} и R^{20b} представляют собой -CH₃.

[0186] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I и IIIa-IVp, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, R^{4a} описан выше, и R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой имидазолил, пиразолил, изоксазолил или пиримидинил. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой изоксазолил.

[0187] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой -NR^{4a}R^{4b}, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более независимо выбранных C₁₋₄ алкила. В конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных C₁₋₄ алкила. В еще одном конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного C₁₋₄ алкила. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический

гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более независимо выбранных $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой имидазолил, пиразолил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила. В другом более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$. В еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного C_{1-4} алкила. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. И в еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой имидазолил, пиразолил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного C_{1-4} алкила. В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой имидазолил, пиразолил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. И в еще одном более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного или более $-\text{CH}_3$. В другом еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$. И еще в одном более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{4b} представляет собой имидазолил, пиразолил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного $-\text{CH}_3$.

[0188] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} описан выше, или любой одной из формул IIIa-IVp, где R^{4b} представляет собой циклопропил или 2-фторциклопропил. В конкретном варианте осуществления, Z представляет собой $-\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, R^{4a} представляет собой H, и R^{4b} представляет собой циклопропил или (1R,2S)-2-фторциклопропил.

[0189] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой H.

[0190] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой галоген, -OH, -CN или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой F, Cl, Br, -OH, -CN, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ или $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой F, Cl, -OH, -CN или $-S(=O)_2-CH_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой -CN.

[0191] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$.

[0192] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 . В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ или $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^6 . В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ или $-CH_2CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных R^6 .

[0193] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , и R^6 представляет собой галоген. В конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой F или Cl. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CHF_2$ или $-CF_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CF_3$.

[0194] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , R^6 представляет собой $-O-R^{16}$, и R^{16} описан выше. В конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой H или $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкил. В более конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой H, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-$

CH_2CH_3 или $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой H или $-S(=O)_2-CH_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-CH_2-OH$ или $-CH_2-O-S(=O)_2-CH_3$.

[0195] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , R^6 представляет собой $-O-R^{16}$, и R^{16} представляет собой C_{1-4} алкил. В конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой $-CH_3$.

[0196] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , R^6 представляет собой $-O-R^{16}$, и R^{16} представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный с помощью одного или более $-C(=O)-NR^{21a}R^{21b}$ или 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и R^{21a} и R^{21b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-NH-CH_2CH_3$, $-C(=O)-NH-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)-N(CH(CH_3)_2)_2$, азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой $-CH_3$, замещенный с помощью одного $-C(=O)-NH-CH_3$, $-C(=O)-N(CH_3)_2$, или оксетанил.

[0197] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , R^6 представляет собой $-O-R^{16}$, и R^{16} представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{16} представляет собой оксетанил.

[0198] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , R^6 представляет собой $-NR^{17a}R^{17b}$, и R^{17a} и R^{17b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{17a} и R^{17b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{17a} и R^{17b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного $-OH$ или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{17a} и R^{17b} оба представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{17a} и R^{17b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В другом более конкретном варианте

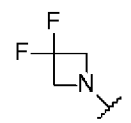
осуществления, один из R^{17a} и R^{17b} представляет собой H, а другой представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂, каждый из которых замещен с помощью одного -OH, -O-CH₃, -O-CH₂CH₃ или -O-CH(CH₃)₂. В еще более конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой -NH₂, -NH-CH(CH₃)₂ или -N(CH₃)-CH₂CH₂-OH.

[0199] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , и R^6 представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридилил, пиразинил, пиридазинил или пиримидинил. В более конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой имидазолил, пиразолил или 1,2,4-триазолил.

[0200] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , и R^6 представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

[0201] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C₁₋₆ алкил, замещенный с помощью одного или более независимо выбранных R^6 , и R^6 представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более независимо выбранных галогена. В конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех F или Cl. В более конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой азетидинил, замещенный с помощью одного, двух или трех F. В

еще более конкретном варианте осуществления, R^6 представляет собой



[0202] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкокси. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-O-CH_3$ или $-O-CH_2CH_3$.

[0203] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой C_{1-4} алкокси, замещенный с помощью одного или более $-OH$, или 5-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного $-OH$, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой $-O-CH_2CH_3$, замещенный с помощью одного $-OH$, или морфолинил.

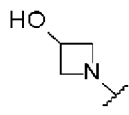
[0204] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-R^7$, и R^7 определен выше. В конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой $-OH$, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси. В более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой $-OH$, $-CH_3$ или $-O-CH_3$.

[0205] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-R^7$, R^7 представляет собой $-NR^{18a}R^{18b}$, и R^{18a} и R^{18b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{18a} и R^{18b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{18a} и R^{18b} представляет собой H, а другой представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного $-OH$ или C_{1-4} алкокси. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{18a} и R^{18b} оба представляют собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного $-OH$ или C_{1-4} алкокси. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{18a} и R^{18b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{17a} и R^{17b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного $-OH$, $-O-CH_3$, $-O-CH_2CH_3$ или $-O-CH(CH_3)_2$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой $-NH_2$, $-NH-CH_3$, $-NH-CH_2CH_3$, $-N(CH_2CH_3)_2$, $-NH-CH_2CH_2-OH$, или $-NH-CH_2CH_2-O-CH_3$.

[0206] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-R^7$, и R^7 представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте

осуществления, R^7 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой морфолинил.

[0207] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой $-C(=O)-R^7$, и R^7 представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил замещен с помощью одного или более $-OH$. В конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой азетидинил, оксетанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех $-OH$. В более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой азетидинил, замещенный с помощью одного $-OH$. В еще более конкретном варианте



осуществления, R^7 представляет собой

[0208] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой $-NR^{8a}R^{8b}$, и каждый R^{8a} и R^{8b} описаны выше. В конкретном варианте осуществления, R^{8a} и R^{8b} оба представляют собой H. В еще одном конкретном варианте осуществления, один из R^{8a} и R^{8b} представляет собой H, а другой представляет собой $-C(=O)-C_{1-4}$

алкокси или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более галогена, $-CN$ или $-OH$. И еще в одном конкретном варианте осуществления, R^{8a} и R^{8b} оба представляют собой $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более галогена, $-CN$ или $-OH$. В более конкретном варианте осуществления, один из R^{8a} и R^{8b} представляет собой H, а другой представляет собой $-C(=O)-O-CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH(CH_3)_2$, $-C(=O)-O-$

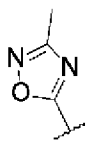
$CH_2CH_2CH_3$, $-C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В другом более конкретном варианте осуществления, один из R^{8a} и R^{8b} представляет собой H, а другой представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех F, Cl, $-CN$ или $-OH$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^7 представляет собой $-NH_2$, $-NH-C(=O)-O-CH_3$, $-NH-$

$C(=O)-O-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-NH-CH_2CHF_2$, $-NH-CH_2CN$ или $-NH-CH_2CH_2-OH$.

[0209] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой

пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил.

[0210] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой 5-6 членный моноциклический гетероарил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, где гетероарил замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых замещен с помощью одного, двух или трех независимо выбранных $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой пирролил, фуранил, тиофенил, имидазолил, фуразанил, оксазолил, оксадиазолил, оксатриазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил, каждый из которых замещен с помощью одного $-CH_3$. В еще более конкретном варианте осуществления, R^{1a}



представляет собой

[0211] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует любой одной из формул I-IVp, где R^{1a} представляет собой 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. В конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой азетидинил, оксетанил, тиеганил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пиперидинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, диоксанил или пиперазинил. В более конкретном варианте осуществления, R^{1a} представляет собой оксетанил, тетрагидропиранил или морфолинил.

[0212] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение выбирают из следующих соединений:

2,6-диметокси-4-[5-(1-метил-4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

третбутил

4-[1-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтил-карбамоил)фенил]бензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

2,6-диметокси-4-[5-(4-пиперидил)бензимидазол-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 4-[5-[1-(цианометил)-4-пиперидил]бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 2,6-диметокси-4-(5-тетрагидропиран-4-илбензимидазол-1-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 2,6-диметокси-4-[5-(1-метил-3-пиперидил)бензимидазол-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 третбутил 3-[1-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтил-карбамоил)фенил]бензимидазол-5-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
 2,6-диметокси-4-[5-(3-пиперидил)бензимидазол-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 4-[5-[1-(цианометил)-3-пиперидил]бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 4-[5-(1-циано-1-метил-этил)бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 4-[5-(1-циано-1-метил-этил)бензимидазол-1-ил]-N-циклопропил-2,6-диметокси-бензамид,
 4-[5-(1-циано-1-метил-этил)бензимидазол-1-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 4-[5-(1-цианоциклобутил)бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 4-[5-(1-цианоциклобутил)бензимидазол-1-ил]-N-циклопропил-2,6-диметокси-бензамид,
 4-[5-(1-цианоэтил)бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 третбутил 4-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтил-карбамоил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,
 2-[3-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,5-диметокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 2-[3-(8-метокси-1-оксо-3,4-дигидро-2H-изохинолин-6-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,
 третбутил 3-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтил-карбамоил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
 2,6-диметокси-4-[7-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

2,6-диметокси-4-[7-(3-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

2,6-диметокси-4-[7-(1-метил-3-пиперидил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

2-[3-[8-метокси-1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-изохинолин-6-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил,

4-[7-(1-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметокси-бензамид,

4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксо-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-этил-2,6-диметокси-бензамид,

4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксо-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-этил-2,6-диметокси-бензамид,

N-(цианометил)-4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-бензамид,

4-[7-(1-цианоциклопропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-цианоциклобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-аллил-1-циано-бут-3-енил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

2,6-диметокси-4-(7-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(1,1-диоксо-1,4-тиазинан-4-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(циклопропилметил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-этил-6-метокси-N-метил-бензамид,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропан-нитрил,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(2-морфолиноэтил)бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(оксетан-3-ил)бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(3-гидроксипропил)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(3-метоксипропил)бензамид,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(морфолин-4-карбонил)-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропан-нитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(2-окса-6-азаспиро-[3,3]гептан-6-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]-бензамид,

4-[7-(1-цианоциклопентил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-гидроксиэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

4-[7-(1-амино-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

4-[7-(1,1-диметил-2-оксо-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

4-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

третбутил 3-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтил-карбамоил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат,

третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат,

третбутил 4-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-метил-1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид,

4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметил-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

4-[7-(1-ацетилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-3-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-4-пиперидил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,
 2-[3-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропан-нитрил,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(2,2-дифторэтил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(2,2-дифтор-1-метил-этил)-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-изобутил-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метокси-бензамид,
 2-[3-[4-(3-циклопропил-3-гидрокси-азетидин-1-карбонил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,
 2-[3-[3-(дифторметокси)-4-[3-гидрокси-3-(трифторметил)-азетидин-1-карбонил]-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,
 2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-[3-(трифторметил)-азетидин-1-карбонил]фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,
 1-[4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензоил]азетидин-3-карбонитрил,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-изопропил-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(1-изопропилциклопропил)-6-метокси-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-[1-(метоксиметил)циклопропил]-бензамид,
 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(циклопропилметил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-метил-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(1-этилциклопропил)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-метил-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(тетрагидрофуран-3-илметил)бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-тетрагидрофуран-3-ил-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропил-2-гидрокси-этил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(3-этинил-3-гидрокси-азетидин-1-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(циклобутилметил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-азетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-[(1S,2S)-2-аминоциклогексил]-4-[7-(1-циано-1-метил-этил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(2-амино-1,1-диметил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

третбутил N-[1-[4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензоил]азетидин-3-ил]карбамат,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(6-тетрагидро-пиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)бензамид,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(3-фторазетидин-1-карбонил)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-[3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил]-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропилэтил)-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(оксетан-3-илметил)бензамид,

2-[3-[4-(3-аминоазетидин-1-карбонил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(2-метилазетидин-1-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

2-[3-[3-(дифторметокси)-4-[2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбонил]-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

4-[7-(1-амино-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-тетрагидро-пиран-4-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-тетрагидро-пиран-4-илимидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)бензамид,

4-[7-(3-цианоазетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

2-[3-(7-метокси-1-оксо-изоиндолин-5-ил)имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(6-тетрагидро-пиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)бензамид,

метил 1-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоксилат,

1-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]циклопропанкарбоновая кислота,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(гидроксиметил)-циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(3-цианооксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[7-(3-циано-1-метил-азетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-ацетил-3-циано-азетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(3-цианотетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этил-1-гидрокси-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

5-[7-(3-цианооксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этил-1-метокси-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

5-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)пиридин-2-карбоксамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид,

4-[7-(3-цианооксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

метил 2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2,2-дифтор-ацетат,

2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2,2-дифтор-уксусная кислота,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-фтор-1-метил-этил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-тетра-гидропиран-4-ил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1,2-диметил-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-4-[7-(1,1-дифтор-2-гидрокси-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-4-[7-(1-циклопропил-1-гидрокси-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-морфолиноэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(морфолин-4-карбонил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-метоксиэтилкарбамоил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид,

N-циклопропил-4-[7-[1-(диэтилкарбамоил)циклопропил]-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(3-гидрокси-азетидин-1-карбонил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(морфолинометил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(1-пиперидил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(2-гидроксиэтил-карбамоил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-4-[7-[1-(диэтиламино)этил]имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(изопропиламино)-этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-[(изопропиламино)-метил]циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-пирролидин-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-[2-гидроксиэтил-(метил)амино]этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(3-гидрокси-азетидин-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-4-[7-[1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил]-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-[(2S)-2-(гидрокси-метил)морфолин-4-ил]этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]-6-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат,

4-(7-циклобутилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-морфолино-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-пирролидин-1-ил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-(6-фтор-7-тетрагидро-пиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(6-метокси-7-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензамид,

4-(7-циклобутил-6-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-ацетилазетидин-3-ил)-6-фтор-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(4-гидрокситетра-гидропиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-пирролидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметил-пропил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидроксицикло-бутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[7-(2-циано-1-гидрокси-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-2-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-2-морфолино-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(2-циано-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

третбутил 2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пирролидин-1-карбоксилат,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-2-имидазол-1-ил-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-2-метокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-(2-гидроксиэтокси)-7-тетрагидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

метил 2-циано-2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пропаноат,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-гидрокси-1-метил-2-(1-пиперидил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метокси-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]морфолин-4-карбоксилат,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-морфолин-3-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-пирролидин-2-илимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)бензамид,

N-циклопропил-4-[7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-гидрокси-1-метил-этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-2-пиразол-1-ил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(4-метил-морфолин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-гидрокси-1-метил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-2-метокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-2-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-изопропил-пирролидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-ацетилпирролидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-[циклобутил(гидрокси)метил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)-6-метокси-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметил-бутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1,3-триметил-бутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(азетидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-азетидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[7-(1-гидроксициклобутил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[7-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3-фтороксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-гидрокси-2-[2-гидроксиэтил(метил)амино]-1-метил-этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2,4-диметилморфолин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-метокси-оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3-гидрокситетра-гидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-4-[7-(2,4-диметилморфолин-2-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-метокси-7-(оксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[7-(3-хлороксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[6-(оксетан-3-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(2-метил-1,4-диоксан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)-6-(2-гидроксиэтокси)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-морфолинооксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[7-(3-гидроксиоксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[7-(3-фтороксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(2-фторциклопропил)-6-метокси-бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-1-морфолино-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[6-(1-гидрокси-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-метил-1-(оксетан-2-ил)этил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]бензамид,
 4-[7-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)-этил]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифтор-метокси)-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-(1,4-диоксан-2-ил)-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(2-фторциклопропил)-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1S,2R)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(1-цианоциклопропил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-(2-метокси-1,1-диметил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-[1-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-этил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,
 2-(дифторметокси)-4-[6-(1,4-диоксан-2-ил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[6-(2-гидрокси-1,1-диметил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(2-амино-1,1-диметил-2-оксо-этил)пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид,
 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-2,6-диметокси-бензамид,
 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[6-(1-метил-1-метилсульфонил-этил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]-бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-[1-метил-1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]бензамид,
 N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-[1-метил-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил]пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил]бензамид,

N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-[2-(этиламино)-1,1-диметил-2-оксо-этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид и

4-[6-(1-цианоциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-4-[6-[2-[2-(диметиламино)-2-оксо-этокси]-1,1-диметил-этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-фтор-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-4-[6-[1,1-диметил-2-[2-(метиламино)-2-оксо-этокси]этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-(1-карбамоилциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[6-[1-метил-1-(2-морфолиноэтокси)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]бензамид,

4-[6-(1-амино-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметокси-бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-метокси-6-(2-метоксизтокси)бензамид,

4-[6-(1-аминоциклобутил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-4-[6-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-ил-метокси)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(2-гидроксиэтокси)-6-метокси-бензамид,

бутил N-[1-[3-[3-(дифторметокси)-4-[(1R,2S)-2-фторцикло-пропил]карбамоил]-5-метокси-фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-1-метил-этил]карбамат,

2-(дифторметокси)-4-[6-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-илокси)-этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[6-(1-гидроксициклобутил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

[2-[3-[3-(дифторметокси)-4-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-карбамоил]-5-метокси-фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-2-метил-пропил]метансульфонат,

2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[6-[1-(2-гидроксиэтиламино)-1-метил-этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид,

2-(дифторметокси)-4-[6-(1,1-диметил-2-морфолино-этил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,

4-[6-[1-(цианометиламино)циклобутил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 4-[6-[1-(2,2-дифторэтиламино)циклобутил]пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 метил N-[1-[3-[3-(дифторметокси)-4-[[[(1R,2S)-2-фторциклопропил]карбамоил]-5-метокси-фенил]пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил]-циклобутил]карбамат,
 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[6-[1-(метилкарбамоил)циклобутил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-бензамид, и
 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-4-[6-[1-(морфолин-4-карбонил)циклобутил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]бензамид.

[0213] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение выбирают из следующих соединений:

4-[6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид,
 и

4-[6-[2-(диэтиламино)-1,1-диметил-этил]пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид.

[0214] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение представляет собой 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид.

[0215] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение не представляет собой 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид.

[0216] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение представляет собой 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид.

[0217] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению соответствует формуле I, где соединение не представляет собой 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид.

[0218] В одном варианте осуществления соединение по изобретению не является изотопным вариантом.

[0219] В одном аспекте, соединение по изобретению в соответствии с любым одним из описанных в изобретении вариантов осуществления присутствует в форме свободного основания.

[0220] В одном аспекте, соединение по изобретению в соответствии с любым одним из описанных в изобретении вариантов осуществления представляет собой фармацевтически приемлемую соль.

[0221] В одном аспекте, соединение по изобретению в соответствии с любым одним из описанных в изобретении вариантов осуществления представляет собой сольват соединения.

[0222] В одном аспекте, соединение по изобретению в соответствии с любым одним из описанных в изобретении вариантов осуществления представляет собой сольват фармацевтически приемлемой соли соединения.

[0223] Несмотря на то, что указанные группы для каждого варианта осуществления в целом перечислены выше по отдельности, тем не менее, соединение по изобретению включает группу, в которой несколько или каждый вариант осуществления в приведенной выше формуле, а также в других приведенных в изобретении формулах, для каждой переменной выбирают из одного или более из соответственно обозначенных конкретных членов или групп. Поэтому, предполагается, что это изобретение в пределах своего объема включает все комбинации таких вариантов осуществления.

[0224] Несмотря на то, что указанные группы для каждого варианта осуществления в целом перечислены выше по отдельности, тем не менее соединение по изобретению может представлять собой соединение, для которого одну или несколько переменных (например, группы R) выбирают из одного или нескольких вариантов осуществления в соответствии с любой из формул, перечисленных выше. Поэтому, предполагается, что настоящее изобретение в пределах своего объема включает все комбинации переменных из любого из раскрытых вариантов осуществления.

[0225] В качестве варианта, в настоящем изобретении также предусмотрено исключение одной или нескольких указанных переменных из группы или варианта осуществления или их комбинаций.

[0226] В конкретных аспектах, настоящее изобретение относится к пролекарствам и производным соединений, соответствующих приведенным выше формулам. Пролекарства представляют собой производные соединений по изобретению, которые имеют метаболически расщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или при физиологических условиях в соединения по изобретению, которые являются фармацевтически активными *in vivo*. Такие примеры включают, но этим не ограничивая, производные сложных эфиров холина и другие подобные производные, сложные эфиры N-алкилморфолина и другие подобные производные.

[0227] Другие производные соединений по настоящему изобретению обладают активностью как в их кислотных формах, так и в формах их кислотных производных, но в случае формы, способной быстро реагировать с кислотой, часто обеспечиваются преимущества, связанные с растворимостью, тканевой совместимостью или замедленным высвобождением в организме млекопитающих (Bundgaard 1985). Пролекарства включают хорошо известные специалистам кислотные производные, такие как, например, сложные

эффиры, получаемые реакцией исходной кислоты с подходящим спиртом, или амиды, получаемые реакцией исходного кислотного соединения с замещенным или незамещенным амином, или ангидриды кислот или смешанные ангидриды. Простые алифатические или ароматические сложные эфиры, амиды и ангидриды, образованные кислотными группами, входящими в состав соединений по настоящему изобретению, являются пролекарствами, особенно удобными для применения. В некоторых случаях, желательно получить пролекарства типа двойных сложных эфиров, такие как (ацилокси)алкиловые эфиры или ((алкоксикарбонил)окси)алкиловые эфиры. В частности, могут применяться C₁₋₈ алкиловые, C₂₋₈ алкениловые, ариловые, C₇₋₁₂ замещенные ариловые и C₇₋₁₂ арилалкиловые сложные эфиры соединений по изобретению.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

[0228] При применении в качестве фармацевтического средства, соединение по изобретению обычно вводят в форме фармацевтической композиции. Такие композиции могут быть приготовлены хорошо известным в фармацевтике методом и включают, по меньшей мере, одно активное соединение по изобретению, соответствующее формуле I. Обычно соединение по изобретению вводят в фармацевтически эффективном количестве. Фактически вводимое количество соединения изобретения обычно определяется лечащим врачом с учетом соответствующих обстоятельств, включающих подвергаемое лечению болезненное состояние, выбранный способ введения, конкретно вводимое соединение по изобретению, возраст, массу тела и ответную реакцию конкретного пациента, тяжесть симптомов у пациента и другие подобные параметры.

[0229] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть введены различными способами, в том числе перорально, ректально, трансдермально, подкожно, интраартикулярно, внутривенно, внутримышечно и интраназально. В зависимости от предполагаемого способа доставки, соединение по изобретению предпочтительно приготавливать либо форме композиций для инъекций, либо в форме пероральных композиций, либо в форме мазей, лосьонов или пластырей для трансдермального введения.

[0230] Композиции для перорального введения могут иметь форму жидких растворов или суспензий, хранимых в емкостях, или форму нерасфасованных порошков. Однако в большинстве случаев, для обеспечения точного дозирования, композиции предлагаются в лекарственных формах с разовой дозой. Термин "лекарственные формы с разовой дозой" относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для людей и других млекопитающих, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное для достижения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом, средой или носителем. Типичные лекарственные формы с разовой дозой включают предварительно заполненные предварительно отмеренным количеством жидких композиций ампулы или шприцы, или, в случае твердых композиций, пилюли, таблетки, капсулы или другие подобные формы. В таких

композициях, соединение по изобретению согласно Формуле I обычно является минорным компонентом (от приблизительно 0,1 до приблизительно 50% по массе или, предпочтительно, от приблизительно 1 до приблизительно 40% по массе), при этом остальная часть представляет собой различные среды или носители и вспомогательные вещества, используемые в производственном процессе формирования требуемой лекарственной формы.

[0231] Жидкие формы, применяемые для перорального введения, могут включать подходящую водную или неводную среду вместе с буферами, суспендирующими и распределяющими веществами, окрашивающими веществами, ароматизаторами и другими подобными веществами. Твердые формы могут включать, например, любой из следующих ингредиентов или специально синтезированное соединение с аналогичными свойствами: связующее вещество, такое как микрокристаллическая целлюлоза, трагакантовая камедь или желатин; вспомогательное вещество, такое как крахмал или лактоза; разрыхлитель, такой как альгиновая кислота, примогель или кукурузный крахмал; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; скользящее вещество, такое как коллоидный диоксид кремния; подсластитель, такой как сахароза или сахарин; или вещество, корректирующее вкус и запах, такое как вещество со вкусом и запахом перечной мяты или апельсина.

[0232] Композиции для инъекций обычно приготавливают на основе стерильного физиологического раствора для инъекций или фосфатно-солевого буфера или других носителей для инъекций, известных в фармацевтике. Как было упомянуто выше, активное соединение по изобретению формулы I в таких композициях обычно является минорным компонентом, часто составляя приблизительно от 0,05 до 10% по массе, при этом остальная часть композиции представляет собой носитель для инъекций и другие подобные вещества.

[0233] Трансдермальные композиции обычно приготавливают в форме мази или крема для местного применения, содержащих активный ингредиент (ингредиенты) обычно в количестве от приблизительно 0,01 до приблизительно 20% по массе, предпочтительно, от приблизительно 0,1 до приблизительно 20% по массе, предпочтительно, от приблизительно 0,1 до приблизительно 10% по массе, и более предпочтительно, от приблизительно 0,5 до приблизительно 15% по массе. При приготовлении мази, активные ингредиенты обычно смешивают либо с парафиновой мазевой основой, либо с водорастворимой мазевой основой. В качестве варианта, активные ингредиенты могут быть приготовлены в форме крема, например, на кремовой основе типа масло в воде. Такие трансдермальные лекарственные формы хорошо известны в фармацевтике и обычно включают дополнительные ингредиенты для улучшения проникновения через кожу или стабильности активных ингредиентов или лекарственной формы. Все эти известные трансдермальные лекарственные формы и ингредиенты включены в объем настоящего изобретения.

[0234] Соединение по изобретению может быть также введено с помощью трансдермального устройства. Соответственно, трансдермальное введение может быть осуществлено путем использования пластыря, либо резервуарного типа, либо типа пористой мембраны, или путем использования различных твердых матриц.

[0235] Описанные выше компоненты для перорально вводимых, инъектируемых или местно вводимых композиций приведены просто в качестве иллюстративных примеров. Другие материалы, а также методы их обработки и другие подобные сведения изложены в разделе 8 монографии Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, содержание которой включено в настоящее изобретение путем ссылки на нее.

[0236] Соединение по изобретению может быть также введено в формах с замедленным высвобождением или с помощью систем доставки лекарственных средств с замедленным высвобождением. Описание типичных материалов для осуществления замедленного высвобождения можно найти в монографии Remington's Pharmaceutical Sciences. (Remington 1985)

[0237] Приведенные далее примеры лекарственных форм иллюстрируют типичные фармацевтические композиции, которые могут быть приготовлены в соответствии с настоящим изобретением. Однако настоящее изобретение не ограничивается приведенными далее фармацевтическими композициями.

Лекарственная форма 1 - таблетки

[0238] Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешено в форме сухого порошка с сухим желатином в качестве связующего вещества при приблизительном массовом отношении 1:2. Может быть добавлено небольшое количество стеарата магния в качестве смазывающего вещества. Смесь может быть подвергнута формованию в таблетки с массой 240-270 мг (80-90 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I, в одной таблетке) в прессе для таблетирования.

Лекарственная форма 2 - капсулы

[0239] Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешено в форме сухого порошка с крахмалом в качестве разбавителя при приблизительном массовом отношении 1:1. Смесь может быть загружена в количестве 250 мг в капсулы (125 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I, в одной капсуле).

Лекарственная форма 3 - жидкость

[0240] Соединение по изобретению, соответствующее формуле I (125 мг), может быть смешано с сахарозой (1,75 г) и ксантановой камедью (4 мг), и полученная смесь может быть перемешена, пропущено через сито No. 10 mesh U.S. и затем смешена с заранее приготовленным раствором микрокристаллической целлюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия (11:89, 50 мг) в воде. Могут быть растворены в воде бензоат натрия (10 мг), вещество, корректирующее вкус и запах, и краситель и добавлены

при перемешивании. Затем может быть добавлено при перемешивании достаточное количество воды. Затем может быть добавлено достаточное количество воды для доведения суммарного объема раствора до 5 мл.

Лекарственная форма 4 - таблетки

[0241] Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть смешено в форме сухого порошка с сухим желатином в качестве связующего вещества при приблизительном массовом отношении 1:2. Может быть добавлено небольшое количество стеарата магния в качестве смазывающего вещества. Смесь может быть подвергнута формованию в таблетки с массой 450-900 мг (150-300 мг активного соединения по изобретению, соответствующего формуле I, в одной таблетке) в прессе для таблетирования.

Лекарственная форма 5 - инъекция

[0242] Соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть растворено или суспендировано в водной среде буферированного стерильного физиологического раствора для инъекций до концентрации приблизительно 5 мг/мл.

Лекарственная форма 6 - для местного применения

[0243] Стеариловый спирт (250 г) и медицинский вазелин (250 г) могут быть расплавлены при приблизительно 75°C, и затем может быть добавлена растворенная в воде (приблизительно 370 г) смесь соединения по изобретению, соответствующего формуле I (50 г), метилпарабена (0,25 г), пропилпарабена (0,15 г), лаурилсульфата натрия (10 г) и пропиленгликоля (120 г), и полученная смесь может быть подвергнута перемешиванию до тех пор, пока она не затвердеет.

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

[0244] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения в медицине.

[0245] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний. В частности, термин воспалительные заболевания относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергии дыхательных путей (например, астме), хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту). Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту).

[0246] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения воспалительных заболеваний. В частности, термин воспалительные заболевания

относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергии дыхательных путей (например, астме), хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту). Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту).

[0247] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от воспалительных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин воспалительные заболевания относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергии дыхательных путей (например, астме), хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту). Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту).

[0248] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения воспалительных заболеваний. В частности, термин воспалительные заболевания относится к ревматоидному артриту, остеоартриту, аллергии дыхательных путей (например, астме), хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту). Более конкретно, термин относится к ревматоидному артриту, хроническому обструктивному заболеванию легких (COPD) и воспалительным заболеваниям кишечника (например, болезни Крона, язвенному колиту).

[0249] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении аутовоспалительных заболеваний. В частности, термин аутовоспалительные заболевания относится к криопирин-ассоциированным периодическим синдромам (CAPS), семейной средиземноморской лихорадке (FMF) и периодическому синдрому, ассоциированному с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрому Бехчета, системному ювенильному идиопатическому артриту (SJIA) или болезни Стилла. Более конкретно, термин относится к CAPS, FMF, TRAPS и болезни Стилла.

[0250] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или

лечения аутовоспалительных заболеваний. В частности, термин аутовоспалительные заболевания относится к криопирин-ассоциированным периодическим синдромам (CAPS), семейной средиземноморской лихорадке (FMF) и периодическому синдрому, ассоциированному с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрому Бехчета, системному ювенильному идиопатическому артриту (SJIA) или болезни Стилла. Более конкретно, термин относится к CAPS, FMF, TRAPS и болезни Стилла.

[0251] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от аутовоспалительных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин аутовоспалительные заболевания относится к криопирин-ассоциированным периодическим синдромам (CAPS), семейной средиземноморской лихорадке (FMF) и периодическому синдрому, ассоциированному с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрому Бехчета, системному ювенильному идиопатическому артриту (SJIA) или болезни Стилла. Более конкретно, термин относится к CAPS, FMF, TRAPS и болезни Стилла.

[0252] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения аутовоспалительных заболеваний. В частности, термин аутовоспалительные заболевания относится к криопирин-ассоциированным периодическим синдромам (CAPS), семейной средиземноморской лихорадке (FMF) и периодическому синдрому, ассоциированному с рецептором фактора некроза опухоли (TRAPS), синдрому Бехчета, системному ювенильному идиопатическому артриту (SJIA) или болезни Стилла. Более конкретно, термин относится к CAPS, FMF, TRAPS и болезни Стилла.

[0253] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении аутоиммунных заболеваний. В частности, термин аутоиммунные заболевания относится к COPD, астме, бронхиту, системной красной волчанке (SLE), кожной красной волчанке (CLE), волчаночному нефриту, дерматомиозиту, аутоиммунному гепатиту, первичному склерозирующему холангиту, первичному билиарному циррозу, синдрому Шегрена, множественному склерозу, псориазу, синдрому сухого глаза, сахарному диабету первого типа, атопическому дерматиту, тиреоидиту, контактному дерматиту, экзематозному дерматиту, воспалительному заболеванию кишечника (например, болезни Крона и язвенному колиту), атеросклерозу и боковому амиотрофическому склерозу. Более конкретно, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарного диабета первого типа и воспалительному заболеванию кишечника.

[0254] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения аутоиммунных заболеваний. В частности, термин аутоиммунные заболевания относится к COPD, астме, бронхиту, системной красной волчанке (SLE), кожной красной волчанке (CLE), волчаночному нефриту, дерматомиозиту, аутоиммунному гепатиту, первичному склерозирующему холангиту, первичному билиарному циррозу, синдрому Шегрена, множественному склерозу, псориазу, синдрому сухого глаза, сахарному диабету первого типа, atopическому дерматиту, тиреоидиту, контактному дерматиту, экзематозному дерматиту, воспалительному заболеванию кишечника (например, болезни Крона и язвенному колиту), атеросклерозу и боковому амиотрофическому склерозу. Более конкретно, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарного диабета первого типа и воспалительному заболеванию кишечника.

[0255] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от аутоиммунных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин аутоиммунные заболевания относится к COPD, астме, бронхиту, системной красной волчанке (SLE), кожной красной волчанке (CLE), волчаночному нефриту, дерматомиозиту, аутоиммунному гепатиту, первичному склерозирующему холангиту, первичному билиарному циррозу, синдрому Шегрена, множественному склерозу, псориазу, синдрому сухого глаза, сахарному диабету первого типа, atopическому дерматиту, тиреоидиту, контактному дерматиту, экзематозному дерматиту, воспалительному заболеванию кишечника (например, болезни Крона и язвенному колиту), атеросклерозу и боковому амиотрофическому склерозу. Более конкретно, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарного диабета первого типа и воспалительному заболеванию кишечника.

[0256] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения аутоиммунных заболеваний. В частности, термин аутоиммунные заболевания относится к COPD, астме, бронхиту, системной красной волчанке (SLE), кожной красной волчанке (CLE), волчаночному нефриту, дерматомиозиту, аутоиммунному гепатиту, первичному склерозирующему холангиту, первичному билиарному циррозу, синдрому Шегрена, множественному склерозу, псориазу, синдрому сухого глаза, сахарному диабету первого типа, atopическому дерматиту, тиреоидиту, контактному дерматиту, экзематозному дерматиту, воспалительному заболеванию кишечника (например, болезни Крона и язвенному колиту), атеросклерозу и боковому амиотрофическому склерозу. Более

конкретно, термин относится к COPD, астме, системной красной волчанке, сахарного диабету первого типа и воспалительному заболеванию кишечника.

[0257] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении пролиферативных заболеваний. В частности, термин пролиферативные заболевания относится к раку, миелопролиферативным нарушениям, лейкозу, множественной миеломе, псориазу, рестенозу, склеродермии или фиброзу. Более конкретно, термин относится к раку, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0258] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения пролиферативных заболеваний. В частности, термин пролиферативные заболевания относится к раку, миелопролиферативным нарушениям, лейкозу, множественной миеломе, псориазу, рестенозу, склеродермии или фиброзу. Более конкретно, термин относится к раку, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0259] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от пролиферативных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин пролиферативные заболевания относится к раку, миелопролиферативным нарушениям, лейкозу, множественной миеломе, псориазу, рестенозу, склеродермии или фиброзу. Более конкретно, термин относится к раку, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0260] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения пролиферативных заболеваний. В частности, термин пролиферативные заболевания относится к раку, миелопролиферативным нарушениям, лейкозу, множественной миеломе, псориазу, рестенозу, склеродермии или фиброзу. Более конкретно, термин относится к раку, лейкозу, множественной миеломе и псориазу.

[0261] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении фиброзных заболеваний. В частности, термин фиброзные заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF), болезни Дюпюитрена, неалкогольному стеатогепатиту (NASH), системному склерозу, почечному фиброзу и кожному фиброзу.

[0262] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения фиброзных заболеваний. В частности, термин фиброзные заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF), болезни Дюпюитрена, неалкогольному стеатогепатиту (NASH), системному склерозу, почечному фиброзу и кожному фиброзу.

[0263] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от фиброзных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин фиброзные заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF), болезни Дюпюитрена, неалкогольному стеатогепатиту (NASH), системному склерозу, почечному фиброзу и кожному фиброзу.

[0264] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения фиброзных заболеваний. В частности, термин фиброзные заболевания относится к идиопатическому легочному фиброзу (IPF), болезни Дюпюитрена, неалкогольному стеатогепатиту (NASH), системному склерозу, почечному фиброзу и кожному фиброзу.

[0265] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении отторжения при трансплантации. В частности, термин отторжение при трансплантации относится к острому или хроническому отторжению аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов клеток, ткани или солидного органа, например, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, кожи, мышцы, ткани роговицы, нервной ткани, сердца, легкого, комбинации сердца-легкое, почки, печени, кишки, поджелудочной железы, трахеи или пищевода, или к реакции трансплантат против хозяина. Более конкретно, термин относится к реакции трансплантат против хозяина.

[0266] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения отторжения при трансплантации. В частности, термин отторжение при трансплантации относится к острому или хроническому отторжению аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов клеток, ткани или солидного органа, например, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, кожи, мышцы, ткани роговицы, нервной ткани, сердца, легкого, комбинации сердца-легкое, почки, печени,

кишки, поджелудочной железы, трахеи или пищевода, или к реакции трансплантат против хозяина. Более конкретно, термин относится к реакции трансплантат против хозяина.

[0267] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от отторжения при трансплантации, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин отторжение при трансплантации относится к острому или хроническому отторжению аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов клеток, ткани или солидного органа, например, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, кожи, мышцы, ткани роговицы, нервной ткани, сердца, легкого, комбинации сердца-легкое, почки, печени, кишки, поджелудочной железы, трахеи или пищевода, или к реакции трансплантат против хозяина. Более конкретно, термин относится к реакции трансплантат против хозяина.

[0268] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения отторжения при трансплантации. В частности, термин отторжение при трансплантации относится к острому или хроническому отторжению аллотрансплантатов или ксенотрансплантатов клеток, ткани или солидного органа, например, например, панкреатических островков, стволовых клеток, костного мозга, кожи, мышцы, ткани роговицы, нервной ткани, сердца, легкого, комбинации сердца-легкое, почки, печени, кишки, поджелудочной железы, трахеи или пищевода, или к реакции трансплантат против хозяина. Более конкретно, термин относится к реакции трансплантат против хозяина.

[0269] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, подагрическому артриту, септическому или инфекционному артриту, реактивному артриту, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, синдрому Титце или костальному хондриту, фибромиалгии, остеохондриту, неврогенному или невропатическому артриту, артропатии, эндемичным формам артрита, таким как деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду, дегенерации вследствие фибромиалгии, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту. Более конкретно, термин относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту.

[0270] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, подагрическому артриту, септическому или инфекционному артриту, реактивному артриту, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, синдрому Титце или костальному хондриту, фибромиалгии, остеохондриту, неврогенному или невропатическому артриту, артропатии, эндемичным формам артрита, таким как деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду, дегенерации вследствие фибромиалгии, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту. Более конкретно, термин относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту.

[0271] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, подагрическому артриту, септическому или инфекционному артриту, реактивному артриту, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, синдрому Титце или костальному хондриту, фибромиалгии, остеохондриту, неврогенному или невропатическому артриту, артропатии, эндемичным формам артрита, таким как деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду, дегенерации вследствие фибромиалгии, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту. Более конкретно, термин относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту.

[0272] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением обновления хряща, относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, подагрическому артриту, септическому или инфекционному артриту, реактивному артриту, рефлекторной симпатической дистрофии, альгодистрофии, синдрому Титце или костальному хондриту, фибромиалгии,

остеохондриту, неврогенному или невропатическому артриту, артропатии, эндемичным формам артрита, таким как деформирующий эндемический остеоартрит, болезнь Мселени и болезнь Хандигоду, дегенерации вследствие фибромиалгии, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту. Более конкретно, термин относится к остеоартриту, псориатическому артриту, ювенильному ревматоидному артриту, системной красной волчанке, склеродермии и анкилозирующему спондилоартриту.

[0273] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении врожденного дефекта хряща. В частности, термин врожденный дефект хряща относится к врожденному хондролизу, хондродисплазиям и псевдохондродисплазиям, микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии. Более конкретно, термин относится к микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии.

[0274] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения врожденного дефекта хряща. В частности, термин врожденный дефект хряща относится к врожденному хондролизу, хондродисплазиям и псевдохондродисплазиям, микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии. Более конкретно, термин относится к микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии.

[0275] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от врожденного дефекта хряща, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин врожденный дефект хряща относится к врожденному хондролизу, хондродисплазиям и псевдохондродисплазиям, микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии. Более конкретно, термин относится к микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии.

[0276] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения врожденного дефекта хряща. В частности, в частности, термин врожденный дефект хряща относится к врожденному хондролизу, хондродисплазиям и псевдохондродисплазиям, микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии. Более конкретно, термин относится к микротии, анотии, метафизарной хондродисплазии.

[0277] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение

по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением ремоделирования кости, относится к остеопорозу, остеопении, гормональному дефициту, гормональному избытку, болезни Паджета, остеоартриту, почечной остеодистрофии, незавершенному остеогенезу и гипофосфатазии. Более конкретно, термин относится к остеопорозу.

[0278] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением ремоделирования кости, относится к остеопорозу, остеопении, гормональному дефициту, гормональному избытку, болезни Паджета, остеоартриту, почечной остеодистрофии, незавершенному остеогенезу и гипофосфатазии. Более конкретно, термин относится к остеопорозу.

[0279] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением ремоделирования кости, относится к остеопорозу, остеопении, гормональному дефициту, гормональному избытку, болезни Паджета, остеоартриту, почечной остеодистрофии, незавершенному остеогенезу и гипофосфатазии. Более конкретно, термин относится к остеопорозу.

[0280] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости. В частности, термин заболевания, связанные с нарушением ремоделирования кости, относится к остеопорозу, остеопении, гормональному дефициту, гормональному избытку, болезни Паджета, остеоартриту, почечной остеодистрофии, незавершенному остеогенезу и гипофосфатазии. Более конкретно, термин относится к остеопорозу.

[0281] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией IL-6. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией IL-6, относится к болезни Кастлемана, множественной миеломе, псориазу, саркоме Капоши и/или мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту.

[0282] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией IL-6. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией IL-6, относится к болезни Кастлемана, множественной миеломе, псориазу, саркоме Капоши и/или мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту.

[0283] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией IL-6, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией IL-6, относится к болезни Кастлемана, множественной миеломе, псориазу, саркоме Капоши и/или мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту.

[0284] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией IL-6. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией IL-6, относится к болезни Кастлемана, множественной миеломе, псориазу, саркоме Капоши и/или мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту.

[0285] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, относится к системной и кожной красной волчанке, волчаночному нефриту, дерматомиозиту, синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона. Более конкретно, термин относится к синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона.

[0286] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, относится к системной и кожной красной волчанке,

волчаночному нефриту, дерматомиозиту, синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона. Более конкретно, термин относится к синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона.

[0287] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего заболеваниями, ассоциированными с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, относится к системной и кожной красной волчанке, волчаночному нефриту, дерматомиозиту, синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона. Более конкретно, термин относится к синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона.

[0288] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, ассоциированных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23. В частности, термин заболевания, ассоциированные с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, относится к системной и кожной красной волчанке, волчаночному нефриту, дерматомиозиту, синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона. Более конкретно, термин относится к синдрому Шегрена, псориазу, ревматоидному артриту, псориатическому артриту, множественному склерозу, трисомии по 21 хромосоме, язвенному колиту и/или болезни Крона.

[0289] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении респираторных заболеваний. В частности, термин респираторные заболевания относится к астме, синдрому острой дыхательной недостаточности у взрослых, изокапнической гипервентиляции, сезонной астме, сезонному аллергическому риниту, круглогодичному аллергическому риниту, хроническому обструктивному заболеванию легких, эмфиземе, легочной гипертензии, интерстициальному фиброзу легких, кистозному фиброзу или

гипоксии. Более конкретно, термин относится к легочной гипертензии или интерстициальному фиброзу легких.

[0290] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения респираторных заболеваний. В частности, термин респираторные заболевания относится к астме, синдрому острой дыхательной недостаточности у взрослых, изокапнической гипервентиляции, сезонной астме, сезонному аллергическому риниту, круглогодичному аллергическому риниту, хроническому обструктивному заболеванию легких, эмфиземе, легочной гипертензии, интерстициальному фиброзу легких, кистозному фиброзу или гипоксии. Более конкретно, термин относится к легочной гипертензии или интерстициальному фиброзу легких.

[0291] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от респираторных заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин респираторные заболевания относится к астме, синдрому острой дыхательной недостаточности у взрослых, изокапнической гипервентиляции, сезонной астме, сезонному аллергическому риниту, круглогодичному аллергическому риниту, хроническому обструктивному заболеванию легких, эмфиземе, легочной гипертензии, интерстициальному фиброзу легких, кистозному фиброзу или гипоксии. Более конкретно, термин относится к легочной гипертензии или интерстициальному фиброзу легких.

[0292] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения респираторных заболеваний. В частности, термин респираторные заболевания относится к астме, синдрому острой дыхательной недостаточности у взрослых, изокапнической гипервентиляции, сезонной астме, сезонному аллергическому риниту, круглогодичному аллергическому риниту, хроническому обструктивному заболеванию легких, эмфиземе, легочной гипертензии, интерстициальному фиброзу легких, кистозному фиброзу или гипоксии. Более конкретно, термин относится к легочной гипертензии или интерстициальному фиброзу легких.

[0293] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении эндокринных и/или метаболических заболеваний. В частности, термин эндокринные и/или метаболические заболевания относится к гипотиреозу, врожденной гиперплазии надпочечников, заболеваниям парашитовидных желез, сахарному диабету, заболеваниям надпочечных

желез, синдрому Кушинга и болезни Аддисона, и дисфункциям яичников, синдрому поликистоза яичников, кистозному фиброзу, фенилкетонурии (PKU), диабету, гиперлипидемии, подагре и рахиту. Более конкретно, термин относится к ожирению и/или диабету второго типа.

[0294] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения эндокринных и/или метаболических заболеваний. В частности, термин эндокринные и/или метаболические заболевания относится к гипотиреозу, врожденной гиперплазии надпочечников, заболеваниям парашитовидных желез, сахарному диабету, заболеваниям надпочечных желез, синдрому Кушинга и болезни Аддисона, и дисфункциям яичников, синдрому поликистоза яичников, кистозному фиброзу, фенилкетонурии (PKU), диабету, гиперлипидемии, подагре и рахиту. Более конкретно, термин относится к ожирению и/или диабету второго типа.

[0295] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения вскармливаемого, страдающего от эндокринных и/или метаболических заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин эндокринные и/или метаболические заболевания относится к гипотиреозу, врожденной гиперплазии надпочечников, заболеваниям парашитовидных желез, сахарному диабету, заболеваниям надпочечных желез, синдрому Кушинга и болезни Аддисона, и дисфункциям яичников, синдрому поликистоза яичников, кистозному фиброзу, фенилкетонурии (PKU), диабету, гиперлипидемии, подагре и рахиту. Более конкретно, термин относится к ожирению и/или диабету второго типа.

[0296] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения эндокринных и/или метаболических заболеваний. В частности, термин эндокринные и/или метаболические заболевания относится к гипотиреозу, врожденной гиперплазии надпочечников, заболеваниям парашитовидных желез, сахарному диабету, заболеваниям надпочечных желез, синдрому Кушинга и болезни Аддисона, и дисфункциям яичников, синдрому поликистоза яичников, кистозному фиброзу, фенилкетонурии (PKU), диабету, гиперлипидемии, подагре и рахиту. Более конкретно, термин относится к ожирению и/или диабету второго типа.

[0297] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении сердечно-сосудистых

заболеваний. В частности, термин сердечно-сосудистые заболевания относится к аритмии (предсердной или желудочковой, или и к той и к другой); атеросклерозу и его последствиям; стенокардии; нарушениям сердечного ритма; ишемии миокарда; инфаркту миокарда; аневризме сердца или сосудов; васкулиту (например, гигантоклеточному артерииту (GCA), ретинальному васкулиту, ревматоидному васкулиту), инсульту; периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани; реперфузионному повреждению после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксическому, хирургическому или травматическому шоку; гипертензии, пороку клапана сердца, сердечной недостаточности, аномальному кровяному давлению; сужению кровеносных сосудов (в том числе ассоциированному с мигренями); сосудистым нарушениям, воспалению или недостаточности, ограниченной одним органом или тканью. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу или гигантоклеточному артерииту.

[0298] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, термин сердечно-сосудистые заболевания относится к аритмии (предсердной или желудочковой, или и к той и к другой); атеросклерозу и его последствиям; стенокардии; нарушениям сердечного ритма; ишемии миокарда; инфаркту миокарда; аневризме сердца или сосудов; васкулиту (например, гигантоклеточному артерииту (GCA), ретинальному васкулиту, ревматоидному васкулиту), инсульту; периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани; реперфузионному повреждению после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксическому, хирургическому или травматическому шоку; гипертензии, пороку клапана сердца, сердечной недостаточности, аномальному кровяному давлению; сужению кровеносных сосудов (в том числе ассоциированному с мигренями); сосудистым нарушениям, воспалению или недостаточности, ограниченной одним органом или тканью. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу или гигантоклеточному артерииту.

[0299] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от сердечно-сосудистых заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин сердечно-сосудистые заболевания относится к аритмии (предсердной или желудочковой, или и к той и к другой); атеросклерозу и его последствиям; стенокардии; нарушениям сердечного ритма; ишемии миокарда; инфаркту миокарда; аневризме сердца или сосудов; васкулиту (например, гигантоклеточному артерииту (GCA), ретинальному васкулиту, ревматоидному васкулиту), инсульту; периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани;

реперфузионному повреждению после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксическому, хирургическому или травматическому шоку; гипертензии, пороку клапана сердца, сердечной недостаточности, аномальному кровяному давлению; сужению кровеносных сосудов (в том числе ассоциированному с мигренями); сосудистым нарушениям, воспалению или недостаточности, ограниченной одним органом или тканью. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу или гигантоклеточному артерииту.

[0300] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, термин сердечно-сосудистые заболевания относится к аритмии (предсердной или желудочковой, или и к той и к другой); атеросклерозу и его последствиям; стенокардии; нарушениям сердечного ритма; ишемии миокарда; инфаркту миокарда; аневризме сердца или сосудов; васкулиту (например, гигантоклеточному артерииту (GCA), ретинальному васкулиту, ревматоидному васкулиту), инсульту; периферической обструктивной артериопатии конечности, органа или ткани; реперфузионному повреждению после ишемии головного мозга, сердца, почки или другого органа или ткани; эндотоксическому, хирургическому или травматическому шоку; гипертензии, пороку клапана сердца, сердечной недостаточности, аномальному кровяному давлению; сужению кровеносных сосудов (в том числе ассоциированному с мигренями); сосудистым нарушениям, воспалению или недостаточности, ограниченной одним органом или тканью. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу или гигантоклеточному артерииту.

[0301] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении дерматологических заболеваний. В частности, термин дерматологические заболевания относится к атопическому дерматиту, буллезным заболеваниям, коллагенозу, псориазу, псориазическим очагам поражения, дерматиту, контактному дерматиту, экземе, витилиго, зуду, склеродермии, заживлению раны, рубцеванию, гипертрофическому рубцеванию, келоидным рубцам, болезни Кавасаки, розовым угрям, синдрому Шегрена-Ларссона или крапивнице. Более конкретно, термин относится к атопическому дерматиту, склеродермии, синдрому Шегрена-Ларссона, витилиго или крапивнице.

[0302] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения дерматологических заболеваний. В частности, термин дерматологические заболевания относится к атопическому дерматиту, буллезным заболеваниям, коллагенозу, псориазу, псориазическим очагам поражения, дерматиту, контактному дерматиту, экземе,

вителиго, зуду, склеродермии, заживлению раны, рубцеванию, гипертрофическому рубцеванию, келоидным рубцам, болезни Кавасаки, розовым угрям, синдрому Шегрена-Ларссона или крапивнице. Более конкретно, термин относится к атопическому дерматиту, склеродермии, синдрому Шегрена-Ларссона, вителиго или крапивнице.

[0303] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от дерматологических заболеваний, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин дерматологические заболевания относится к атопическому дерматиту, буллезным заболеваниям, коллагенозу, псориазу, псориатическим очагам поражения, дерматиту, контактному дерматиту, экземе, вителиго, зуду, склеродермии, заживлению раны, рубцеванию, гипертрофическому рубцеванию, келоидным рубцам, болезни Кавасаки, розовым угрям, синдрому Шегрена-Ларссона или крапивнице. Более конкретно, термин относится к атопическому дерматиту, склеродермии, синдрому Шегрена-Ларссона, вителиго или крапивнице.

[0304] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения дерматологических заболеваний. В частности, термин дерматологические заболевания относится к атопическому дерматиту, буллезным заболеваниям, коллагенозу, псориазу, псориатическим очагам поражения, дерматиту, контактному дерматиту, экземе, вителиго, зуду, склеродермии, заживлению раны, рубцеванию, гипертрофическому рубцеванию, келоидным рубцам, болезни Кавасаки, розовым угрям, синдрому Шегрена-Ларссона или крапивнице. Более конкретно, термин относится к атопическому дерматиту, склеродермии, синдрому Шегрена-Ларссона, вителиго или крапивнице.

[0305] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для применения при профилактике и/или лечении заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом. В частности, термин заболевания, связанные с аномальным ангиогенезом, относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухоли, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, неоваскуляризации хороидеи, неоваскуляризации сетчатки глаза и диабетической ретинопатии. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу, гипертензии или диабетической ретинопатии.

[0306] В другом варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются соединения по изобретению или фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, для производства лекарственного препарата для профилактики и/или лечения заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом. В частности, термин

заболевания, связанные с аномальным ангиогенезом, относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухоли, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, неоваскуляризации хороидеи, неоваскуляризации сетчатки глаза и диабетической ретинопатии. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу, гипертензии или диабетической ретинопатии.

[0307] В дополнительных аспектах способа лечения, в настоящем изобретении предлагаются способы профилактики и/или лечения млекопитающего, страдающего от заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом, где способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или одной или более фармацевтических композиций, описанных в изобретении, для лечения или профилактики указанного состояния. В частности, термин заболевания, связанные с аномальным ангиогенезом, относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухоли, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, неоваскуляризации хороидеи, неоваскуляризации сетчатки глаза и диабетической ретинопатии. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу, гипертензии или диабетической ретинопатии.

[0308] В одном варианте осуществления, в настоящем изобретении предлагаются фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению и еще одно терапевтическое средство. В конкретном варианте осуществления, еще одно терапевтическое средство представляет собой средство для лечения заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом. В частности, термин заболевания, связанные с аномальным ангиогенезом, относится к атеросклерозу, гипертензии, росту опухоли, воспалению, ревматоидному артриту, влажной форме макулярной дегенерации, неоваскуляризации хороидеи, неоваскуляризации сетчатки глаза и диабетической ретинопатии. Более конкретно, термин относится к атеросклерозу, гипертензии или диабетической ретинопатии.

[0309] Уровни инъекционной дозы находятся в диапазоне от приблизительно 0,1 мг/кг/ч до, по меньшей мере, 10 мг/кг/ч, при этом введение проводят в течение от приблизительно 1 до приблизительно 120 часов и, в частности, от 24 до 96 часов. Может быть также предварительно введена однократная нагружающая доза от приблизительно 0,1 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг или более для достижения стабильных адекватных уровней лекарственного средства. Предполагается, что, что максимальная суммарная доза не должна превышать приблизительно 1 г/сутки для человека с массой тела от 40 до 80 кг.

[0310] Для профилактики и/или лечения длительных болезненных состояний, таких как дегенеративные состояния, схема лечения обычно реализуется в течение многих месяцев или лет, поэтому, с точки зрения удобства для пациента и переносимости проводимой терапии, предпочтительным является пероральное введение. При пероральном введении, типичными режимами дозирования являются от одной до четырех (1-4) регулярных доз в сутки, в частности, от одной до трех (1-3) регулярных доз в сутки, обычно, от одной до двух (1-2) регулярных доз в сутки, и чаще всего, одна (1) регулярная

доза в сутки. В качестве варианта, в случае перорального введения лекарственных препаратов длительного действия, типичными режимами дозирования являются один раз в две недели, один раз в неделю и один раз в сутки. В частности, режим дозирования может осуществляться каждые 1-14 дней, более конкретно, 1-10 дней, еще более конкретно, 1-7 дней, и еще более конкретно, 1-3 дня.

[0311] При использовании этих схем дозирования, каждая доза обеспечивает введение от приблизительно 1 до приблизительно 1000 мг соединения по изобретению, причем каждая конкретная доза обеспечивает введение от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг и, в частности, от приблизительно 30 до приблизительно 250 мг.

[0312] Дозы при трансдермальном введении обычно выбирают для достижения таких же или более низких уровней содержания лекарственного средства в крови, чем в случае инъекционного введения доз.

[0313] При применении для предотвращения возникновения болезненного состояния, соединение по изобретению должно быть введено пациенту с риском развития этого болезненного состояния, как правило, по рекомендации и под наблюдением врача, при описанных выше уровнях доз. Пациенты с риском развития конкретного болезненного состояния, как правило, включают пациентов, у которых присутствует это болезненное состояние в семейном анамнезе, или пациентов, у которых методами генетического тестирования или скрининга была выявлена особая предрасположенность к развитию этого болезненного состояния.

[0314] Соединение по изобретению может быть введено в качестве единственного активного средства или оно может быть введено в комбинации с другими терапевтическими средствами, включая и другие соединения по изобретению, которые проявляют такую же или подобную терапевтическую активность и которые являются безопасными и эффективными при таком комбинированном введении. В конкретном варианте осуществления, совместное введение двух (или более) лекарственных средств позволяет использовать значительно более низкие дозы каждого из них, тем самым уменьшая проявление наблюдаемых побочных эффектов.

[0315] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению или фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, вводят в качестве лекарственного препарата. В конкретном варианте осуществления, указанная фармацевтическая композиция дополнительно включает еще один активный ингредиент.

[0316] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики заболевания, связанного с воспалением, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, иммунорегулирующие средства, например, азатиоприн, кортикостероиды (например, преднизолон или дексаметазон), циклофосфамид, циклоспорин А, такролимус, мофетила микофенолат, муромонаб-CD3 (ОКТ3, например ортоколон[®]), ATG, аспирин, ацетаминофен, ибупрофен, напроксен и пироксикам.

[0317] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики артрита (например, ревматоидного артрита), при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (NSAIDS), стероиды, синтетические базисные препараты для лечения ревматоидного артрита (DMARDS) (например, но без ограничения, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, ауранофин, натрий ауротиомалат, пеницилламин, хлорохин, гидроксихлорохин, азатиоприн, тофацитиниб, барицитиниб, фостаматиниб и циклоспорин), и биологические DMARDS (например, но без ограничения, инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

[0318] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики пролиферативных нарушений, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, метотрексат, лейковорин, адриамицин, преднизон, блеомицин, циклофосфамид, 5-фторурацил, паклитаксел, доцетаксел, винкристин, винбластин, винорелбин, доксорубин, тамоксифен, торемифен, мегестрола ацетат, анастрозол, гозерелин, моноклональное антитело против HER2 (например герцептин[®]), капецитабин, ралоксифена гидрохлорид, ингибиторы EGFR (например ирессу[®], тарцеву[®], эрбитукс[®]), ингибиторы VEGF (например авастин[®]), ингибиторы протеасомы (например велкейд[®]), глибек[®] и ингибиторы hsp90 (например 17-AAG). Кроме того, соединение по изобретению, соответствующее формуле I, может быть введено в комбинации с другими терапиями, включающими, но этим не ограничивая, лучевую терапию или хирургическое вмешательство. В конкретном варианте осуществления, пролиферативное нарушение выбирают из рака, миелопролиферативного заболевания или лейкоза.

[0319] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аутоиммунных заболеваний, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, глюкокортикоиды, цитостатики (например, пуриновые аналоги), алкилирующие средства, (например, азотистые иприты (циклофосфамид), нитрозомочевины, раскрытое в изобретениях соединение платины, и другие), антиметаболиты (например, метотрексат, азатиоприн и меркаптопурин), цитотоксические антибиотики (например, дактиномицин, антрациклины, митомицин С, блеомицин и митрамицин), антитела (например, моноклональные антитела против CD20, против CD25 или против CD3 (ОТКЗ), атгам[®] и тимоглобулин[®]), циклоспорин, такролимус, рапамицин (сиролимус), интерфероны (например IFN- β), TNF-связывающие белки (например, инфликсимаб, этанерцепт или адалимумаб), микофенолат, финголимод и мириоцин.

[0320] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики отторжения при трансплантации, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, ингибиторы кальциневрина (например, циклоспорин или

такролимус (FK506)), ингибиторы mTOR (например, сиролимус, эверолимус), антипролиферативные средства (например, азатиоприн, микофеноловую кислоту), кортикостероиды (например, преднизолон, гидрокортизон), антитела (например, моноклональные антитела против рецептора IL-2R α , базиликсимаб, даклизумаб), поликлональные антитела против Т-клеток (например антитимоцитарный глобулин (ATG), антилимфоцитарный глобулин (ALG)).

[0321] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики астмы и/или ринита и/или COPD, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, агонисты бета2-адренорецептора (например, сальбутамол, левальбутерол, тербуталин и битолтерол), эпинефрин (ингалируемый или таблетки), антихолинергические средства (например, ипратропия бромид), глюкокортикоиды (пероральные или ингалируемые), β 2-агонисты пролонгированного действия (например, салметерол, формотерол, бамбутерол и пероральный альбутерол с пролонгированным высвобождением), комбинации ингалируемых стероидов и бронходилататоров пролонгированного действия (например, флутиказон/салметерол, будезонид/формотерол), антагонисты лейкотриеновых рецепторов и ингибиторы синтеза лейкотриенов (например, монтелукаст, зафирлукаст и зилейтон), ингибиторы высвобождения медиатора (например, хромогликат и кетотифен), биологические регуляторы IgE ответа (например, омализумаб), антигистаминные средства (например, цетиризин, циннаризин, фексофенадин) и вазоконстрикторные средства (например, оксиметазолин, ксилометазолин, нафазолин и трамазолин).

[0322] Кроме того, соединение по изобретению может быть введено в комбинации с неотложными терапиями для астмы и/или COPD, при этом такие терапии включают введение кислорода или гелиево-кислородной смеси, распыленного сальбутамола или тербуталина (необязательно в комбинации с антихолинергическим средством (например, ипратропием), системных стероидов (перорально или внутривенно, например, преднизона, преднизолона, метилпреднизолона, дексаметазона или гидрокортизона), внутривенно сальбутамола, неспецифических бета-агонистов, инъектируемых или ингалируемых (например, адреналина, изоэтарина, изопротеренола, метапротеренола), антихолинергических средств (внутривенно или ингаляционно, например, гликопирролата, атропина, ипратропия), метилксантинов (теофилина, аминофилина, бамифилина), ингаляционных анестетиков, которые обладают бронхорасширяющим действием (например, изофлурана, галотана, энфлурана), кетамина и внутривенно сульфата магния.

[0323] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики воспалительного заболевания кишечника (IBD), при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, глюкокортикоиды (например, преднизон, будезонид), синтетические модифицирующие течение болезни иммуномодулирующие

средства (например, метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин, месалазин, азатиоприн, 6-меркаптопурин и циклоспорин) и биологические модифицирующие течение болезни иммуномодулирующие средства (инфликсимаб, адалимумаб, ритуксимаб и абатацепт).

[0324] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики системной красной волчанки (SLE), при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, человеческие моноклональные антитела (белимумаб (бенлисту)), модифицирующие течение болезни противоревматические средства (DMARDs), такие как противомалярийные средства (например плаквенил, гидроксихлорохин), иммунодепрессанты (например, метотрексат и азатиоприн), циклофосфамид и микофеноловую кислоту, иммуносупрессорные средства и анальгетики, такие как нестероидные противовоспалительные средства, опиаты (например, декстропропоксифен и ко-кодамол), опиоиды (например, гидрокодон, оксикодон, MS Contin (пероральную форму сульфата морфина с контролируемым высвобождением) или метадон) и фентанил в форме трансдермального пластыря.

[0325] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики псориаза, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, средства для местного лечения, такие как омывающие жидкости, увлажняющие средства, лечебно-оздоровительные кремы и мази, содержащие деготь, дитранол (антралин), кортикостероиды, такие как дезоксиметазон (тописорт[®]), флуоцинонид, аналоги витамина D3 (например, кальципотриол), аргановое масло и ретиноиды (этретинат, ацитретин, тазаротен), препараты для системной терапии, такие как метотрексат, циклоспорин, ретиноиды, тиогуанин, гидроксимочевина, сульфасалазин, мофетила микофенолат, азатиоприн, такролимус, эфиры фумаровой кислоты или биологические препараты, такие как амевив[®], энбрел[®], хумира[®], ремикейд[®], раптивва[®] и устекинумаб (блокатор IL-12 и IL-23). Кроме того, соединение по изобретению может быть введено в комбинации с другими терапиями, включающими, но этим не ограничивая, фототерапию или фотохимиотерапию (например, псорален и фототерапию ультрафиолетом А (PUVA)).

[0326] В одном варианте осуществления, соединение по изобретению вводят совместно с еще одним терапевтическим средством для лечения и/или профилактики аллергической реакции, при этом конкретные лекарственные средства включают, но этим не ограничивая, антигистаминные средства (например, цетиризин, дифенгидрамин, фексофенадин, левоцетиризин), глюкокортикоиды (например, преднизон, бетаметазон, беклометазон, дексаметазон), адреналин, теофилин или антилейкотриены (например, монтелукаст или зафирлукаст), антихолинергические средства и противоотечные средства.

[0327] Для специалиста в данной области является очевидным, что совместное введение подразумевает использование любых методов доставки двух или более

терапевтических средств пациенту в рамках одного и того же режима лечения. Несмотря на то, что два или более лекарственных средств могут быть введены одновременно в одной лекарственной форме, то есть в виде одной фармацевтической композиции, тем не менее, это не является необходимым условием. Лекарственные средства могут быть введены в разных лекарственных формах и в разные моменты времени.

МЕТОДЫ СИНТЕЗА СОЕДИНЕНИЙ

Общая информация

[0328] Соединение по изобретению может быть получено из легко доступных исходных материалов путем использования описанных далее общих методов и методик. Следует иметь в виду, что в случае, когда указаны типичные или предпочтительные условия проведения процесса (то есть температуры и время проведения реакции, молярные отношения реагентов, растворители, давление и другие подобные параметры), могут быть также использованы и другие условия проведения процесса, если не указано иное. Оптимальные условия проведения реакции могут изменяться в зависимости от конкретно используемых реагентов или растворителя, и эти условия могут быть определены специалистом в данной области путем использования общепринятых методов оптимизации.

[0329] Кроме того, для специалистов в данной области является очевидным, что для предотвращения протекания нежелательных реакций с участием конкретных функциональных групп, может быть необходимо использование традиционных защитных групп. Выбор подходящей защитной группы для защиты конкретной функциональной группы, а также подходящие условия для установления защиты и удаления защиты, хорошо известны в данной области (Wuts & Greene 2006).

[0330] Далее подробно представлены методы получения описанных выше соединений по изобретению и сравнительные примеры. Соединение по изобретению может быть синтезировано специалистом в области органического синтеза из известных или производимых промышленностью исходных материалов и реагентов.

[0331] Все реагенты имеют чистоту квалификации "техническая" и используются непосредственно после получения без дополнительной очистки, если не указано иное. Для проведения реакций в инертной атмосфере используют выпускаемые промышленностью безводные растворители. Во всех других случаях используют растворители квалификации "чистые для анализа", если не указано иное. Колоночную хроматографию проводят на силикагеле 60 (35-70 мкм) или с использованием картриджей для флэш-хроматографии Biotage[®] SNAP KP-NH, Biotage[®] SNAP Ultra или Interchim[®] PuriFlash[®] Si HC. Тонкослойную хроматографию проводят с использованием пластинок с предварительно нанесенным силикагелем F-254 (толщина 0,25 мм). Для разделения фаз используют фазовые сепараторы Biotage[®] ISOLUTE[®] (например, № по каталогу 120-1907-E). ¹H ЯМР спектры регистрируют на ЯМР спектрометре Bruker DPX 400 (400 МГц) или на ЯМР спектрометре Bruker Avance 300 (300 МГц). Химические сдвиги (δ) на ¹H ЯМР спектрах представлены в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (δ 0,00) или

соответствующего пика остаточного растворителя, то есть CHCl_3 (δ 7,27), используемых в качестве внутреннего стандарта. Мультиплеты приведены в форме синглета (с), дуплета (д), триплета (т), квартета (кв), квинтета (квин), мультиплета (м) и уширенного пика (br). Спектры масс-спектрометрии с электрораспылением получают на системе сверхэффективной жидкостной хроматографии Waters Acquity H-Class UPLC, соединенной с УФ детектором с фотодиодной матрицей и с масс-спектрометром Waters SQD или SQD2. Используемые колонки: Waters Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм, внутренний диаметр 2,1 мм $\times$ длина 30/50 мм; Waters Acquity UPLC CSH C18 1,7 мкм, внутренний диаметр 2,1 мм ID $\times$ длина 50/100 мм; Waters Acquity UPLC CSH PhenylHexil 1,7 мкм, внутренний диаметр $\times$ длина 100 мм; Waters Acquity UPLC HSS PFP 1,8 мкм, внутренний диаметр $\times$ длина 100 мм. В методах используются градиенты ACN/ H_2O с содержанием либо 0,1% муравьиной кислоты в обоих подвижных фазах, либо 0,05% NH_3 в обоих подвижных фазах, либо 10 мМ NH_4HCO_3 в H_2O (с корректировкой до pH 10 с помощью аммиака). Препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (HPLC) проводят на системе Waters AutoОчистка с детекцией с использованием УФ и масс-спектропии, применяя колонки Waters XBRIDGE BEH C18 OBD внутренний диаметр 30 мм ID $\times$ длина 100/150 мм и градиенты ACN/ H_2O с содержанием либо 0,1% муравьиной кислоты в обоих подвижных фазах, либо 0,1% диэтиламина в обоих подвижных фазах, 0,1% муравьиной кислоты в H_2O , или 10 мМ NH_4HCO_3 в H_2O (с корректировкой до pH 10 с помощью аммиака). Нагрев с помощью микроволнового излучения проводят на установке Biotage[®] Initiator.

Таблица I. Список условных сокращенных обозначений, используемых в экспериментальной части.

Сокращение	Определение
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
ANOVA	дисперсионный анализ
aq.	водный
ATP	аденозин 5'-трифосфат
b.i.d.	два раза в сутки
Boc	третбутилокси-карбонил
B ₂ pin ₂	4,4,5,5-тетра-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан
уш.с	уширенный синглет
расч.	рассчитанный
д	дуплет
DAST	диэтиламиносеры трифторид
DCM	дихлорметан
дд	двойной дублет
DIAD	диизопропил азодикарбоксилат
DIPEA	N,N-диизопропил-этиламин
DMAC	диметилацетамид
DMF	N,N-диметил-формамид
DMSO	диметилсульфоксид
dppf	1,1'-бис(дифенил-фосфино) ферроцен
dppp	1,3-бис(дифенил-фосфино) пропан
dtbpy	4,4'-дитретбутил-2,2'-дипиридил
Et ₃ N	триэтиламин

Сокращение	Определение
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
экв	эквивалент
ч	час
HATU	1-[бис(диметил-амино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксида гексафтор-фосфат (CAS# 148893-10-1)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
i.n.	интраназально
i.p.	интраперитонеально
i-PrOH	изопропанол
[Ir(OCH ₃)-(COD)] ₂	димер (1,5-цикло-октадиен) (метокси) иридия (I) (CAS# 12148-71-9)
(Ir[dF(CF ₃)-ppy] ₂ -(dtbpy))PF ₆	4,4'-бис(1,1-диметилэтил)-2,2'-бипиридин-N1,N1'-бис[3,5-ди-фтор-2-[5-(трифторметил)-2-пиридинил-N]-фенил-С]-иридия (III) гексафторфосфат (CAS# 870987-63-6)
i.v.	внутривенно
KHMDS	гексаметил-дисилазан калия
KOAc	ацетат калия

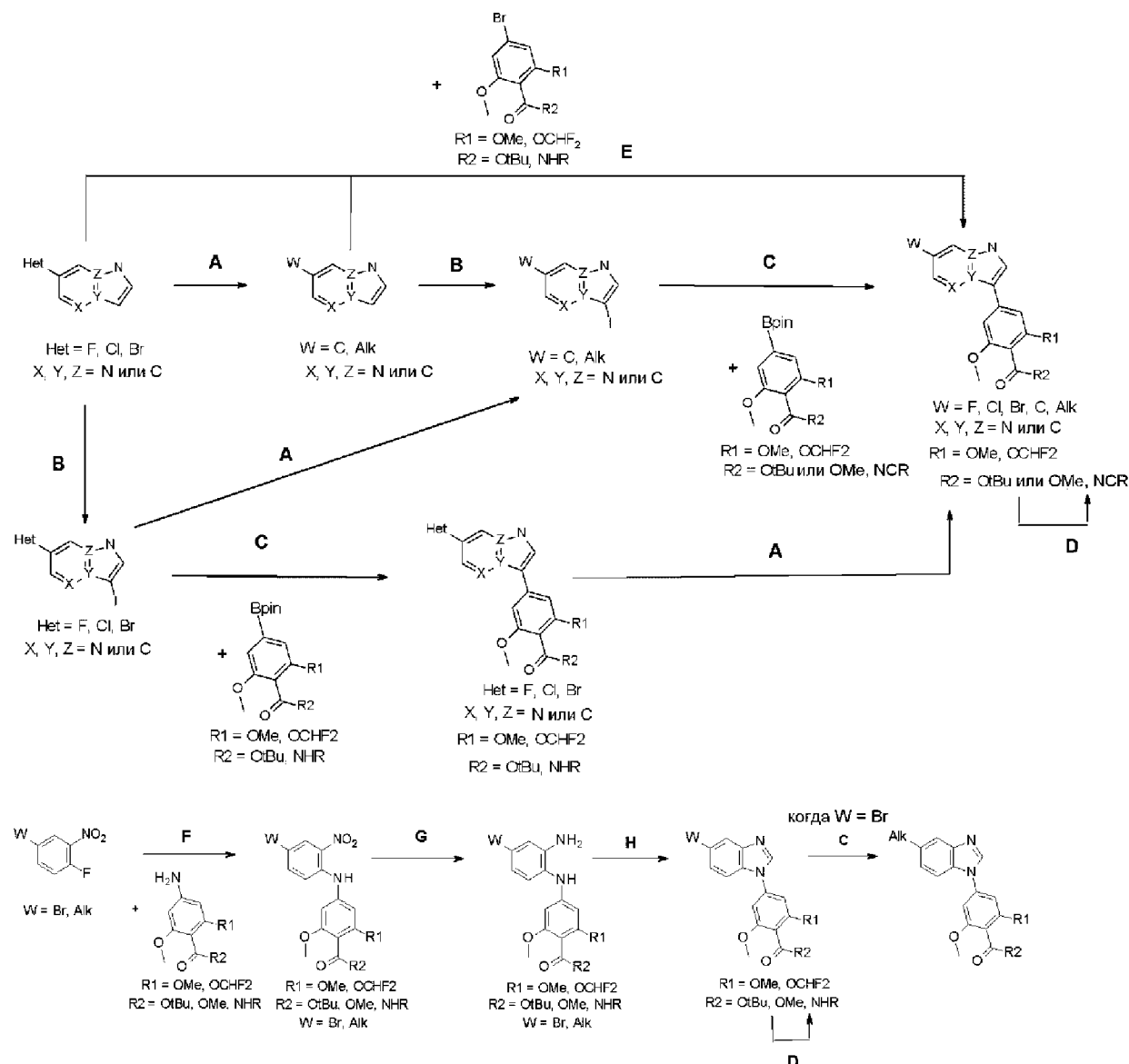
Сокращение	Определение
LCMS	жидкостная хроматомаcс-спектрометрия
LDA	диизопропиламид лития
LiHMDS	гексаметил-дисилазан лития
m	мультиплет
MeOH	метанол
MeONa	Метоксид натрия
мг	миллиграмм
мин	минута
мл	миллилитр
ммоль	миллимоль
MorDalphos	ди(1-адамантил)-2-морфолинофенил-фосфин (CAS# 1237588-12-3)
MS	масс-спектрометрия
MTBE	метилтретбутиловый эфир
MW	молекулярная масса
MW (рассчитанная)	рассчитанная молекулярная масса
MW (наблюдаемая)	наблюдаемая молекулярная масса
NA	нет данных
NaBH ₃ CN	цианоборгидрид натрия
n-BuOH	бутан-1-ол
NiCl ₂ .glyme	комплекс хлорида никеля(II) с диметилловым эфиром этиленгликоля (CAS# 29046-78-4)

Сокращение	Определение
NMP	N-метил-2-пирролидон
obsd	наблюдаемая
Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM	комплекс 1,1'-бис-(дифенил-фосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (CAS# 95464-05-4)
Pd(PPh ₃) ₄	тетракис(трифенил-фосфин) палладий(0)
PIFA	[бис(трифтор-ацетокси)йод]-бензол (CAS# 2712-78-9)
p.o.	перорально
ppm	частей на миллион
кв	квартет
q.d.	один раз в сутки
RT	Комнатная температура
c	синглет
насыщ.	насыщенный
sc	подкожно
SEM	стандартная ошибка среднего значения
SM	исходный материал
t	триплет
t-BuOK	третбутоксид калия
тд	триплет дуплетов
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
тт	триплет триплетов

СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ ПО ИЗОБРЕТЕНИЮ

Пример 1. Общие методы синтеза

1.1. Обзор методов синтеза



Общие методы А. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения

Метод А1. Алкилирование

Метод А2. Катализируемая палладием реакция декарбоксилирующего сочетания

Метод А3. Сочетание Негиши

Метод А4. Катализируемая никелем реакция сочетание

Метод А5. Присоединение к кетопроизводному

Метод А6. Фотохимическая реакция

Метод А7. Функционализация галогенированного пиридина путем металлирования

Метод А8. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения реакции сочетания Сузуки/разложения

Общий метод В. Йодирование гетероарильного соединения

Общий метод С. Реакция сочетания Сузуки гетероарильных соединений

Общие методы D. Синтез амидов из сложных эфиров

Метод D1. Гидролиз третбутилового эфира с последующей реакцией сочетания с пептидом

Метод D2. Омыление метилового эфира с последующей реакцией сочетания с пептидом

Общий метод E. C-H активация гетероарильных соединений

Общие методы F. Реакция S_NAr ди- или тризамещенного анилина на галогеннитропроизводных фенила или пиридина

Метод F1. Реакция S_NAr дизамещенных аминобензоатов на галогеннитропроизводных фенила с LiHMDS

Метод F2. Реакция S_NAr дизамещенных аминобензамидов или бензоатов на галогеннитропроизводных фенила с NaNH

Общий метод G. Восстановление нитрогруппы

Метод G1. Восстановление нитрогруппы с помощью $SnCl_2$, $2H_2O/SnCl_2$

Метод G2. Восстановление нитрогруппы с помощью $Zn/AcOH$

Общий метод H. Циклизация в бензимидазол

Общие методы I. O-алкилирование/N-алкилирование

Метод I1. O-алкилирование

Метод I2. N-алкилирование

Общий метод J. N-ацилирование

Общие методы K. Восстановительное аминирование

Метод K1. Функционализация амина путем восстановительного аминирования

Метод K2. Функционализация кетона путем восстановительного аминирования

Метод K3. Функционализация альдегида путем восстановительного аминирования

Общий метод L. Восстановление олефинов

Общие методы M. Удаление защитной группы с амина

Метод M1. Удаление защитной группы с амина с использованием TFA

Метод M2. Удаление защитной группы с амина с использованием HCl

Общие методы N. Синтез спирта

Метод N1. Восстановление кетона или эфира

Метод N2. Присоединение магнийсодержащего реагента к кетону

Метод N3. Последовательность реакций эпексидирования/ раскрытия эпексидного цикла

Общий метод O. Циклизация аминопиридина в имидазопиридин

Общие методы P. Синтез боронатов

Метод P1. Боририрование бромидов

Метод P2. Боририрование путем C-H активации

Общий метод Q. Замещение фтора с помощью алкоксида в тризамещенном бензамиде или бензоате

Общий метод R. Дифторметилирование производного фенола

Общий метод S. Нитрование галогенированных бензилцианидов

Общий метод Т. Фторирование спирта

Общий метод U. Окисление спирта в альдегид

Общий метод V. Синтез амина путем перегруппировки Гофмана

Общий метод W. Синтез карбоксилатных солей калия

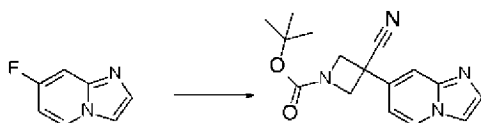
1.2. Общие методы

1.2.1. Метод A1. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем алкилирования

[0332] К дегазированному раствору 7-фторимидазо[1,2-а]-пиридина (CAS# 1260903-17-0; 1 экв) и алкилнитрила (1-1,5 экв) в осушенном THF или толуоле в инертной атмосфере при -78°C или 0°C добавляют по каплям LiHMDS (1М в THF, CAS# 4039-32-1; 1,3-1,45 экв) или KHMDS (0,5 М в THF, CAS# 40949-94-8; 1,3-1,45 экв). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3-18 часов, гасят водой и концентрируют досуха. Остаток растирают в пентане; твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc, затем экстрагируют с использованием n-BuOH или не экстрагируют. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 96



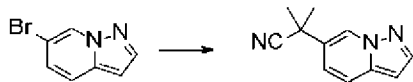
[0333] К дегазированному раствору 7-фторимидазо[1,2-а]-пиридина (150 мг, 1,10 ммоль, 1 экв) и 1-вос-3-цианоазетидина (CAS# 142253-54-1; 301 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв) в осушенном толуоле (3 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляют по каплям KHMDS (0,5 М в THF, 2,9 мл, 1,43 ммоль, 1,3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем при 60°C в течение 3 часов, гасят водой и солевым раствором, и экстрагируют с помощью EtOAc, затем с помощью n-BuOH. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.2. Метод A2. Катализируемая палладием реакция декарбоксилирующего сочетания

[0334] К раствору гетероарилгалогенида (1 экв) в 1,3,5-триметилбензоле в инертной атмосфере добавляют соответствующую калиевую соль карбоновой кислоты (2 экв), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (CAS# 161265-03-8; 0,06 экв) и димер хлорида аллилпалладия (CAS# 12012-95-2; 0,02 экв) или, в качестве варианта, Xantphos Pd G4 (CAS# 1621274-19-8; 0,05 экв). Реакционную смесь перемешивают при 140°C в течение 30 минут - 6 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют на

Dicalite™, споласкивают с помощью EtOAc и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле. В качестве варианта, реакционную смесь непосредственно концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 171



[0335] В круглодонной колбе в атмосфере N₂, к раствору 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридина (CAS# 1264193-11-4; 10 г, 50 ммоль, 1 экв) в 1,3,5-триметилбензоле (74 мл) добавляют калиевую соль 2-циано-2-метилпропановой кислоты Int 170 (15 г, 99 ммоль, 2 экв), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (1,8 г, 3,0 ммоль, 0,06 экв) и димер хлорида аллилпалладия (370 мг, 0,99 ммоль, 0,02 экв). Реакционную смесь перемешивают при 140°C в течение 30 минут, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют на Dicalite™, споласкивают с помощью EtOAc и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.3. Метод А3. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения реакции сочетания Негиши

[0336] В герметизированную колбу в атмосфере N₂ вводят галогенированное гетероарильное соединение (1 экв) и DMAC или THF. Полученный раствор дегазируют, затем добавляют катализатор Pd-PEPPSI™-IPent (CAS# 1158652-41-5; 0,1 экв) или, в качестве варианта, йодид меди (CAS# 7681-65-4; 0,1 экв) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4; 0,05 экв). Полученный раствор дегазируют, затем вводят раствор галогенида алкилцинка (0,94 to 3 экв). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 2-18 часов, затем фильтруют на Clarcel® и концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc, перемешивают в течение 1 часа, фильтруют на Clarcel® и гасят насыщенным водным раствором NH₄Cl. Раствор перемешивают в течение 30 минут, затем добавляют 2N NaOH раствор и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают 10% водным раствором Na₂S₂O₃, соевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 127



[0337] В герметизированной колбе находятся 7-хлоримидазо-[1,2-а]пиридин (100 мг, 0,65 ммоль, 1 экв) и THF (0,5 мл). Полученный раствор дегазируют, затем добавляют катализатор Pd-PEPPSI™-IPent (CAS# 1158652-41-5; 52 мг, 0,065 ммоль, 0,1 экв). Полученный раствор дегазируют, затем вводят раствор бромциклобутила цинка (0,5 М в THF, CAS# 1019205-65-2; 4 мл, 1,96 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь нагревают до 80°C в течение 18 часов, затем фильтруют на Clarcel® и концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого соединения.

1.2.4. Метод A4. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения катализируемой никелем реакции сочетания

[0338] В герметизированную колбу в атмосфере N₂ вводят дегазированный DMAc, галогенированное гетероарильное соединение (1 экв), алкилбромид (1,5-2 экв), NiCl₂·глим (CAS# 29046-78-4; 0,05 to 0,1 экв), Int 230 (0,05 to 0,1 экв), йодид натрия (CAS# 7681-82-5; 0,25 экв), порошок цинка (CAS# 7440-66-6; 2 экв) и TFA (CAS# 76-05-1; 0,1 экв). Полученный раствор нагревают до 60°C в течение 1-18 часов, затем фильтруют на Clarcel®, промывают с помощью EtOAc и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь фильтруют на Clarcel®. Фильтрат гасят водой или 5% водным раствором аммиака, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 142



[0339] В герметизированную колбу в атмосфере N₂ вводят дегазированный DMAc, 7-бромимидазо[1,2-а]пиридин (CAS# 808744-34-5; 300 мг, 1,52 ммоль, 1 экв), 3-бромоксетан (CAS# 39264-79-3; 253 мкл, 3,05 ммоль, 2 экв), NiCl₂·глим (34 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв), лиганд Int 230 (36 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв), йодид натрия (57 мг, 0,38 ммоль, 0,25 экв), порошок цинка (199 мг, 3,05 ммоль, 2 экв) и TFA (12 мкл, 0,15 ммоль, 0,1 экв). Полученный раствор нагревают до 60°C в течение 1 часа, затем фильтруют на Clarcel® и промывают с помощью EtOAc. Фильтрат гасят 5% водным раствором аммиака, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

1.2.5. Метод A5. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем присоединения к кетопроизводному

[0340] К раствору 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (CAS# 808744-34-5; 1 экв) в осушенном THF в инертной атмосфере при 0°C добавляют раствор $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1,3 М в THF, CAS# 745038-86-2; 3 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры, перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5-2 часов, затем охлаждают до 0°C, затем добавляют по каплям соответствующий кетон или амид Вайнреба (4-6 экв) в растворе в THF. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4-48 часов, затем гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Раствор гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 141

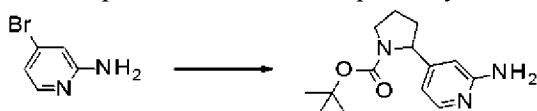


[0341] К раствору 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (1 г, 5,07 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (3 мл) в атмосфере N_2 при 0°C добавляют раствор $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ (1,3 М в THF, 11,7 мл, 15,2 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем охлаждают до 0°C, затем добавляют по каплям циклобутанон (CAS# 1191-95-3; 1,9 мл, 25,4 ммоль, 5 экв) в растворе в THF (10 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого соединения.

1.2.6. Метод А6. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения фотохимической реакции

[0342] В герметизированную колбу, содержащую раствор 2-амино-4-бромпиридина (CAS# 84249-14-9; 1 экв), соответствующую карбоновую кислоту (2 экв) и Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 2 экв) в осушенном DMF добавляют $\text{NiCl}_2 \cdot \text{глим}$ (CAS# 29046-78-4; 0,2 экв), dtbpy (CAS# 72914-19-3; 0,15 экв) и $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (CAS# 870987-63-6; 0,01 экв). Полученную смесь дегазируют в течение 15 минут, затем колбу герметизируют и подвергают воздействию излучения мощностью 34 ватта в течение 48-72 часов. Реакционную смесь затем концентрируют досуха, остаток разбавляют 2N раствором NaOH или насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 150

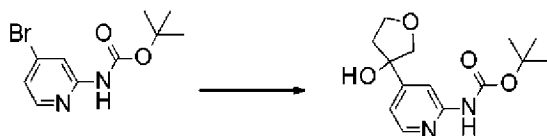


[0343] В герметизированную колбу, содержащую раствор 2-амино-4-бромпиридина (138 мг, 0,80 ммоль, 1 экв), N-(третбутоксикарбонил)-L-пролина (CAS# 15761-39-4; 345 мг, 1,6 ммоль, 2 экв) и Cs_2CO_3 (521 мг, 1,6 ммоль, 2 экв) в осушенном DMF (1 мл), добавляют $\text{NiCl}_2 \cdot \text{глим}$ (35 мг, 0,16 ммоль, 0,2 экв), dtbpy (32 мг, 0,12 ммоль, 0,15 экв) и $(\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbpy}))\text{PF}_6$ (9 мг, 0,008 ммоль, 0,01 экв). Полученную смесь дегазируют в течение 15 минут, затем колбу герметизируют и подвергают воздействию излучения мощностью 34 ватта в течение 48 часов. Реакционную смесь затем концентрируют досуха, остаток разбавляют 2N раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-0/100) с получением требуемого соединения.

1.2.7. Метод A7. Функционализация галогенированного пиридина путем проведения реакции металлирования

[0344] К раствору бромпроизводному пиридина (1 экв) в осушенном THF в инертной атмосфере при -78°C добавляют раствор метиллития (1,6 М в Et_2O , CAS# 917-54-4; 1,2 экв). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 15 минут, затем добавляют раствор nBuLi (2,5 М в гексане, CAS# 109-72-8; 1,2 экв). В качестве варианта, добавляют только nBuLi. После перемешивания при -78°C в течение 15 минут, вводят раствор соответствующего кетона (1,2-3 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры в течение 10 минут, затем гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 178



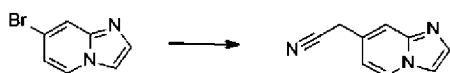
[0345] К раствору 2-(Вос-амино)-4-бромпиридина (CAS# 207799-10-8; 400 мг, 1,46 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (4,5 мл) в инертной атмосфере при -78°C добавляют метиллитий (1,6 М в Et_2O , 1,1 мл, 1,76 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 15 минут, затем добавляют раствор nBuLi (2,5 М в гексане, 0,7 мл, 1,76 ммоль, 1,2 экв). После перемешивания при -78°C в течение 15 минут, вводят раствор 4,5-дигидро-3(2H)-фуранона (CAS# 22929-52-8; 378 мг, 4,39 ммоль, 3 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры в течение 10 минут, затем гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на

силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.8. Метод А8. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения реакции сочетания Сузуки/разложения

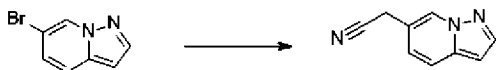
[0346] К раствору 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (CAS# 808744-34-5; 1 экв) в DMSO и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (CAS# 928664-98-6; 1,1 экв) в атмосфере N₂ добавляют воду и фторид калия (CAS# 7789-23-3; 3 экв). Полученный раствор дегазируют, и добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4; 0,10 экв). Смесью перемешивают при 90-135°C в течение 3-18 часов. Реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре и фильтруют через DicaliteTM. Фильтрат разбавляют солевым раствором и водой, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ или Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 62



[0347] К раствору 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (1,3 г, 6,6 ммоль, 1 экв) в DMSO (47 мл) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазола (1,4 г, 7,3 ммоль, 1,1 экв) в атмосфере N₂ добавляют воду (20 мл) и фторид калия (1,15 г, 19,8 ммоль, 3 экв). Полученный раствор дегазируют, и добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (483 мг, 0,66 ммоль, 0,10 экв). Смесью перемешивают при 130°C в течение 3,5 часов, затем при 90°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждают при комнатной температуре и фильтруют через DicaliteTM. Фильтрат разбавляют солевым раствором и водой, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого промежуточного соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 207



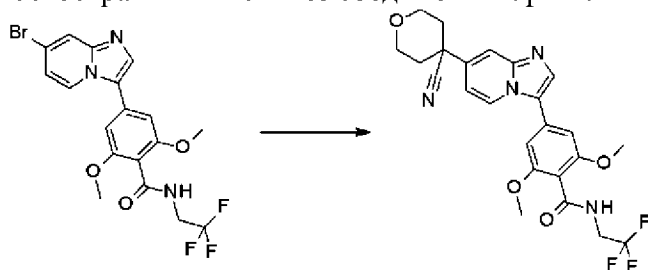
[0348] К раствору 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридина (600 мг, 3,0 ммоль, 1 экв) в DMSO (21 мл) в атмосфере N₂ добавляют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоксазол (650 мг, 3,3 ммоль, 1,1 экв), воду (9 мл) и фторид калия (530 мг, 9,1 ммоль, 3 экв). Полученный раствор дегазируют, и добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (230 мг, 0,30 ммоль, 0,10 экв). Смесью перемешивают при 135°C в течение 18 часов, затем охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через DicaliteTM. Фильтрат разбавляют солевым раствором, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на

силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.9. Метод А9. Функционализация галогенированного гетероарильного соединения путем проведения реакции сочетания с литийорганическим производным

[0349] В круглодонную колбу, предварительно дегазированную с помощью N_2 , содержащую BINAP (CAS# 98327-87-8; 0,15 экв) и Pd_2dba_3 (CAS# 51364-51-3; 0,075 экв), добавляют дегазированный THF (0,24 мл). Полученную суспензию перемешивают в атмосфере N_2 в течение 20 минут. В отдельной колбе, разбавляют бромид (1,0 экв) и карбонитрил (2-3 экв) с помощью циклопентилметилового эфира. Полученный раствор дегазируют путем барботирования N_2 через раствор в течение 10 минут. Затем к раствору реагентов добавляют с помощью шприца заранее приготовленную суспензию катализатора, и добавляют по каплям LiHMDS (1M раствор в THF, 2-3 экв) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до $80^\circ C$ в течение 3 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают либо флэш-хроматографией на силикагеле, либо препаративной HPLC, затем перекристаллизовывают в горячем ACN, фильтруют, промывают с помощью ACN и Et_2O , и сушат с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 107



[0350] В круглодонную колбу, предварительно дегазированную с помощью N_2 , содержащую BINAP (CAS# 98327-87-8; 10 мг, 0,016 ммоль, 0,15 экв) и Pd_2dba_3 (CAS# 51364-51-3; 7,4 мг, 0,008 ммоль, 0,075 экв), добавляют дегазированный THF (0,24 мл). Полученную суспензию перемешивают в атмосфере N_2 в течение 20 минут. В отдельной колбе разбавляют бромид Int 36 (50 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв) и тетрагидропиран-4-карбонитрил (CAS# 4295-99-2; 36 мг, 0,33 ммоль, 3 экв) с помощью циклопентилметилового эфира (0,63 мл). Раствор дегазируют путем барботирования N_2 через раствор в течение 10 минут. Затем добавляют в раствор реагентов с помощью шприца заранее приготовленную суспензию катализатора. К полученной смеси добавляют по каплям LiHMDS (1M раствор в THF, 0,33 мл, 0,33 ммоль, 3 экв) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до $80^\circ C$ в течение 3 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc.

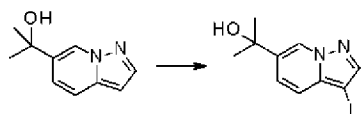
Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают препаративной HPLC, затем перекристаллизовывают в горячем ACN, фильтруют, промывают с помощью ACN и Et_2O и сушат с получением требуемого соединения.

1.2.10. Метод В. Йодирование гетероарильного соединения

[0351] К раствору гетероарильного соединения (1 экв) в ACN или DMF в атмосфере N_2 вводят N-йодсукцинимид (CAS# 516-12-1; 1,1-1,2 экв). Полученный раствор перемешивают либо при комнатной температуре в течение 18 часов, либо при 60°C в течение 1-18 часов до полного завершения реакции. Реакционную смесь гасят 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют с помощью EtOAc или DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток непосредственно используют на следующей стадии без дополнительной очистки или очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

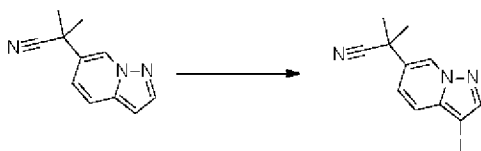
Альтернативный метод выделения продукта реакции. В случае проведения реакции в DMF, реакционную смесь гасят водой, образовавшийся осадок фильтруют и сушат под вакуумом с получением требуемого йодгетероарильного соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 190



[0352] К раствору Int 191 (80 мг, 0,45 ммоль, 1 экв) в ACN (2,3 мл) в атмосфере N_2 добавляют N-йодсукцинимид (118 мг, 0,50 ммоль, 1,1 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят 10% водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток непосредственно используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 169



[0353] К раствору Int 171 (5,0 г, 27,0 ммоль, 1 экв) в DMF (50 мл) в атмосфере N_2 добавляют N-йодсукцинимид (7,3 г, 32,4 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят водой (150 мл), образовавшийся осадок фильтруют и сушат под вакуумом с получением требуемого йодгетероарильного соединения.

1.2.11. Метод С. Реакция сочетания Сузуки гетероарильного соединения

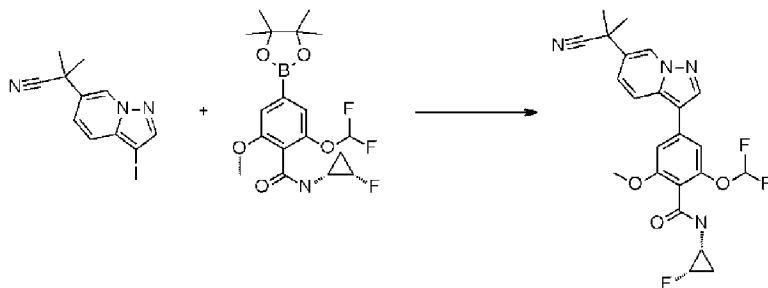
[0354] В реактор высокого давления или открытую круглодонную колбу, снабженную холодильником, загружают гетероарилбромидное или йодидное производное (1 экв), бороновую кислоту или пинаколовый эфир бороновой кислоты (1,2-1,5 экв), основание (Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , или KF , 1,3-3 экв) и смесь растворителей диоксан/вода: 4/1 или 3/1 или смесь растворителей DMF/вода: 4/1. Смесь либо нагревают до 100°C , дегазируют с помощью N_2 , затем добавляют Pd катализатор ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ CAS# 14221-01-3; аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ CAS# 95464-05-4; или Xphos Pd G3 CAS# 1445085-55-1; 0,07-0,2 экв), либо дегазируют с помощью N_2 или Ar при комнатной температуре, затем добавляют Pd катализатор. Смесь перемешивают при $90-100^\circ\text{C}$ в течение 5 минут - 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом или не концентрируют, и разбавляют в EtOAc или DCM и водой или насыщенным раствором NaHCO_3 . Полученную смесь фильтруют через песок или DicaliteTM или не фильтруют. Смесь затем экстрагируют с помощью EtOAc или DCM. Объединенные органические слои необязательно промывают соевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, и затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь фильтруют через целит или DicaliteTM, промывают с помощью EtOAc и концентрируют под вакуумом. Остаток либо непосредственно очищают флэш-хроматографией, либо разбавляют водой и EtOAc или DCM. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, и затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, затем экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают водой, пропускают через фазовый сепаратор, и затем концентрируют под вакуумом. Остаток помещают в горячий ACN или DCM, нерастворимое вещество фильтруют с получением требуемого соединения.

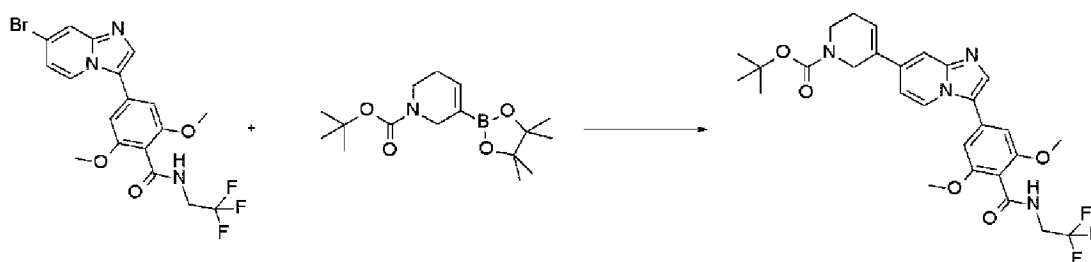
Альтернативный метод выделения продукта реакции 3. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, затем разбавляют в DMSO и очищают препаративной HPLC.

Иллюстративный синтез соединения Cpд 219



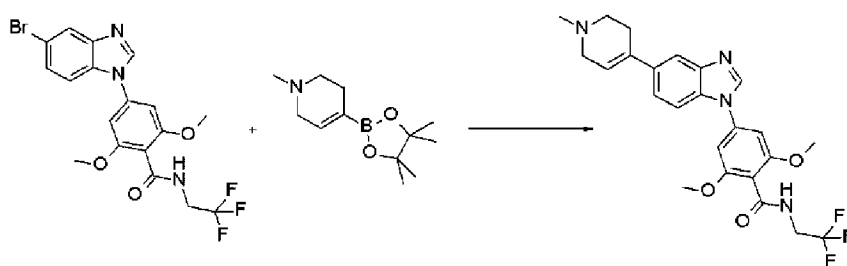
[0355] В круглодонную колбу в атмосфере N_2 , содержащую раствор 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропаннитрил Int 169 (10 г, 32,1 ммоль, 1 экв) в дегазированной смеси 4/1 1,4-диоксана (178 мл) и воды (52 мл), добавляют Int 8 (14,2 г, 35,4 ммоль, 1,1 экв), Cs_2CO_3 (32 г, 96 ммоль, 3 экв) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2,8 г, 3,2 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при $90^\circ C$ в течение 30 минут, затем гасят насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагируют с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют через целит и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-30/70) с получением Crd 219.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 59



[0356] К раствору бромида Int 36 (75 мг, 0,16 ммоль, 1 экв), бороната (CAS# 885693-20-9; 43 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв), Cs_2CO_3 (156 мг, 0,48 ммоль, 3 экв) в смеси диоксан/вода 4/1 (2 мл) добавляют $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (104 мг, 0,32 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивают при $90^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют в DCM и воде. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, и затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/EtOAc 90/10-20/80) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 60



[0357] К перемешиваемому раствору бромида Int 33 (75 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) и соответствующего бороната (CAS# 454482-11-2; 43 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв) в дегазированном диоксане (2 мл) добавляют Cs_2CO_3 (104 мг, 0,32 ммоль, 2 экв) в H_2O (0,5 мл). Смесь дегазируют с помощью аргона в течение 10 минут и добавляют $Pd(PPh_3)_4$ (19 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при $90^\circ C$ в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют в DCM и воде. Объединенные органические слои сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют, и затем

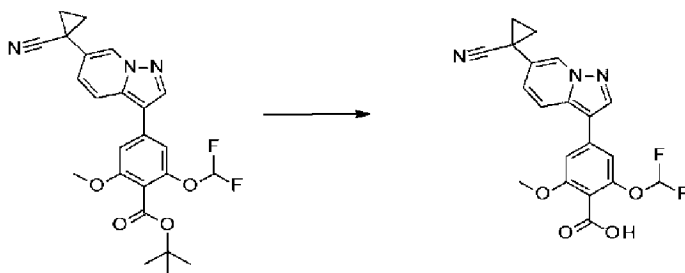
концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10) с получением требуемого соединения.

1.2.12. Метод D1. Синтез амидного соединения из промежуточного соединения третбутилового эфира (последовательность: D1i, затем D1ii или D1iii)

1.2.12.1. D1i. Гидролиз третбутилового эфира

[0358] Раствор третбутилового эфира (1 экв) в смеси DCM/TFA (4/1-9/1) перемешивают при комнатной температуре в течение 4-18 часов. Реакционную смесь затем разбавляют толуолом и концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 204



[0359] Раствор третбутил 4-[6-(1-цианоциклопропил)пиразоло-[1,5-a]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензоата Int 203 (115 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в смеси 8/2 DCM/TFA (1,6 мл/0,4 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Реакционную смесь концентрируют, растирают с толуолом и концентрируют при пониженном давлении с получением требуемого промежуточного соединения кислоты.

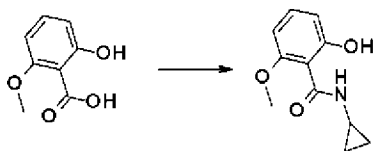
1.2.12.2. D1ii. Сочетания с пептидом

[0360] В колбу загружают производное карбоновой кислоты (1 экв), безводный DMF или DMSO или DCM, HATU (1,2-2 экв), DIPEA (3-10 экв). Смесь перемешивают в течение 5-15 минут при комнатной температуре, затем добавляют амин или гидрохлорид или сульфонат амина (1,1-4,8 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1-72 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, затем разбавляют водой или насыщенным раствором NaHCO_3 или NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором или не промывают, сушат над безводным Na_2SO_4 или MgSO_4 и фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной HPLC.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Смесь концентрируют под вакуумом, очищают флэш-хроматографией на силикагеле или на картридже C18 Biotage® с обращенной фазой с получением требуемого амидного производного.

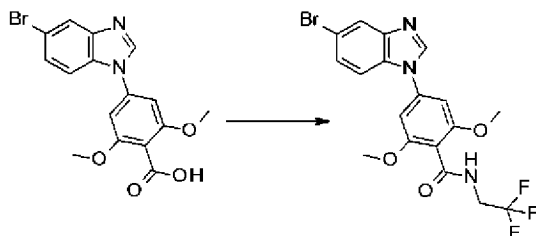
Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. В случае проведения реакции в DMSO, реакционную смесь непосредственно очищают препаративной HPLC.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 5



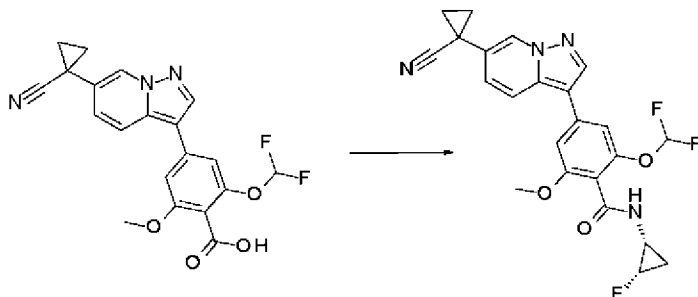
[0361] 6-Метоксисалициловую кислоту (CAS# 3147-64-6; 10 г, 0,06 ммоль, 1 экв) растворяют в DMF (50 мл), добавляют HATU (33,93 г, 0,09 ммоль, 1,5 экв), затем через 15 минут добавляют циклопропиламин (CAS# 765-30-0; 10,18 г, 0,18 ммоль, 3 экв) и DIPEA (34,55 г, 0,26 ммоль, 4,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем добавляют 1 экв HATU, 2 экв циклопропиламина и 2 экв DIPEA. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 68 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50). Собранные фракции концентрируют под вакуумом и растирают два раза с MeOH/Et₂O. Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 33



[0362] В колбу загружают Int 32 (0,3 г, 0,795 ммоль, 1 экв), HATU (332 мг, 0,874 ммоль, 1,1 экв), безводный DMF (9 мл) и DIPEA (0,4 мл, 2,39 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляют 2,2,2-трифтопентанамина гидрохлорид (CAS# 373-88-6; 216 мг, 1,6 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После испарения DMF, остаток распределяют между EtOAc и водой. Водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого промежуточного соединения.

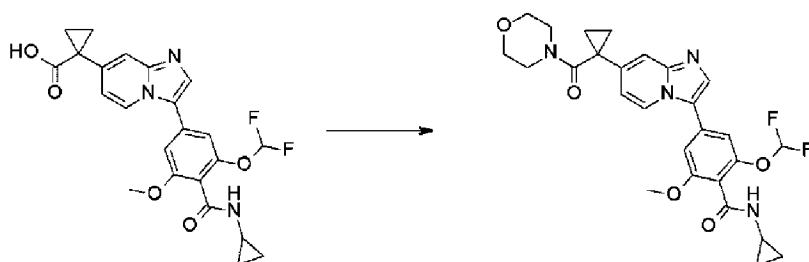
Иллюстративный синтез соединения Crpd 235



[0363] К раствору 4-[6-(1-цианоциклопропил)пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(диформетокси)-6-метокси-бензойной кислоты Int 204 (95 мг, 0,23 ммоль, 1 экв) и HATU

(105 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв) в безводном DCM (2 мл) добавляют DIPEA (121 мкл, 0,69 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляют (1R,2S)-2-фторциклопропанамин 4-метилбензолсульфонат (CAS# 143062-84-4; 64 мг, 0,25 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут, затем гасят насыщенным раствором NaHCO_3 , и водную фазу экстрагируют с помощью EtOAc (*3). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на колонке Biotage SNAP KP-NH (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-20/80) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 141

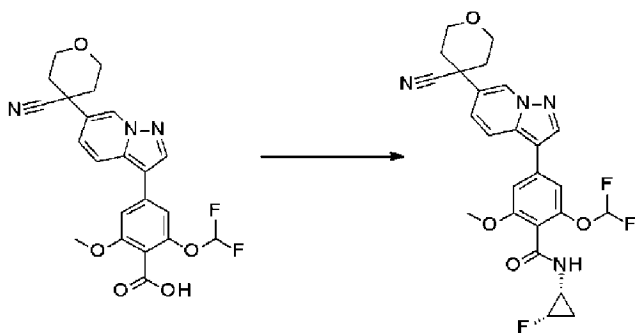


[0364] В колбу, содержащую Cpd 114 (30 мг, 0,066 ммоль, 1 экв), добавляют HATU (50 мг, 0,13 ммоль, 2 экв), безводный DMSO (1 мл) и DIPEA (46 мкл, 0,26 ммоль, 4 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут, затем добавляют морфолин (CAS# 110-91-8; 15 мкл, 0,13 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем непосредственно очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

1.2.12.3. D1iii. Синтез амида через ацилхлорид

[0365] К раствору производного карбоновой кислоты (1 экв) в DCM при 0°C добавляют оксалилхлорид (1,2 экв) и одну каплю DMF. Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем разбавляют толуолом и концентрируют. Полученный остаток растворяют в DCM при 0°C и добавляют DIPEA (6 экв) и соответствующий амин (1,3 экв). Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной HPLC.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 243



[0366] К раствору 4-[6-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)-пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензойной кислоты Int 231 (180 мг, 0,40 ммоль, 1,0 экв) в DCM (2 мл) добавляют каплю DMF и по каплям оксалилхлорид (0,24 мл, 0,48 ммоль, 1,2 экв) при 0°C. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем концентрируют и испаряют совместно с толуолом 2 раза. Полученное бежевое твердое вещество растворяют в DCM (2 мл) и добавляют по каплям DIPEA (0,420 мл, 2,41 ммоль, 6 экв) и (1R,2S)-2-фторциклопропанамина 4-метилбензолсульфонат (0,523 ммоль, 0,132 г, 1,3 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-96/4). Полученное белое твердое вещество растворяют в ACN/ H_2O , концентрируют и окончательно сушат под вакуумом в течение 18 часов с получением требуемого соединения.

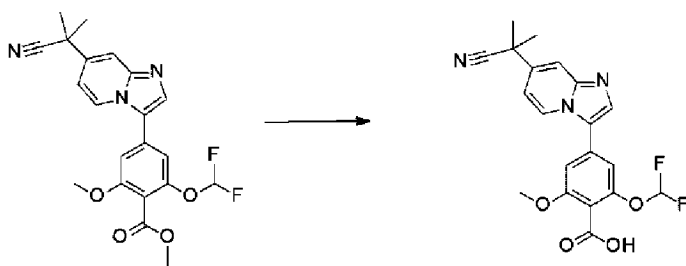
1,2,13. Метод D2. Синтез амидного соединения из промежуточного соединения метилового эфира (последовательность: D2i, затем описанный выше D1ii)

1.2.13.1. D2i. Омыление метилового эфира

[0367] К раствору производного метилового эфира (1 экв) в MeOH или в смеси MeOH/THF (1:1) добавляют 2N раствор NaOH (5-20 экв) или NaOH в гранулах (15 экв) и воду. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре или при 75°C в течение 1-72 часов. После охлаждения до комнатной температуры, органические растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, величину pH доводят до кислого pH с помощью HCl (2N или 6N). Полученную суспензию фильтруют. Осадок промывают водой и/или DCM и ACN и сушат под вакуумом с получением требуемого соединения.

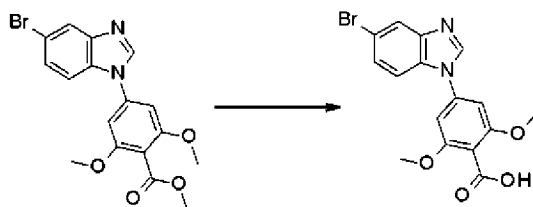
Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь гасят 1N раствор HCl до достижения величины pH 2 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 или пропускают через фазовый сепаратор, и концентрируют под вакуумом.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 232



[0368] К раствору производного метилового эфира Int 78 (855 мг, 2,06 ммоль, 1 экв) в смеси MeOH/THF (1:1, 24 мл) добавляют NaOH в гранулах (1,23 г, 30,9 ммоль, 15 экв) и воду (5 мл). Полученный раствор нагревают при 75°C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды, органические растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, величину pH доводят до кислого pH с помощью 2 N раствора HCl, и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Суспензию фильтруют, осадок промывают водой и DCM и ACN и сушат под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 32



[0369] Смесь метил 4-(5-бромбензимидазол-1-ил)-2,6-диметокси-бензоата Int 31 (82 г, 210 ммоль, 1 экв), MeOH (450 мл), THF (550 мл) и 2N NaOH (550 мл, 1100 ммоль, 5,2 экв) перемешивают при 75°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, органические растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (800 мл). Величину pH доводят от 12,4 до 1,6 с помощью 6N раствора HCl. Полученную суспензию перемешивают при 2°C в течение 30 минут и затем фильтруют. Осадок на фильтре промывают водой (800 мл) и оставляют в воронке под вакуумом в течение 20 минут с получением темно-красного твердого вещества. Твердое вещество сушат в вакуумном сушильном шкафу при 45°C в течение 2 часов с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.14. Метод Е. Активация С-Н в положении 3 имидазопиридина

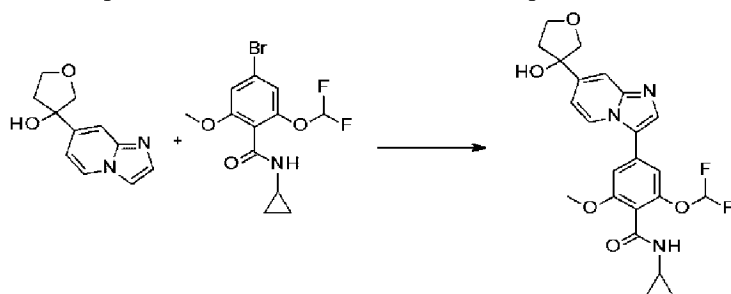
[0370] Производное имидазопиридина (1 экв), бромпроизводное (0,6-1,5 экв) и KOAc (2-3 экв) суспендируют в осушенном DMAC или DMSO, смесь дегазируют с помощью N₂, затем добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4, 0,03-0,1 экв). В качестве варианта, все реагенты суспендируют в осушенном и дегазированном растворителе, или все реагенты суспендируют в осушенном растворителе. Смесь перемешивают при 90-120°C в течение 1-18 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и непосредственно очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

[0371] Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь разбавляют или не разбавляют с помощью EtOAc или DCM, кроме того, может быть добавлена вода. Полученную суспензию фильтруют через целит® или песок, или пропускают через фазовый сепаратор, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 3. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO_3 или водой, экстрагируют с помощью EtOAc, объединенные органические слои промывают водой, затем соевым раствором и сушат (над безводным Na_2SO_4 или MgSO_4), фильтруют и концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 213



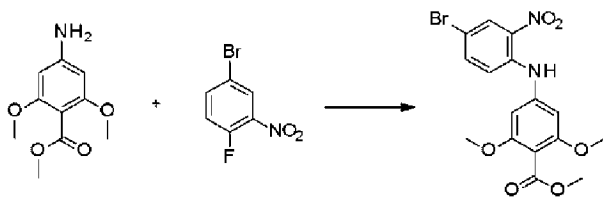
[0372] Производное имидазопиридина Int 176 (40 мг, 0,20 ммоль, 1 экв), бромпроизводное Int 4 (99 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв), KOAc (38 мг, 0,39 ммоль, 2 экв) и аддукт $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (CAS# 95464-05-4, 16 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв) суспендируют в осушенном DMAc, и смесь дегазируют с помощью N_2 . Смесь перемешивают при 110°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10) с получением Cpd 213.

1.2.15. Метод F1. Реакция $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ дизамещенного аминбензоата на производном галогеннитрофенила с LiHMDS

[0373] Раствор метил 4-амино-2,6-диметокси-бензоата (CAS# 3956-34-1; 1 экв) и 4-бром-1-фтор-2-нитро-бензола (CAS# 364-73-8; 1 экв) в THF охлаждают при 0°C в атмосфере N_2 . Затем по каплям добавляют LiHMDS (1M раствор в THF, CAS# 4039-32-1; 2,3 экв) в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой. THF испаряют, и остаток реакционной смеси перемешивают при 3°C в течение 18 часов. К реакционной смеси медленно добавляют 2N HCl при быстром перемешивании, и смесь перемешивают в течение 1 часа при 3°C . Осадок фильтруют, затем сушат в вакуумном сушильном шкафу

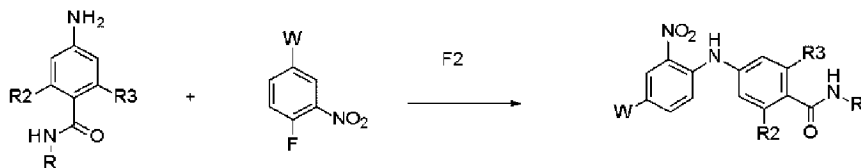
при 45°C и 0,002 МПа в течение 5 часов с получением требуемого промежуточного соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 29



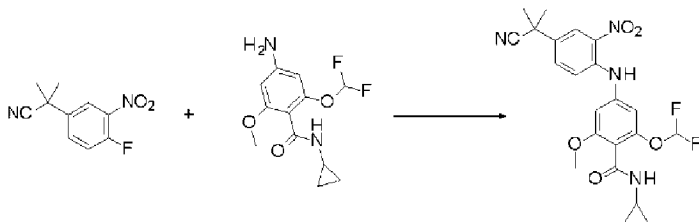
[0374] Раствор метил 4-амино-2,6-диметокси-бензоата (40 г, 189,4 ммоль, 1 экв) и 4-бром-1-фтор-2-нитро-бензола (23,3 мл, 189,4 ммоль, 1 экв) в THF (1 L) охлаждают при 0°C в атмосфере N₂. Затем добавляют по каплям LiHMDS (1M раствор в THF, 435,6 мл, 435,6 ммоль, 2,3 экв) в течение 2 часов. Реакцию останавливают водой (800 мл). THF испаряют, и остаток реакционной смеси перемешивают при 3°C в течение 18 часов. К реакционной смеси медленно добавляют 2 М HCl (600 мл) при быстром перемешивании, и смесь перемешивают в течение 1 часа при 3°C. Осадок фильтруют, затем сушат в вакуумном сушильном шкафу при 45°C и 0,002 МПа в течение 5 часов с получением требуемого соединения.

1.2.16. Метод F2. Реакция S_NAr дизамещенного аминобензоата на производном галогеннитрофенила с NaN



[0375] К раствору дизамещенного аминобензамида или метил 4-амино-2,6-дизамещенного-бензоата (1-1,1 экв) в безводном THF в атмосфере аргона добавляют фторнитропроизводное (1-1,7 экв). Смесь охлаждают при 0°C и добавляют порциями NaN (CAS# 7646-69-7; 3 экв). Смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь охлаждают до 0°C, гасят водой или насыщенным раствором NH₄Cl, разбавляют с помощью EtOAc или DCM и воды, насыщенного раствора NH₄Cl или солевого раствора, экстрагируют с помощью EtOAc или DCM. Объединенные органические слои сушат, или промывают солевым раствором, затем сушат (Na₂SO₄ или MgSO₄), фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле дает требуемое соединение.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 41

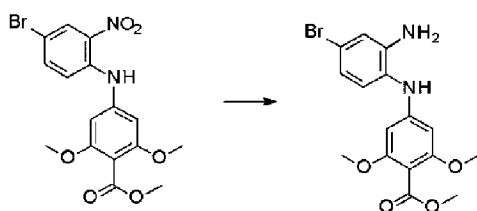


[0376] К раствору Int 28 (82 мг, 0,30 ммоль, 1 экв) в безводном THF (2 мл), дегазированному с помощью N_2 и затем помещенному в атмосферу аргона, добавляют Int 38 (69 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв). Смесь охлаждают при $0^\circ C$ и добавляют NaH (36 мг, 0,90 ммоль, 3 экв). Смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Смесь охлаждают до $0^\circ C$, гасят насыщенным раствором NH_4Cl раствор и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя градиентом DCM/MeOH 100/0-99/1) с получением требуемого соединения.

1.2.17. Метод G1. Восстановление нитрогруппы с помощью $SnCl_2$, $2H_2O/SnCl_2$

[0377] Смесь производного нитроанилина (1 экв), дигидрата хлорида олова(II) (CAS# 10025-69-1; 2,3 экв) и хлорида олова tin(II) (CAS# 7772-99-8; 1,7 экв) в EtOH перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения восстановления до амина, обнаруживаемого путем мониторинга с использованием сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC), к смеси медленно добавляют триметилортоформиат (CAS# 149-73-5; 4 экв) и продолжают перемешивание при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха. Остаток растворяют в EtOAc и промывают 2N раствором NaOH. Образовавшуюся суспензию (четырёххлористого олова) фильтруют. Слои разделяют. К органическому слою добавляют насыщенный раствор $NaHCO_3$. Опять образуется суспензия. К суспензии добавляют 20% NaOH (реакция экзотермическая). Разделение слоев происходит в течение 18 часов. Органический слой сушат над K_2CO_3 и фильтруют. Все остатки после фильтрования промывают с помощью EtOAc, объединяют с водными слоями, и слои разделяют. Органические слои объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток суспендируют в Et_2O , перемешивают в течение 30 минут и фильтруют. Осадок на фильтре сушат в воронке под вакуумом в течение 20 минут с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 30



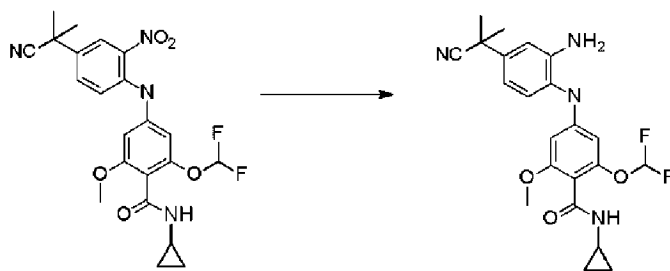
[0378] Смесь Int 29 (148,2 г, 360,4 ммоль, 1 экв), дигидрата хлорида олова(II) (188 г, 833,1 ммоль, 2,3 экв) и хлорида олова(II) (116,2 г, 612,8 ммоль, 1,7 экв) в EtOH (1800 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. После завершения восстановления до амина, обнаруживаемого путем мониторинга с использованием сверхэффективной жидкостной хроматографии (UPLC), к смеси медленно добавляют триметилортоформиат (157,7 мл, 1441,5 ммоль, 4 экв) и продолжают

перемешивание при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха. Остаток растворяют в EtOAc (1400 мл) и промывают 2N раствором NaOH (600 мл). Образовавшуюся суспензию (четырёххлористого олова) фильтруют (фильтрование происходит в течение 18 часов). Слои разделяют. К органическому слою добавляют насыщенный водный раствор NaHCO_3 (1000 мл). Опять образуется суспензия. К суспензии добавляют 20% NaOH (2000 мл). Разделение слоев происходит в течение 18 часов. Органический слой сушат над K_2CO_3 и фильтруют. Все остатки после фильтрования промывают с помощью EtOAc, объединяют с водными слоями, и слои разделяют. Органические слои объединяют и концентрируют досуха при пониженном давлении. Остаток суспендируют в Et_2O (500 мл), перемешивают в течение 30 минут и фильтруют. Осадок на фильтре сушат в воронке под вакуумом в течение 20 минут с получением Int 30.

1.2.18. Метод G2. Восстановление нитрогруппы с помощью Zn/AcOH

[0379] К раствору нитроаминопроизводного (1 экв) в ледяной AcOH, перемешиваемому при комнатной температуре или при кипячении с обратным холодильником, вводят порциями цинковую пыль (CAS# 7440-66-6; 5-11,1 экв). Полученную смесь перемешивают (75°C или кипячение с обратным холодильником) в течение 10 минут - 1 часа (завершение реакции контролируется методом TLC и/или UPLC-MS)). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через Clarcel[®] после разбавления в EtOAc или толуоле или без разбавления, споласкивают с помощью EtOAc или толуола, или AcOH или EtOAc и толуола. Фильтрат испаряют досуха, и либо диаминопроизводное непосредственно использует на следующей стадии, либо остаток очищают флэш-хроматографией и используют на следующей стадии.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 42



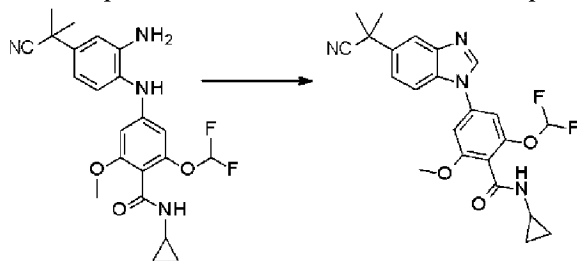
[0380] К раствору Int 41 (75 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в ледяной AcOH (1 мл), перемешиваемому при 75°C , добавляют цинковую пыль (105 мг, 1,6 ммоль, 10 экв). Полученную смесь перемешивают при 75°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, фильтруют через слой DicaliteTM, споласкивают с помощью EtOAc. Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

1.2.19. Метод Н. Циклизация в бензимидазол

[0381] К раствору диаминопроизводного (1 экв) в MeOH добавляют п-толуолсульфоновую кислоту или моногидрат п-толуол-сульфоновой кислоты (CAS# 6192-52-5; 0,2-0,6 экв) или AcOH (0,2-1 экв) и триметилортоформиат (CAS# 149-73-5; 3-5 экв).

Полученную смесь перемешивают при 75°C - при кипячении с обратным холодильником (в течение 30 минут - 18 часов) и охлаждают до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, очищают флэш-хроматографией на силикагеле или экстрагируют смесью вода/EtOAc и очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 12



[0382] К раствору промежуточного соединения Int 42 (69 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в MeOH (2 мл) добавляют AcOH (10 мкл, 0,133 ммоль, 0,2 экв) и триметилортоформиат (88 мкл, 0,80 ммоль, 5 экв). Полученную смесь перемешивают при 75°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого соединения.

1.2.20. Метод II. О-алкилирование

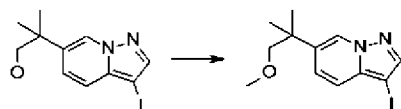
[0383] К раствору спирта (1 экв) в THF или DMF или DMAc при 0°C в инертной атмосфере или без инертной атмосферы добавляют NaH (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 1,2-1,3 экв), и смесь перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют метилиодид (CAS# 74-88-4; 1,2-2 экв) или этилиодид (CAS# 75-03-6; 2 экв), и реакцию смесь подогрывают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1-72 часов. Реакционную смесь затем концентрируют досуха, разбавляют водой и DCM. Водную фазу экстрагируют с помощью DCM, и объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат с помощью осушающего вещества, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют с помощью хлороформа, затем с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат с помощью осушающего вещества, фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения. Водный слой затем подщелачивают 2N раствором NaOH и повторно экстрагируют хлороформом. Объединенные органические слои сушат с помощью осушающего вещества, фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 3. Реакционную смесь гасят водой и затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 214

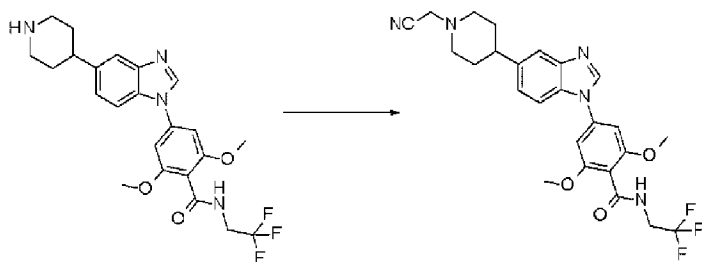


[0384] К раствору спирта Int 208 (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв) в DMF (1,6 мл) при 0°C добавляют NaH (60% дисперсию в минеральном масле, 16 мг, 0,40 ммоль, 1,3 экв), и смесь перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют метилиодид (29 мкл, 0,48 ммоль, 1,5 экв), и реакционную смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь затем гасят насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат с помощью осушающего вещества, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-60/40) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.21. Метод I2. Алкилирование амина

[0385] К перемешиваемому раствору аминопроизводного (1 экв) в ACN или EtOH или DCM добавляют карбонат калия (CAS# 584-08-7; 2-3 экв) и соответствующее галогенпроизводное (1,1-3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре или при 90°C в течение 18-72 часов. Реакционную смесь либо концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью DCM и воды, и органический слой отделяют, концентрируют под вакуумом, либо добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагируют с помощью EtOAc, объединенные органические слои сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Crpd 4



[0386] К перемешиваемому раствору Crpd 3 (40 мг, 0,09 ммоль, 1 экв) в ACN (2 мл) добавляют карбонат калия (25 мг, 0,16 ммоль, 2 экв) и 2-бромацетонитрил (CAS# 590-17-0; 8 мкл, 0,09 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью DCM и воды. Органический слой отделяют и концентрируют под

вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-96/4) с получением требуемого соединения.

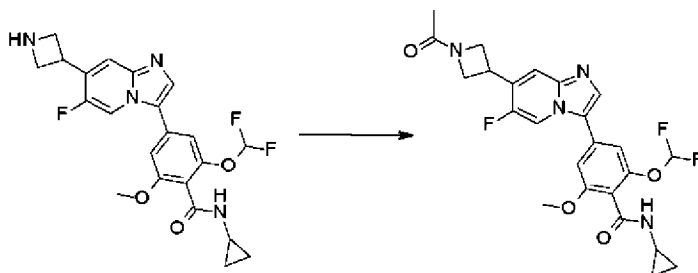
1.2.22. Метод J. N-ацилирование

[0387] К раствору аминопроизводного (1 экв) в DCM при 0°C или при комнатной температуре добавляют последовательно Et₃N (1,5-3 экв) и ацетилхлорид (CAS# 75-36-5; 1 экв - 3 экв) или уксусный ангидрид (CAS# 108-24-7; 1,2 экв). Полученную смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18-72 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. В случае образования осадка, раствор фильтруют, и полученное твердое вещество сушат под вакуумом с получением требуемого соединения.

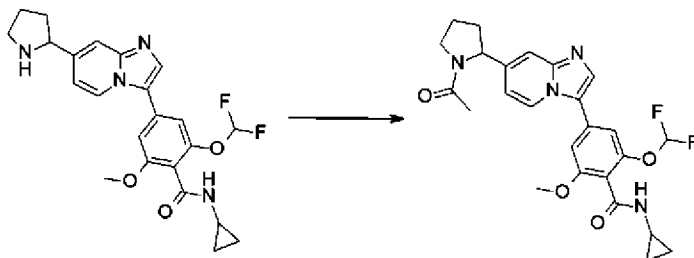
Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью DCM и 2N раствора NaOH. Органический слой отделяют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Crpd 169



[0388] К раствору Int 265 (44 мг, 0,08 ммоль, 1 экв) в DCM (1 мл) добавляют Et₃N (40 мкл, 0,24 ммоль, 3 экв), затем ацетилхлорид (6 мкл, 0,08 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Образуется осадок, который фильтруют и сушат под вакуумом с получением Crpd 169.

Иллюстративный синтез соединения Crpd 198



[0389] К раствору Crpd 188 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв) в DCM (1 мл) добавляют Et₃N (24 мкл, 0,17 ммоль, 1,5 экв), затем уксусный ангидрид (13 мкл, 0,13 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью DCM 2N

раствора NaOH. Органический слой отделяют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 99/1-94/6) с получением требуемого соединения.

1.2.23. Метод K1. Функционализация амина путем восстановительного аминирования

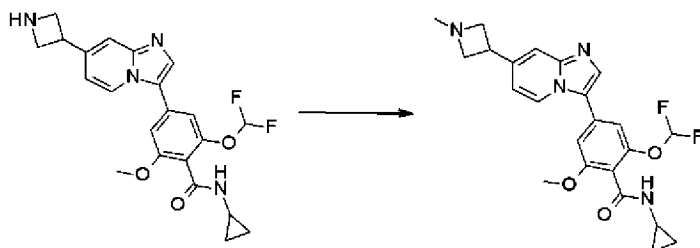
[0390] К раствору аминопроизводного (1 экв) в MeOH или DCM добавляют формальдегид (37% в воде, CAS# 50-00-0; 5 экв - 5,5 экв) и NaBH₄ (CAS# 16940-66-2; 10 экв) или NaBH(OAc)₃ (CAS# 56553-60-7; 1,5 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1-18 часов. Реакционную смесь гасят водой, растворители концентрируют досуха. Остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь гасят 2N раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют, и остаток перекристаллизовывают в горячем ACN.

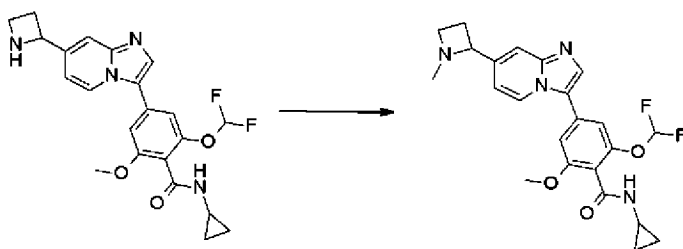
Альтернативный метод выделения продукта реакции 3. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 91



[0391] К раствору Int 89 в форме гидрохлоридной соли (120 мг, 0,24 ммоль, 1 экв) в MeOH (2 мл) добавляют формальдегид (37% в воде, 100 мкл, 1,31 ммоль, 5,5 экв) и NaBH₄ (90 мг, 2,39 ммоль, 10 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят водой, концентрируют, и остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 204

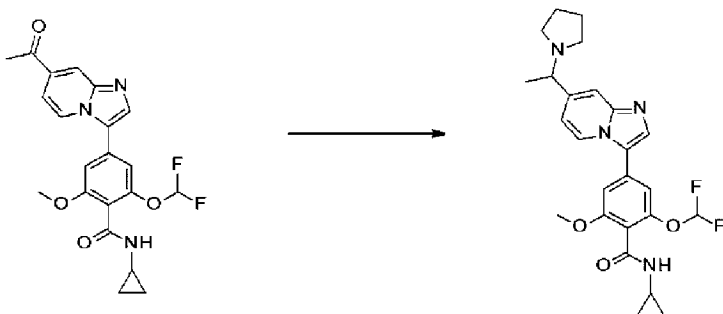


[0392] К раствору Cpd 203 (36 мг, 0,08 ммоль, 1 экв) в DCM (2 мл) добавляют формальдегид (37% в воде, 32 мкл, 0,42 ммоль, 5 экв) и $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (27 мг, 0,13 ммоль, 1,5 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 98/2- 90/10, затем EtOAc/MeOH 90/10) с получением требуемого соединения.

1.2.24. Метод K2. Функционализация кетона путем восстановительного аминирования

[0393] К раствору аминопроизводного (1,5 экв) в THF добавляют производное кетона (1 экв) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (CAS# 3087-36-3; 1,5 экв). Когда аминопроизводное находится в форме гидрохлоридной соли, к амину добавляют DIPEA (1,5 экв), смесь перемешивают в течение 15 минут, затем добавляют кетон и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$. Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 часов, затем охлаждают до комнатной температуры, и добавляют NaBH_3CN (CAS# 25895-60-7; 2,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 4 часов, затем гасят насыщенным раствором NaHCO_3 , выливают в воду, перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтруют через слой DicaliteTM, и фильтрат экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, фильтруют через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают препаративной HPLC или флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 153



[0394] К раствору пирролидина (CAS# 123-75-1; 1,5 экв) в THF (2 мл) добавляют кетон Int 76 (60 мг, 0,14 ммоль, 1 экв) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (CAS# 3087-36-3; 45 мкл, 0,22 ммоль, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 часов, затем охлаждают до комнатной температуры, и добавляют NaBH_3CN (CAS# 25895-60-7; 20 мг, 0,32 ммоль, 2,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 4 часов, затем гасят

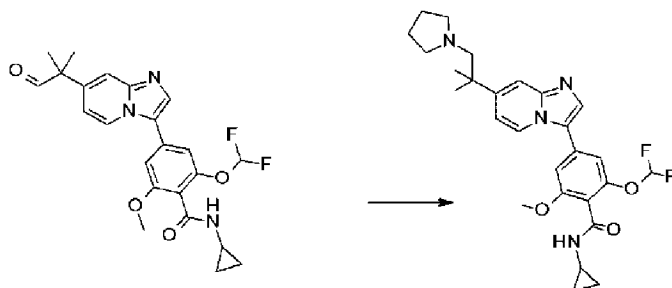
насыщенным раствором NaHCO_3 , выливают в воду, перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтруют через слой DicaliteTM, и фильтрат экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, фильтруют через фазовый сепаратор, концентрируют. Остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

1.2.25. Метод K3. Функционализация альдегида путем восстановительного аминирования

[0395] К суспензии производного альдегида (1 экв) и нескольких миллиграмм MgSO_4 в MeOH с каплей AcOH добавляют амин (4-6 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов или при 65°C в течение 5 часов - 18 часов. Затем добавляют NaBH_3CN (CAS# 25895-60-7; 3 экв - 6 экв), и полученную суспензию перемешивают при 65°C в течение 1-48 часов. Реакционную смесь концентрируют досуха. Остаток очищают препаративной HPLC.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь гасят водой и насыщенным раствором Na_2CO_3 раствор, и экстрагирует с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 161



[0396] К суспензии альдегида Int 130 (30 мг, 0,068 ммоль, 1 экв) и нескольких миллиграмм MgSO_4 в MeOH (2 мл) с каплей AcOH добавляют пирролидин (CAS# 123-75-1; 34 мкл, 0,41 ммоль, 6 экв). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 часов. Затем добавляют NaBH_3CN (26 мг, 0,41 ммоль, 6 экв), и полученную суспензию перемешивают при 65°C в течение 48 часов. Реакционную смесь гасят водой и насыщенным раствором Na_2CO_3 , и экстрагирует с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10, затем смесью DCM/MeOH/ Et_3N 90/10/1) с получением требуемого соединения.

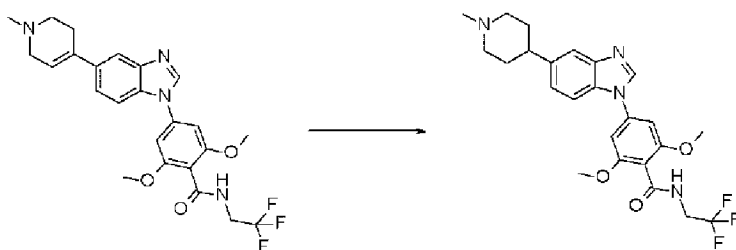
1.2.26. Метод L. Восстановление олефинов

[0397] К раствору ненасыщенного соединения (1 экв) в MeOH или в смеси MeOH:THF 1/1 в атмосфере аргона или N_2 добавляют либо Pd/C 5% (0,1 экв), Pd/C 10% (20% по массе), либо $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0,2 экв). Полученную суспензию дегазируют и насыщают водородом. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 1-72 часов. Реакционную смесь затем фильтруют на синтетическом фильтре или через слой

DicaliteTM или Clarcel[®], и фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь фильтруют через слой DicaliteTM, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле. Объединенные фракции концентрируют под вакуумом, затем повторно растворяют в DCM. Добавляют эпоксидную смолу SPM 32, и полученную суспензию перемешивают в течение 1 часа. Смолу фильтруют, и фильтрат концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 1



[0398] К раствору Int 53 (56 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) в MeOH (3 мл) в атмосфере N₂ добавляют Pd/C 5% (26 мг, 0,012 ммоль, 0,1 экв). Полученную суспензию дегазируют и насыщают водородом. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение 18 часов. Реакционную смесь затем фильтруют на синтетическом фильтре, и фильтрат концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-97/3) с получением требуемого соединения.

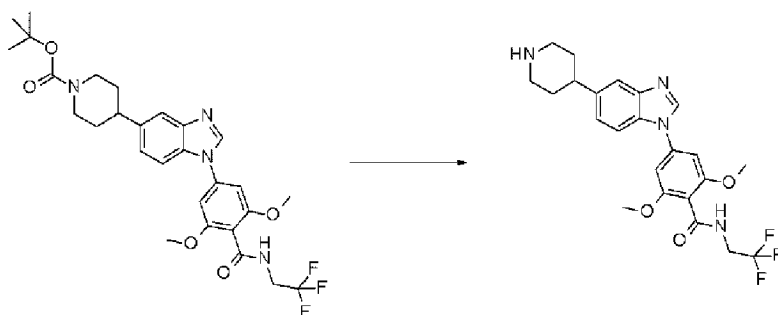
1.2.27. Метод M1. Удаление защитной группы с амина с использованием TFA

[0399] К перемешиваемому раствору N-Вос защищенного аминопроизводного (1 экв) в DCM добавляют TFA (месь DCM/TFC: 10/1-1/1). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1-18 часов до полного завершения реакции. Реакционную смесь разбавляют в толуоле, концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью DCM или EtOAc и насыщенного раствора Na₂CO₃ или солевого раствора, и органический слой отделяют, промывают солевым раствором, сушат над безводным Na₂SO₄ или MgSO₄, фильтруют, концентрируют под вакуумом, очищают флэш-хроматографией с получением требуемого соединения.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь разбавляют в толуоле, концентрируют под вакуумом и непосредственно используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом, разбавляют с помощью EtOAc или DCM и воды, и органический слой отделяют, подщелачивают 2N раствор NaOH (pH 10-11), и экстрагируют с помощью EtOAc или DCM. Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ или MgSO₄, фильтруют, концентрируют под вакуумом и непосредственно используют без дополнительной очистки.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 3

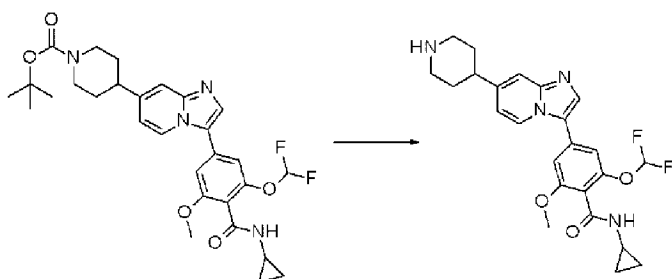


[0400] К перемешиваемому раствору Crd 2 (80 мг, 0,14 ммоль, 1 экв) в DCM (2 мл) добавляют TFA (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь испаряют досуха, затем разбавляют с помощью DCM и насыщенного раствора Na_2CO_3 . Органический слой отделяют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением после концентрирования под вакуумом требуемого соединения.

1.2.28. Метод M2. Удаление защитной группы с амина с использованием HCl

[0401] К перемешиваемому раствору N-Вос защищенного аминопроизводного (1 экв) в DCM/MeOH (смесь 2/1-1/1) добавляют 4N HCl в диоксане (смесь DCM/HCl 50/50). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и либо непосредственно используют без дополнительной очистки, либо очищают флэш-хроматографией с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Crd 66



[0402] К перемешиваемому раствору Crd 60 (180 мг, 0,32 ммоль, 1 экв) в DCM (2 мл)/MeOH (1 мл) добавляют 4N HCl в диоксане (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого соединения.

1.2.29. Метод N1. Синтез спирта путем восстановления кетона или эфира

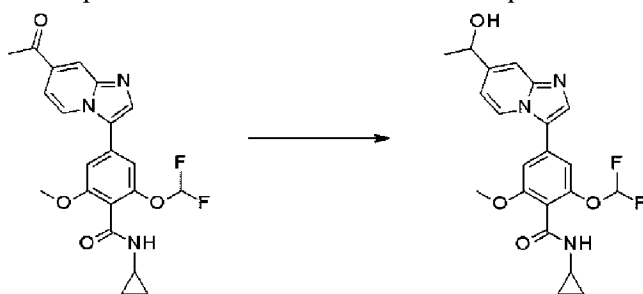
[0403] К раствору производного кетона или эфира (1 экв) в MeOH или в смеси MeOH/EtOH 1/1 или MeOH/THF 1/1 при 0°C или при комнатной температуре в инертной атмосфере или без инертной атмосферы добавляют боргидрид натрия (CAS# 16940-66-2; 0,9 экв - 10 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут - 18 часов. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления воды насыщенного раствора NH_4Cl и, необязательно, 1N раствор HCl, и экстрагируют с помощью EtOAc.

Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, и концентрируют под вакуумом. Остаток затем непосредственно используют без очистки или очищают флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной HPLC.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 1. Реакционную смесь непосредственно концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC.

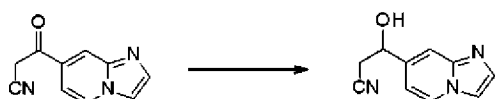
Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Смесь гасят при 0°C путем добавления воды 1N раствора HCl , и концентрируют. Остаток затем растирают со смесью пентан/ Et_2O , осадок фильтруют и сушат.

Иллюстративный синтез соединения **Crpd 140**



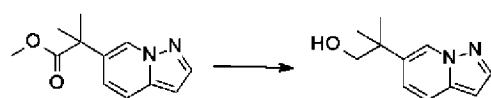
[0404] К раствору кетона **Int 76** (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) в смеси MeOH/EtOH 1/1 (6 мл) при комнатной температуре добавляют боргидрид натрия (9 мг, 0,24 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления воды и 1N раствора HCl и экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения **Int 143**



[0405] К раствору кетона **Int 144** (100 мг, 0,54 ммоль, 1 экв) в MeOH (6 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляют боргидрид натрия (17 мг, 0,45 ммоль, 0,9 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления воды и 1N раствора HCl и концентрируют. Остаток растирают со смесью пентан/ Et_2O , осадок фильтруют и сушат с получением **Int 143**.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения **Int 209**



[0406] К раствору эфира **Int 210** в смеси MeOH/THF (3,2 мл/3,2 мл) в инертной атмосфере осторожно добавляют боргидрид натрия (97 мг, 2,6 ммоль, 2 экв). Полученную белую смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, гасят при 0°C с помощью насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc .

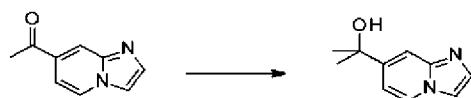
Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого соединения.

1.2.30. Метод N2. Синтез спирта путем присоединения реагента магния к кетону

[0407] К раствору производного кетона или эфира (1 экв) в осушенном дегазированном (или не осушенном дегазированном) THF при 0°C или при -78°C в инертной атмосфере добавляют бромид или хлорид алкилмагния (1 экв - 10 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5-20 часов. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

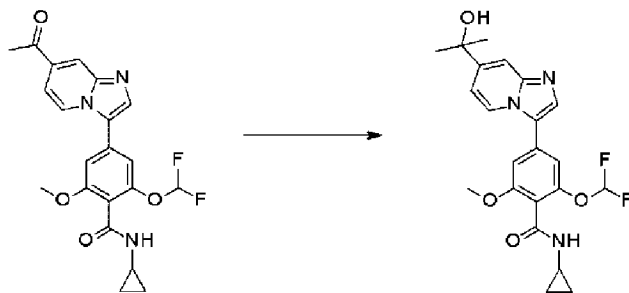
Альтернативный метод выделения продукта реакции. Реакционную смесь гасят при 0°C путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl и воды и концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют в воде и фосфатном буфере с pH 6,2 и экстрагируют с помощью смеси EtOAc/н-BuOH 8/2. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 106



[0408] К раствору 1-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илэтанона (CAS# 1036991-50-0; 500 мг, 3,12 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (30 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют по каплям бромид метилмагния (1М в THF, CAS# 75-16-1; 9,4 мл, 9,37 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 57



[0409] К раствору кетона Int 76 (30 мг, 0,071 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (2 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляют по каплям бромид метилмагния (3М в Et₂O, CAS# 75-16-1; 119 мкл, 0,36 ммоль, 5 экв). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение

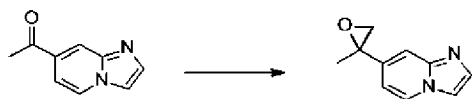
1 часа, затем добавляют такое же количество бромид метилмагния. После 1 часа перемешивания при -78°C , реакционную смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов. Затем смесь гасят при 0°C путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои промывают солевым раствором, пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-96/4) с получением требуемого соединения.

1.2.31. Метод N3. Синтез спирта путем проведения последовательности реакций эпоксидирования/раскрытия эпоксидного цикла (N3i+N3ii)

1.2.31.1. N3i. Эпоксидирование

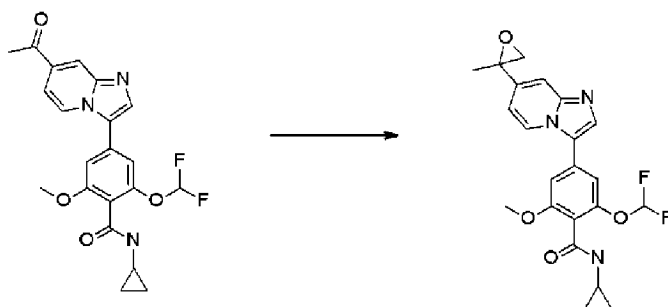
[0410] К раствору йодида триметилсульфония (CAS# 2181-42-2; 2,5 экв) в осушенном THF при 0°C в инертной атмосфере или без ее использования добавляют гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 2,5 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 минут, затем добавляют по каплям раствор производного кетона (1 экв) в смеси DMSO/THF (6/1). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут - 4 часов. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор, и концентрируют под вакуумом.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 233



[0411] К раствору йодида триметилсульфония (637 мг, 3,12 ммоль, 2,5 экв) в осушенном THF (2 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 75 мг, 3,12 ммоль, 2,5 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 минут, затем добавляют по каплям раствор 1-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илэтанона (CAS# 1036991-50-0; 200 мг, 1,25 ммоль, 1 экв) в смеси DMSO/THF (12 мл/4 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 или MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением промежуточного эпоксидного соединения, непосредственно используемого на следующей стадии.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 234

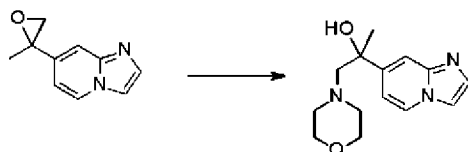


[0412] К раствору йодида триметилсульфония (123 мг, 0,60 ммоль, 2,5 экв) в осушенном THF (0,4 мл) при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 24 мг, 0,60 ммоль, 2,5 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 5 минут, затем добавляют по каплям раствор кетона Int 76 (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв) в смеси DMSO/THF (2,3 мл/0,37 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом с получением промежуточного эпоксидного соединения, непосредственно используемого на следующей стадии.

1.2.31.2. N3ii: Раскрытие эпоксидного цикла

[0413] К раствору промежуточного эпоксидного соединения (1 экв) в EtOH, MeOH или DMF в инертной атмосфере или без использования инертной атмосферы добавляют нуклеофильный реагент (амин или MeONa в растворе в MeOH) (0,8 экв - 2 экв). В случае использования аминного нуклеофильного реагента, может быть добавлено основание (Et_3N , AcONa или 60% дисперсия гидрида натрия в минеральном масле, 0,85 экв - 2 экв). Реакционную смесь нагревают до температуры 65-100°C в течение 1,5-18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 147



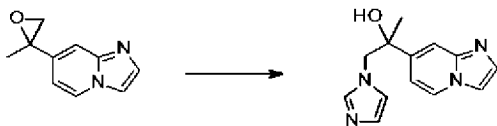
[0414] К раствору полученного выше промежуточного эпоксидного соединения Int 233 (50 мг, 0,29 ммоль, 1 экв) в EtOH (0,82 мл) добавляют морфолин (CAS# 110-91-8; 50 мкл, 0,57 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь нагревают до 65°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-80/20) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 152



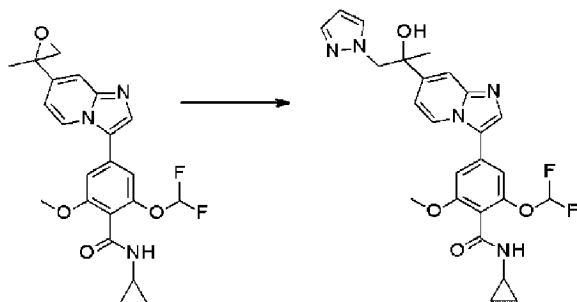
[0415] К раствору полученного выше промежуточного эпоксидного соединения Int 233 (108 мг, 0,62 ммоль, 1 экв) в MeOH (1,5 мл) добавляют MeONa (0,5 М раствор в MeOH, CAS# 151-50-8; 1,36 мл, 0,68 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-80/20) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 151



[0416] К раствору полученного выше промежуточного эпоксидного соединения Int 233 (108 мг, 0,62 ммоль, 1 экв) в EtOH (1,5 мл) в атмосфере N₂ добавляют имидазол (CAS# 288-32-8; 32,5 мг, 0,48 ммоль, 0,8 экв) и ацетат натрия (CAS# 127-09-3; 43 мг, 0,52 ммоль, 0,85 экв). Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-80/20) с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Crpd 192



[0417] К суспензии гидрида натрия (60% дисперсии в минеральном масле, 9 мг, 0,23 ммоль, 2 экв) в осушенном DMF (0,25 мл) при 0°C добавляют пиразол (CAS# 288-13-1; 16 мг, 0,23 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут, затем добавляют раствор описанного выше эпоксида Int 234 (50 мг, 0,12 ммоль, 1 экв) в DMF (0,5 мл). Реакционный раствор перемешивают при 100°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасят путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10) с получением требуемого соединения.

1.2.32. Метод О. Циклизация аминопиридина в имидазопиридин

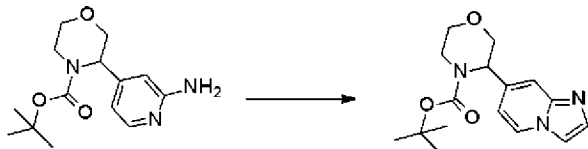
[0418] К раствору амина (1 экв) в EtOH добавляют NaHCO₃ (CAS# 144-55-8; 3 экв) и хлорацетальдегид (50% в воде, CAS# 107-20-0; 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при температуре 80-90°C в течение 1,5 часов или 2 часов. Реакционную смесь затем концентрируют, и неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле или на картридже Biotage[®] C18 с обращенной фазой.

Альтернативный метод выделения продукта и фильтрат очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 2. Неочищенный остаток разбавляют в EtOAc, фильтруют, и фильтрат промывают водой. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Альтернативный метод выделения продукта реакции 3. Реакционную смесь очищают на картридже Biotage® Isolute® SCX (элюируя с помощью DCM, MeOH, затем с помощью 1N раствора NH₃ в MeOH). Фильтрат концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 158

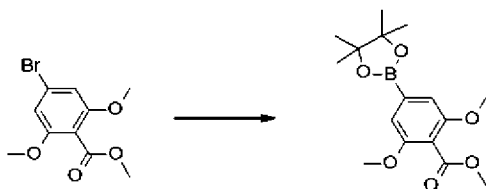


[0419] К раствору амина Int 159 (68 мг, 0,24 ммоль, 1 экв) в EtOH (1 мл) добавляют NaHCO₃ (62 мг, 0,73 ммоль, 3 экв) и хлорацетальдегид (50% в воде, 57 мкл, 0,36 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь затем концентрируют, и неочищенный остаток очищают на картридже Biotage® C18 с обращенной фазой (элюируя смесью вода/ACN/NH₃ 1% в MeOH 98/2/1-50/50/1) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.33. Метод P1. Борилирование бромида

[0420] К раствору бромида (1 экв) в диоксане в инертной атмосфере добавляют ацетат калия (CAS# 127-08-2; 3 экв) и B₂pin₂ (CAS# 73183-34-3; 1,5 экв). Полученный раствор дегазируют и нагревают до 110°C, затем добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4; 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 1 часа, концентрируют, разбавляют в DCM и фильтруют через Dicalite®. Фильтрат концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 20



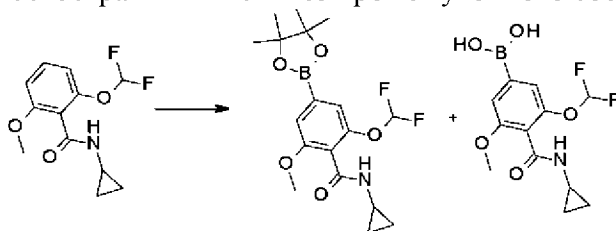
[0421] К раствору бромида Int 21 (8,55 г, 30 ммоль, 1 экв) в диоксане (80 мл) в инертной атмосфере добавляют ацетат калия (8,9 г, 90 ммоль, 3 экв) и B₂pin₂ (11,4 г, 45 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор дегазируют и нагревают до 110°C, затем добавляют аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (2,45 г, 3,0 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 110°C в течение 1 часа, концентрируют, разбавляют в DCM и фильтруют через Dicalite®. Фильтрат концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 70/30) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.34. Метод P2. Борилирование путем активации C-H

[0422] К дегазированному раствору гетероарильного соединения (1 экв) и B₂pin₂ (CAS# 73183-34-3; 3 экв) в THF в инертной атмосфере добавляют [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (CAS# 12148-71-9; 0,05 экв) и 4,4'-ди-третбутил-2,2'-бипиридин (CAS# 72914-19-3; 0,04 экв). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 3 часов, затем при комнатной

температуре в течение 18 часов. Реакционный раствор концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого эфира бороновой кислоты.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 7

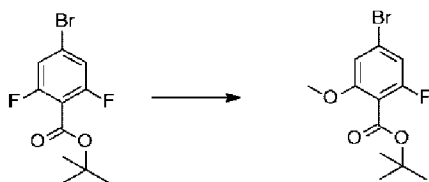


[0423] В инертной атмосфере, N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид Int 6 (2,80 г, 10,89 ммоль, 1 экв), B_2pin_2 (8,30 г, 32,68 ммоль, 3 экв), $[Ir(OMe)(COD)]_2$ (360 мг, 0,54 ммоль, 0,05 экв) и 4,4'-дитретбутил-2,2'-бипиридин (120 мг, 0,45 ммоль, 0,04 экв) растворяют в дегазированном THF (70 мл). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в атмосфере N_2 в течение 3 часов, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Раствор концентрируют, остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-30/70) с получением требуемого продукта в смеси с соответствующей бороновой кислотой.

1.2.35. Метод Q. Замещение фтора с помощью алкоксида в тризамещенном бензамиде или бензоате

[0424] К раствору фторпроизводного (1 экв) в THF или DMF или NMP добавляют по каплям MeONa (25% в MeOH или твердый MeONa, CAS# 124-41-4; 1,2 экв - 4 экв) или EtONa (25% в EtOH, CAS# 141-52-6; 1,2 экв), и суспензию перемешивают в течение 1,5-20 часов. Может быть добавлено большее количество раствора алкоксида (0-4,8 экв) с целью увеличения степени конверсии. Реакцию останавливают насыщенным раствором NH_4Cl , и органический растворитель испаряют под вакуумом. В случае образования осадка в водном слое, его фильтруют, промывают водой и сушат с получением требуемого продукта. Если не происходит образование осадка, водную фазу экстрагируют с помощью DCM или EtOAc, органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения.

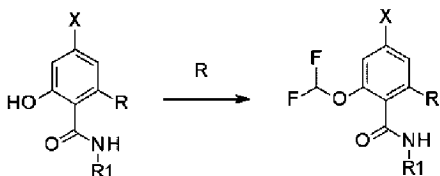
Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 13



[0425] К раствору третбутил 4-бром-2,6-дифтор-бензоата Int 12 (19 г, 65 ммоль, 1 экв) в THF (320 мл) добавляют порциями MeONa (15 г, 260 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl , экстрагируют с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют при пониженном

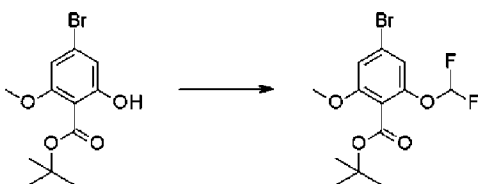
давлении с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.36. Метод R. Дифторметилирование фенольного производного



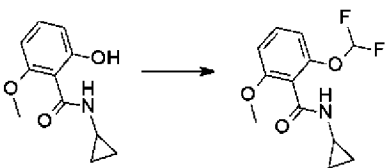
[0426] К раствору фенольного производного (1 экв) в ACN при -35°C , -20°C или 0°C добавляют холодный раствор KOH (10 экв) в воде (конечная концентрация вода/ACN 1/1). Добавляют по каплям диэтил(бромдифторметил)фосфонат (CAS# 65094-22-6; 1,4-3,1 экв) при поддержании температуры ниже 20°C . Реакцию проводят до момента окончания добавления, или реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут при температуре -20°C или 0°C . Добавляют воду, и водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои либо сушат над MgSO_4 и фильтруют, либо пропускают через фазовый сепаратор. Фильтрат концентрируют досуха, и остаток непосредственно используют без очистки или очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением требуемого продукта.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 15



[0427] К раствору третбутил 4-бром-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензоата Int 14 (19 г, 53,8 ммоль, 0,65 экв) в ACN (100 мл) при -35°C в атмосфере N_2 добавляют по каплям в течение 5 минут холодный раствор KOH (46 г, 820 ммоль, 10 экв) в воде (100 мл). Смесь перемешивают при -35°C в течение 15 минут, и затем добавляют по каплям диэтил(бромдифторметил)фосфонат (30 мл, 160 ммоль, 2 экв), поддерживая температуру -35°C в течение 5 минут. Смесь подогревают до комнатной температуры в течение 1,5 часов, затем гасят водой. Водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-90/10) с получением требуемого промежуточного соединения.

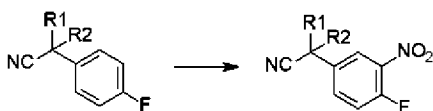
Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 6



[0428] В инертной атмосфере, N-циклопропил-2-гидрокси-6-метокси-бензамид Int 5 (2,80 г, 0,013 ммоль, 1 экв) растворяют в ACN (20 мл) и охлаждают до -20°C . Добавляют

раствор КОН (7,57 г, 0,13 ммоль, 10 экв) в воде (20 мл), и смесь перемешивают в течение 10 минут, затем медленно добавляют диэтил(бромдифторметил)-фосфонат (10,9 г, 0,04 ммоль, 3,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при -20°C в течение 30 минут, затем при комнатной температуре в течение еще 30 минут. Добавляют воду, и проводят три экстракции с помощью EtOAc. Органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого соединения.

1.2.37. Метод S. Нитрование галогенированных бензилцианидов



[0429] К чистому производному 4-фторбензолацетонитрила (1 экв) при 0°C добавляют по каплям дымящую азотную кислоту (избыток). Смесь перемешивают 30 минут при 0°C до полного окончания реакции. Реакционную смесь выливают на лед и затем экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат или промывают солевым раствором, затем сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле дает требуемое соединение.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 38

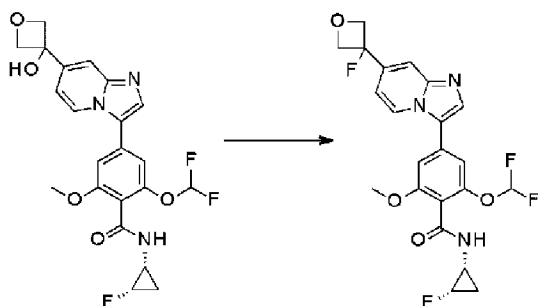


[0430] В круглодонную колбу, содержащую Int 37 (1,18 г, 7,23 ммоль, 1 экв) при 0°C добавляют по каплям дымящую азотную кислоту (5 мл). Смесь перемешивают 30 минут при 0°C. Реакционную смесь выливают на лед и затем экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат или промывают солевым раствором, затем сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-96/4) с получением требуемого промежуточного соединения.

1.2.38. Метод Т. Фторирование

[0431] К раствору спирта (1 экв) в DCM при -78°C или при комнатной температуре добавляют DAST (CAS# 38078-09-0; 1,4-1,5 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5-18 часов, затем гасят насыщенным раствором NH₄Cl или Na₂CO₃ и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле или препаративной HPLC.

Иллюстративный синтез соединения Crpd 224

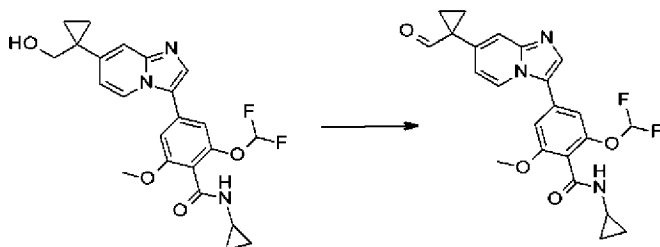


[0432] К раствору Срд 223 (74 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в DCM (1,9 мл) добавляют DAST (32 мкл, 0,24 ммоль, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого соединения.

1.2.39. Метод U. Окисление спирта в альдегид

[0433] К раствору спирта (1 экв) в DCM при 0°C в инертной атмосфере добавляют периодинан Десса-Мартина (CAS# 87413-09-0; 1-1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут, затем при комнатной температуре в течение 18 часов, гасят водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток непосредственно используют на следующей стадии или очищают флэш-хроматографией на силикагеле.

Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 123



[0434] К раствору Срд 115 (25 мг, 0,06 ммоль, 1 экв) в DCM (3 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляют периодинан Десса-Мартина (24 мг, 0,06 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут, затем при комнатной температуре в течение 18 часов, гасят водой и насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяют, промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением требуемого альдегида.

1.2.40. Метод V. Синтез амина путем перегруппировки Гофмана (sequence Vi, затем Vii)

1.2.40.1. Vi. Гидролиз нитрила

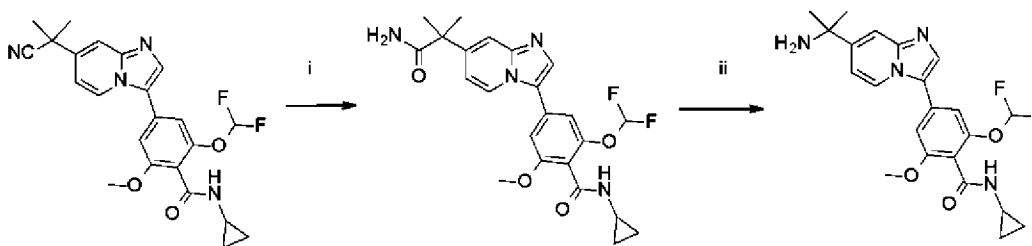
[0435] К раствору нитрила (1 экв) в смеси EtOH и насыщенного раствора K_2CO_3 (1/1) при 0°C добавляют водный раствор H_2O_2 (30% по массе раствор в воде, CAS# 7722-84-1; избыток). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5-13 часов. Реакционную смесь гасят солевым раствором и экстрагируют с помощью

DCM. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют или пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом.

1.2.40.2. Vii. Перегруппировка

[0436] К раствору полученного выше амида (1 экв) в смеси ACN/вода (1/2) при 0°C добавляют PIFA (CAS# 2712-78-9; 1,1 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2-18 часов, затем гасят насыщенным раствором Na_2CO_3 или водой или 1N раствором NaOH, и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют под вакуумом и непосредственно используют без дополнительной очистки или очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

Иллюстративный синтез соединения Cpd 106



Стадия i. 4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксо-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид

[0437] К раствору Cpd 19 (60 мг, 0,14 ммоль, 1 экв) в смеси EtOH (2 мл) и насыщенного раствора K_2CO_3 (2 мл) при 0°C добавляют водный раствор H_2O_2 (30% по массе раствор в воде; 1 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, затем добавляют дополнительное количество H_2O_2 (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят соевым раствором и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом с получением 4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксо-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамида.

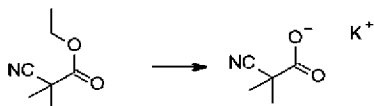
Стадия ii. Cpd 106

[0438] К раствору полученного выше амида (1 экв) в смеси ACN/вода (1/2 мл) при 0°C добавляют PIFA (64 мг, 0,15 ммоль, 1,1 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасят насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

1.2.41. Метод W. Синтез карбоксилатных солей калия

[0439] К раствору эфирного производного (1 экв) в смеси EtOH и воды добавляют t-BuOK (1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 1-3 часов, затем концентрируют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

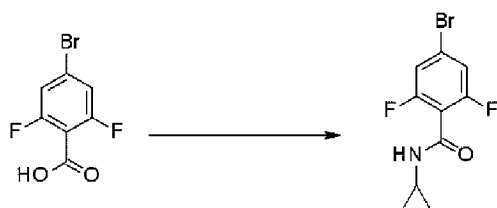
Иллюстративный синтез промежуточного соединения Int 170



[0440] К раствору этил 2-циано-2-метил-пропаноата (CAS# 1572-98-1; 25 г, 177 ммоль, 1 экв) в EtOH (354 мл) добавляют воду (3,5 мл) и t-BuOK (CAS# 865-47-4; 20 г, 177 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов, затем концентрируют при пониженном давлении, и полученное твердое вещество фильтруют и сушат под вакуумом в течение 18 часов с получением требуемого промежуточного соединения.

Пример 2. Получение соединения по изобретению.

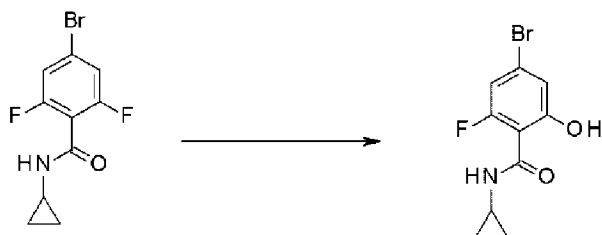
2.1. Int 1



[0441] В реакторе с рубашкой объемом 15 литров, 4-бром-2,6-дифторбензойную кислоту (CAS# 183065-68-1; 900 г, 3,80 моль, 1 экв) добавляют к SOCl₂ (CAS# 7719-09-7; 1,4 л, 19,1 моль, 5 экв) в толуоле (2 объема, 1,8 л) в токе N₂ при 20°C (температура рубашки). Суспензию затем нагревают до 80°C в течение 17 часов (температура рубашки поддерживается при 80°C). Реакционную смесь охлаждают до 40°C и концентрируют (200 мл толуола используют для промывки реактора). К остатку добавляют толуол (1 объем, 900 мл), и раствор концентрируют. Жидкий остаток (940 г) растворяют в DCM (5 объемов, 4,5 л) в атмосфере N₂ и загружают в реактор объемом 15 л. Реакционную смесь охлаждают до 13°C (температура рубашки: 5°C), и добавляют в течение 1,3 часа смесь Et₃N (582 мл, 4,18 моль, 1,1 экв) и циклопропиламина (276 мл, 4,0 моль, 1,1 экв), поддерживая температуру ниже 25°C (в процессе добавления температуру в рубашке поддерживают около 5°C). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере N₂ при 20°C в течение 14 часов. К суспензии добавляют воду (2,2 объема, 2 л). Двухфазный раствор перемешивают (200 об/мин) в течение 15 минут. Затем органическую фазу последовательно промывают 5% раствором NaHCO₃ (1,1 объем, 1 л) и 20% раствором NaCl (1,1 объем, 1 л). Собирают слой DCM и загружают в реактор объемом 15 л. Проводят замену растворителя в реакторе объемом 15 л: к слою DCM добавляют 1 л гептана. Смесь постепенно нагревают при температуре рубашки 65°C, и DCM удаляют в диапазоне температур от 43°C до 50°C. После удаления 2 л DCM, добавляют 1 л гептана. После удаления суммарно 4 л растворителя, добавляют 1 л гептана, и смесь охлаждают до 20°C в течение 20 минут. И наконец, добавляют 1 л гептана (суммарно добавлено 4 л гептана), и смесь перемешивают при 20°C в течение 45 минут. Суспензию фильтруют, и осадок на

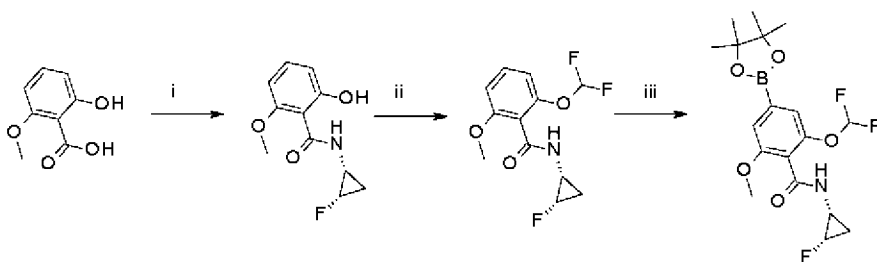
фильтре промывают с помощью 1,5 л гептана. Твердое вещество сушат при 50°C под вакуумом в течение ночи с получением требуемого промежуточного соединения.

2.2. Int 2



[0442] В реакторе с рубашкой объемом 15 литров, 4N раствор NaOH (2,1 л, 8,6 моль, 2,5 экв) добавляют одной порцией к раствору Int 1 (952 г, 3,45 моль, 1 экв) в DMSO (2 объема, 1,9 л). Суспензию нагревают до 90°C (температура рубашки поднимают от 50°C до 90°C в течение 20 минут, затем поддерживают при 90°C в течение 2 часов). Реакционную смесь затем охлаждают до 25°C (температуру рубашки понижают от 90°C до 5°C в течение 45 минут), и добавляют 2 N раствор HCl (2,7 л, 5,4 моль, 0,63 экв/NaOH) до тех пор, пока величина pH не достигает pH 3. В процессе добавления HCl, температуру поддерживают ниже 30°C (добавление в течение 20 минут и температура рубашки поддерживается около 5°C). Суспензию перемешивают при 200 об/мин в течение 2 часов при снижении температуры до 20°C (температура рубашки поддерживается около 5°C). Затем суспензию фильтруют. Влажный осадок на фильтре промывают водой (два раза по 2 л, 2*2 объема), и твердое вещество сушат на пористом стеклянном фильтре в течение ночи. Твердое вещество сушат в вакуумном сушильном шкафу при 50°C в течение 3 дней с получением требуемого промежуточного соединения.

2.3. Int 8



2.3.1. Стадия i. N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-2-гидрокси-6-метокси-бензамид

[0443] К раствору 2-гидрокси-6-метокси-бензойной кислоты (CAS# 3147-64-6; 50 г, 297 ммоль, 1 экв) в DCM (300 мл) добавляют порциями 1,1'-карбонилдиимидазол (CAS# 530-62-1; 49 г, 297 ммоль, 1 экв), что вызывает выделение CO₂. Затем к смеси добавляют (1R,2S)-2-фторциклопропанамина 4-метилбензолсульфонат (CAS# 143062-84-4; 80 г, 312 ммоль, 1,05 экв) и Et₃N (50 мл, 359 ммоль, 1,21 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Добавляют воду, и величину pH доводят до 2 с помощью 12N раствора HCl (60 мл). Органический слой отделяют, и водный слой экстрагируют два раза с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают три раза насыщенным раствором NaHCO₃ и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и

концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/EtOAc 100/0-90/10) с получением требуемого промежуточного соединения.

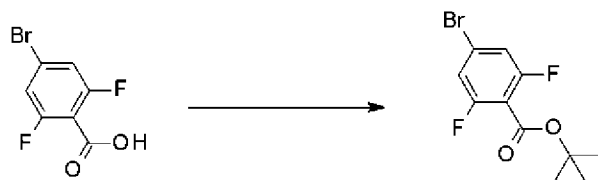
2.3.2. Стадия ii. 2-(Дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-бензамид

[0444] В 3-горлую круглодонную колбу, снабженную датчиком температуры и воронкой, содержащую раствор полученного выше N-[(1R, 2S)-2-фторциклопропил]-2-гидрокси-6-метокси-бензамида (29 г, 130 ммоль, 1 экв) в смеси ACN/вода (146 мл/146 мл), при 5°C добавляют гидроксид калия (73 г, 1298 ммоль, 10 экв) в течение 1 часа. Затем добавляют по каплям чистый бромдиформетил диэтилфосфонат (CAS# 65094-22-6; 46 мл, 260 ммоль, 2 экв) в течение 40 минут при поддержании температуры реакции ниже 12°C. Реакционную смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 40 минут. Реакционный раствор затем экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток ресуспендируют в MTBE (80 мл). Суспензию фильтруют, твердое вещество промывают с помощью MTBE (20 мл) и сушат с получением требуемого промежуточного соединения.

2.3.3. Стадия iii. Int 8

[0445] К раствору полученного выше 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамида (22 г, 76 ммоль, 1 экв) в THF (217 мл) в инертной атмосфере при комнатной температуре добавляют B₂pin₂ (CAS# 73183-34-3; 25 г, 98 ммоль, 1,3 экв), 4,4'-дитретбутил-2,2'-бипиридин (CAS# 72914-19-3; 829 мг, 3,0 ммоль, 0,04 экв) и [Ir(ОСН₃)(COD)]₂ (CAS# 12148-71-9; 1 г, 1,5 ммоль, 0,02 экв). Полученную смесь нагревают до 70°C в течение 2 часов, затем концентрируют под вакуумом. Этот остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/EtOAc 90/10). Собранные фракции концентрируют, и полученное твердое вещество затем растворяют в смеси DCM/гептан (100 мл/330 мл) и перемешивают в течение 15 минут. Суспензию фильтруют, твердое вещество промывают два раза гептаном, сушат под вакуумом с получением требуемого соединения.

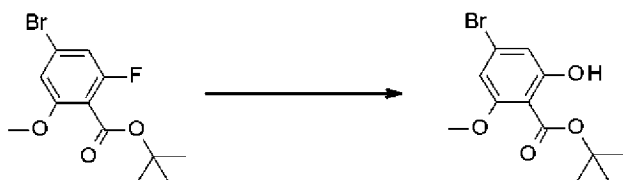
2.4. Int 12



[0446] К раствору 4-бром-2,6-дифтор-бензойной кислоты (CAS# 183065-68-1; 15 г, 63 ммоль, 1 экв) в THF (210 мл) добавляют трет-бутанол (31 мл.), дитретбутилдикарбонат (CAS# 183065-68-1; 28 г, 130 ммоль, 2 экв) и 4-диметиламинопиридин (CAS# 1122-58-3; 1,6 г, 13 ммоль, 0,2 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют имидазол (CAS# 288-32-4; 5,7 г, 82 ммоль, 1,3 экв), и

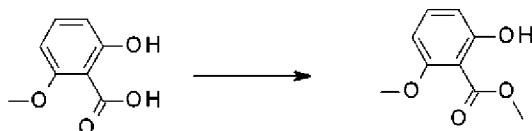
реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрируют, разбавляют с помощью EtOAc и промывают последовательно 1N раствором HCl, 0,2M раствор NaH₂PO₄, водой и соевым раствором. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением требуемого промежуточного соединения.

2.5. Int 14



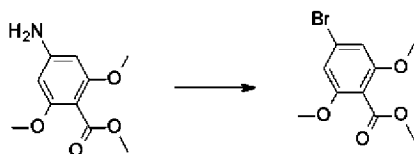
[0447] К раствору 2-(метилсульфонил)этанола (CAS# 15205-66-0; 16 г, 120 ммоль, 1,5 экв) в DMF (100 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют NaN (60% суспензию в масле, CAS# 7646-69-7; 9 г, 230 ммоль, 2,7 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут, и добавляют раствор третбутил 4-бром-2-фтор-6-метокси-бензоата Int 13 (25 г, 82 ммоль, 1 экв) в DMF (60 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят путем добавления 2N раствора HCl (170 мл, 4,0 экв) и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха с получением требуемого промежуточного соединения.

2.6. Int 17



[0448] К раствору кислоты (CAS# 3147-64-6; 5,56 г, 33 ммоль, 1 экв) в MeOH (60 мл) добавляют по каплям серную кислоту (CAS# 7664-93-9; 3,5 мл, 66 ммоль, 2 экв). Полученный раствор нагревают до 70°C в течение 18 часов. Затем добавляют тионилхлорид (CAS# 7719-09-7; 1 мл, 13,2 ммоль, 0,4 экв), и полученную смесь перемешивают при 55°C в течение 72 часов. Раствор концентрируют под вакуумом, гасят водой и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-93/7) с получением требуемого промежуточного соединения.

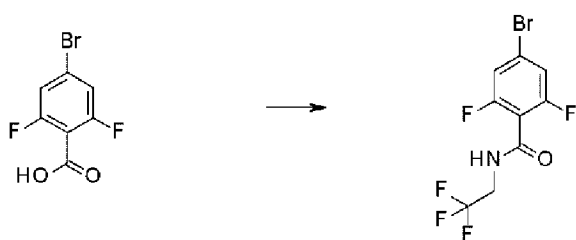
2.7. Int 21



[0449] К раствору метил 4-амино-2,6-диметоксибензоата (CAS# 3956-34-1; 8 г, 38 ммоль, 1 экв) в ACN (160 мл) при 0°C осторожно добавляют H₂SO₄ (8 мл, 151 ммоль, 4

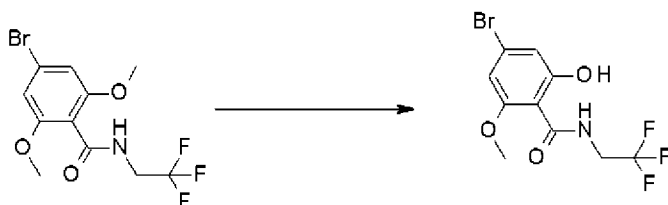
экв) в воде (17 мл). Затем добавляют по каплям раствор нитрита натрия (CAS# 7632-00-0; 2,7 г, 39 ммоль, 1,02 экв) в воде (16 мл). Образуется осадок. Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Затем вводят порциями CuBr (CAS# 7789-45-9; 20,4 г, 142 ммоль, 3,75 экв). Полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, фильтруют через целит. Твердое вещество промывают с помощью DCM (300 мл). Фильтрат промывают водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 98/2-70/30) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.8. Int 23



[0450] 4-бром-2,6-дифторбензойную кислоту (CAS# 183065-68-1; 90,5 г, 381,9 ммоль, 1 экв) добавляют к SOCl₂ (CAS# 7719-09-7; 181 мл, 6,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником. После кипячения с обратным холодильником в течение 6 часов, нагревание прекращают, и реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют толуолом (181 мл, 2 объема) и концентрируют для удаления остаточного тионилхлорида. Жидкий осадок разбавляют с помощью DCM (453 мл, 5 объемов). К реакционной смеси в атмосфере N₂ добавляют трифторэтиламина гидрохлорид (CAS# 373-88-6 ; 54,3 г, 401 ммоль, 1,05 экв), и смесь охлаждают до 5°C. Затем добавляют по каплям Et₃N (117 мл, 840 ммоль, 2,2 экв), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 27°C. Реакционную смесь затем перемешивают в атмосфере N₂ при комнатной температуре в течение 14 часов. Суспензию разбавляют с помощью DCM (1000 мл, 10 объемов). Органическую фазу промывают водой (500 мл, 5 объемов) и насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл, 5 объемов). Органическую фазу сушат над Na₂SO₄ (100 г), фильтруют, концентрируют и растирают с гептаном (500 мл, 6 объемов). Суспензию фильтруют и промывают гептаном (500 мл, 6 объемов), и твердое вещество сушат при пониженном давлении с получением требуемого соединения.

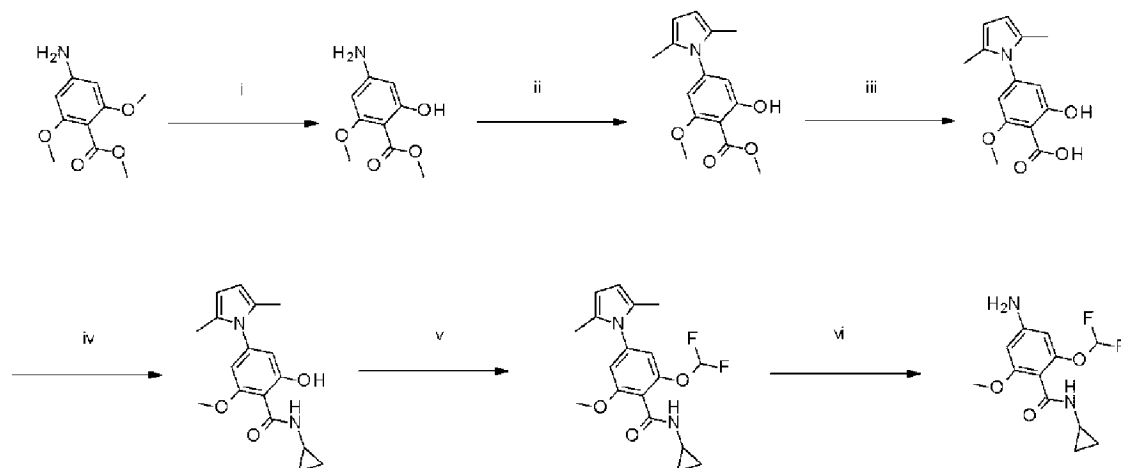
2.9. Int 25



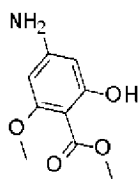
[0451] К раствору Int 24 (700 мг, 2,05 ммоль, 1,0 экв) в DCM (28 мл) при 0°C

добавляют по каплям BCl_3 (1М в DCM, CAS# 10294-34-5; 4,5 мл, 4,50 ммоль, 2,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, затем гасят 0,1N раствором HCl и льдом. Полученный раствор экстрагируют с помощью DCM с несколькими каплями MeOH . Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

2.10. Int 28



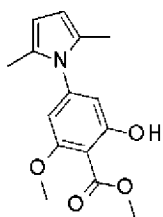
2.10.1. Стадия i. Метил 4-амино-2-гидрокси-6-метокси-бензоат



[0452] К раствору метил 4-амино-2,6-диметокси-бензоата (CAS# 3956-34-1; 8,75 г, 41 ммоль, 1 экв) в осушенном DCM (230 мл) в атмосфере N_2 добавляют по каплям при 0°C BCl_3 (1 М в DCM, CAS# 10294-34-5; 91 мл, 91 ммоль, 2,2 экв). Полученный раствор перемешивают в течение 45 минут, и при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют 2 N раствор HCl и ледяную воду, и смесь экстрагируют два раза с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над безводным Na_2SO_4 , и концентрируют под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 197,1; m/z MW (наблюдаемая): 198,2 ($\text{M}+\text{H}$)

2.10.2. Стадия ii. Метил 4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензоат

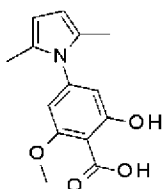


[0453] К раствору метил 4-амино-2-гидрокси-6-метокси-бензоата (4,72 г, 24 ммоль, 1 экв) в AcOH (100 мл) добавляют 2,5-гександион (CAS# 110-13-4; 5,62 мл, 48 ммоль, 2 экв) и перемешивают при 110°C в течение 15 минут, затем при комнатной температуре в

течение 1,5 часов. Смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 50/50) с получением требуемого промежуточного соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 275,3; m/z MW (наблюдаемая): 276,3 (M+H)

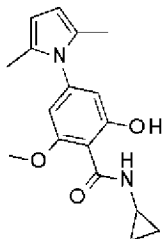
2.10.3. Стадия iii. 4-(2,5-Диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензойная кислота



[0454] К раствору полученного выше метил 4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензоата (6,10 г, 22 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют 2 N раствор NaOH (133 мл, 266 ммоль, 12 экв). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 часов, концентрируют под вакуумом, затем водный слой подкисляют 2 N раствором HCl (140 мл) и экстрагируют с помощью DCM три раза. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 261,2; m/z MW (наблюдаемая): 262,2 (M+H)

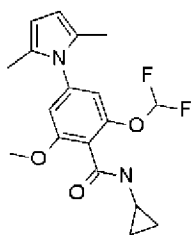
2.10.4. Стадия iv. N-циклопропил-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензамид



[0455] К перемешиваемому раствору полученной выше 4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензойной кислоты (10 г, 38,3 ммоль, 1 экв) и HATU (CAS# 14893-10-1; 16,01 г, 42,1 ммоль, 1,1 экв) в безводном DMF (200 мл) добавляют DIPEA (13,3 мл, 76,5 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут и добавляют циклопропиламин (CAS# 765-30-0; 3,2 мл, 45,9 ммоль, 1,2 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрируют и затем разбавляют с помощью EtOAc и воды. Органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-70/30) с получением требуемого соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 300,3; m/z MW (наблюдаемая): 301,3 (M+H)

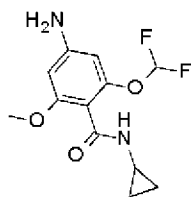
2.10.5. Стадия v. N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-6-метокси-бензамид



[0456] К перемешиваемому раствору N-циклопропил-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-2-гидрокси-6-метокси-бензамида (6,3 г, 21,1 ммоль, 1 экв) в ACN (100 мл) при -10°C добавляют по каплям KOH (23,6 г, 421 ммоль, 20 экв) в H_2O (100 мл). Полученную смесь перемешивают при -10°C в течение 25 минут, и добавляют по каплям диэтил(бромдифторметил)фосфонат (7,49 мл, 44,14 ммоль, 2 экв) в ACN (15 мл). Смесь гасят смесью лед/ H_2O и экстрагируют два раза с помощью DCM. Органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 350,3; m/z MW (наблюдаемая): 351,5 (M+H)

2.10.6. Стадия vi. Int 28



[0457] К перемешиваемому раствору N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-(2,5-диметилпиррол-1-ил)-6-метокси-бензамида (6,8 г, 19,3 ммоль, 1 экв) в EtOH (100 мл) при комнатной температуре добавляют гидрохлорид гидроксилamina (CAS# 5470-11-1; 13,4 г, 193 ммоль, 10 экв) в H_2O (50 мл). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 18 часов. Добавляют гидрохлорид гидроксилamina (5 экв) и Et_3N (2 экв). Полученную смесь перемешивают при 110°C в течение 3,5 часов. EtOH концентрируют под вакуумом. Величину pH водного слоя доводят до pH 9 2N раствором NaOH, и полученный раствор экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 0-5% MeOH в DCM. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5). Продуктовые фракции объединяют и концентрируют под вакуумом. Твердое вещество растирают с Et_2O и фильтруют с получением требуемого промежуточного соединения.

2.11. Int 37



[0458] К раствору 4-фторбензолацетонитрила (CAS# 459-22-3, 1 г, 7,4 ммоль, 1 экв) в THF при 0°C добавляют метилиодид (CAS# 74-88-4, 1,38 мл, 22,2 ммоль, 3,0 экв), затем

добавляют порциями *t*-BuOK (CAS# 865-47-4, 2,49 г, 22,2 ммоль, 3 экв) в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов до полного завершения реакции. Реакционную смесь гасят соевым раствором и экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения.

2.12. Int 39



[0459] К раствору KOH (CAS# 1310-58-3, 314 мг, 5,6 ммоль, 2,8 экв) в DMSO (4 мл) добавляют по каплям раствор 4-фторбензол-ацетонитрила (CAS# 459-22-3, 270 мг, 2,0 ммоль, 1 экв) и 1,3-дибромпропана (CAS# 109-64-8, 213 мкл, 2,10 ммоль, 1,05 экв) в Et₂O (0,4 мл). Реакционную смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов до полного завершения реакции. Реакционную смесь гасят водой (0,5 мл), фильтруют через слой целита и промывают с помощью Et₂O. Водный слой экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-90/10) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.13. Int 58



[0460] К раствору нитрила Int 62 (2,8 г, 17,8 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (50 мл) при -35°C в инертной атмосфере добавляют *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 5 г, 44,5 ммоль, 2,5 экв), затем метилйодид (CAS# 74-88-4; 3,1 мл, 44,5 ммоль, 2,5 экв). Полученный раствор затем подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого соединения.

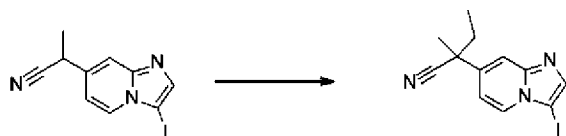
2.14. Int 64



[0461] К раствору нитрила Int 62 (100 мг, 0,64 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (3 мл) в инертной атмосфере добавляют *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 71 мг, 0,64 ммоль, 1 экв), затем метилйодид (CAS# 74-88-4; 40 мкл, 0,64 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Реакционную смесь гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом.

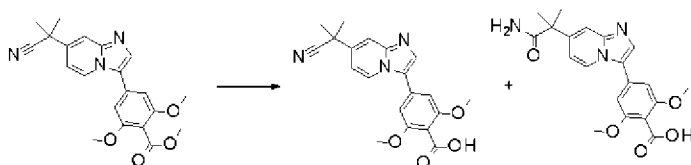
Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого соединения.

2.15. Int 65



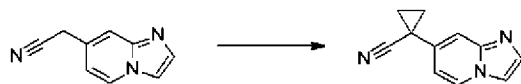
[0462] К раствору Int 63 (20 мг, 0,13 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (2 мл) при 0°C добавляют *t*-BuOK (CAS# 865-47-4, 17 мг, 0,15 ммоль, 1,2 экв) и йодэтан (CAS# 75-03-6, 12 мкл, 0,15 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 минут, затем гасят насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагируют с помощью DCM (два раза). Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор, концентрируют досуха с получением требуемого промежуточного соединения.

2.16. Int 66



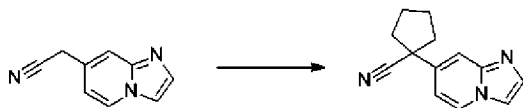
[0463] К раствору производного метилового эфира Int 56 (609 мг, 1,60 ммоль, 1 экв) в смеси MeOH/THF (1:1, 14 мл) добавляют 2N раствор NaOH (4,8 мл, 9,63 ммоль, 6 экв). Полученный раствор нагревают при 70°C в течение 26 часов, затем перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Органические растворители удаляют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой, величину pH доводят до кислого значения 2 N раствором HCl, добавляют ACN, и полученный раствор концентрируют под вакуумом. Остаток растирают в ACN, твердое вещество фильтруют, промывают с помощью ACN, MeOH и DCM и сушат под вакуумом с получением смеси 2 соединений циано- и первичного амина Int 66.

2.17. Int 67



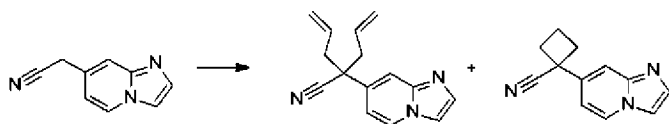
[0464] К раствору нитрила Int 62 (200 мг, 1,27 ммоль, 1 экв) в осушенном ACN (10 мл) при 0°C добавляют Cs₂CO₃ (CAS# 7646-69-7; 1,03 г, 3,18 ммоль, 2,5 экв), затем 1,2-дибромэтан (CAS# 110-52-1; 241 мкл, 2,80 ммоль, 2,2 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем при 65-70°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят водой, насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-97,5/2,5) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.18. Int 69



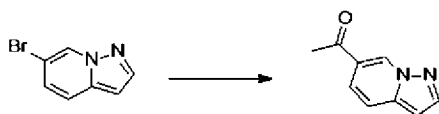
[0465] К дегазированному раствору нитрила Int 62 (100 мг, 0,63 ммоль, 1 экв) в осушенном DMF (6 мл) в инертной атмосфере при 0°C добавляют гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 76 мг, 1,91 ммоль, 3 экв), 1,4-дибромбутан (CAS# 110-52-1; 91 мкл, 0,76 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут, затем гасят водой, насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98,5/1,5) с получением требуемого соединения.

2.19. Int 71 и Int 73



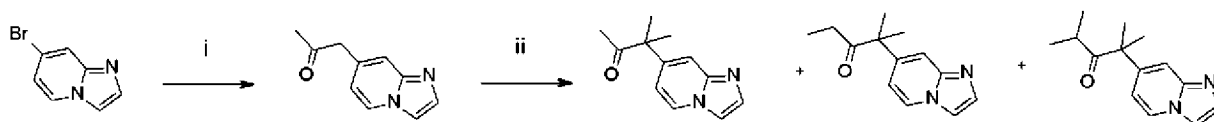
[0466] К раствору Int 62 (150 мг, 0,95 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (4 мл) при 0°C добавляют *t*-BuOK (CAS# 865-47-4; 321 мг, 2,86 ммоль, 3 экв), затем 1,3-дибромбутан (242 мкл, 2,39 ммоль, 2,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов, и при 70°C в течение 4 часов, затем гасят насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-97,5/2,5) с получением двух промежуточных соединений Int 71 и Int 73.

2.20. Int 75



[0467] К дегазированному раствору 6-бромпиразоло[1,5-а]-пиридина (CAS# 1264193-11-4; 1 г, 5,07 ммоль, 1 экв) в диоксане (34 мл) в инертной атмосфере добавляют трибутил(1-этоксивинил)станнан (CAS# 97674-02-7; 2,2 г, 6,09 ммоль, 1,2 экв) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (CAS# 14221-01-3; 587 мг, 0,51 ммоль, 0,1 экв). Смесь перемешивают при 100°C в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры и затем добавляют 2N раствор HCl (5,2 мл, 10,1 ммоль, 2 экв), и полученный раствор перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-75/35) с получением требуемого соединения.

2.21. Int 80



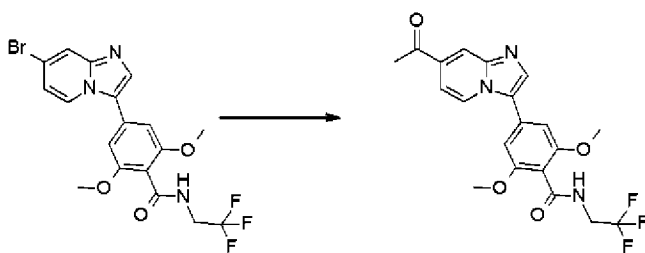
2.21.1. Стадия i. 1-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпропан-2-он

[0468] К раствору 7-бромимидазо[1,2-а]пиридина (CAS# 808744-34-5; 1 г, 5,07 ммоль, 1 экв) в осушенном диоксане в атмосфере N_2 добавляют Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 3,3 г, 10,1 ммоль, 2 экв), ацетон (CAS# 67-64-1; 5,6 мл, 76,1 ммоль, 15 экв) MorDalphos (CAS# 1237588-12-3; 94 мг, 0,20 ммоль, 0,04 экв) и бис[циннамил палладия(II) хлорид (CAS# 12131-44-1); 52 мг, 0,10 ммоль, 0,02 экв). Полученную смесь перемешивают при 90°C в течение 18 часов. Затем вводят дополнительное количество MorDalphos (47 мг, 0,10 ммоль, 0,02 экв), бис[циннамил палладия(II) хлорида (CAS# 12131-44-1); 26 мг, 0,05 ммоль, 0,01 экв) и ацетона (5,6 мл, 76,1 ммоль, 15 экв). Реакционную смесь дегазируют и нагревают до 90°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, образовавшийся осадок фильтруют, фильтрат концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 99/1-98/2) с получением 1-имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпропан-2-она.

2.21.2. Стадия ii. Int 80

[0469] К раствору полученного выше промежуточного соединения кетона (322 мг, 1,85 ммоль, 1 экв) в THF (10 мл) при 0°C добавляют t-BuOK (CAS# 865-47-4, 622 мг, 5,54 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивают 5 минут при 0°C, затем добавляют метилиодид (CAS# 74-88-4, 345 мкл, 5,54 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 20 минут. Реакционную смесь гасят 10% раствором $Na_2S_2O_3$, экстрагируют с помощью DCM, фильтруют через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 99/1-98/2) с получением смеси трех промежуточных соединений.

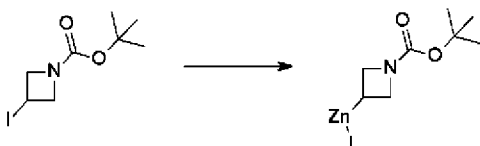
2.22. Int 81



[0470] К раствору бромида Int 36 (40 мг, 0,087 ммоль, 1 экв), н-бутилвинилового эфира (CAS# 111-34-2; 56 мкл, 0,44 ммоль, 5 экв) и Et_3N (36 мкл, 0,23 ммоль, 3 экв) в дегазированном DMF (1 мл) добавляют $Pd(OAc)_2$ (CAS# 3375-31-3; 0,8 мг, 0,003 ммоль, 0,04 экв) и dppp (CAS# 6737-42-4; 1,5 мг, 0,004 ммоль, 0,043 экв). Полученный раствор нагревают до 100°C в течение 18 часов, затем вводят дополнительное количество $Pd(OAc)_2$ (0,6 мг, 0,003 ммоль, 0,04 экв) и dppp (3,6 мг, 0,009 ммоль, 0,1 экв), затем EtOH (0,4 мл). Полученную смесь перемешивают при 100°C в течение 8 часов, затем охлаждают

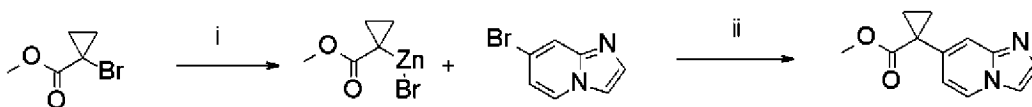
до комнатной температуры и перемешивают в течение 72 часов. Опять добавляют $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,6 мг, 0,003 ммоль, 0,03 экв), dppp (2 мг, 0,006 ммоль, 0,06 экв) и *n*-бутилвиниловый эфир (56 мкл, 0,44 ммоль, 5 экв), и раствор нагревают до 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят водой и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/ EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.23. Int 83



[0471] К суспензии цинковой пыли (CAS#7440-66-6; 248 мг, 3,81 ммоль, 1,4 экв) в DMA (2 мл) добавляют 1,2-дибромэтан (CAS#106-93-4; 24 мкл, 0,28 ммоль, 0,1 экв) и триметилсилан (CAS# 993-07-7; 35 мкл, 0,28 ммоль, 0,1 экв). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, добавляют 1-Вос-3-(йод)азетидин (CAS# 254454-54-1; 790 мг, 2,79 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивают при 65°C в течение 1 часа, затем охлаждают до комнатной температуры и непосредственно используют на следующей стадии.

2.24. Int 100



2.24.1. Стадия i. Бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)цинк

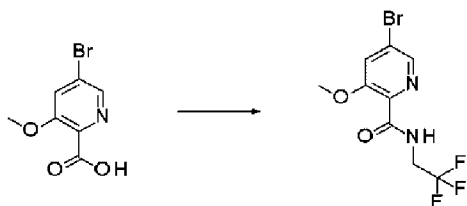
[0472] InCl_3 (CAS# 10025-82-8; 310 мг, 1,4 ммоль, 0,05 экв) и цинковую пыль (CAS# 7440-66-6; 9,1 г, 140 ммоль, 5 экв) загружают в круглодонную колбу объемом 250 мл и продувают струей аргона в течение 15 минут, затем загружают безводный THF (40 мл). Добавляют тремя порциями бром (CAS# 7726-95-6; 140 мкл, 2,79 ммоль, 0,1 экв) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают до 55°C при интенсивном перемешивании. Нагревательный блок удаляют, и добавляют раствор метил 1-бромциклопропанкарбоксилата (CAS# 96999-01-8; 5 г, 27,9 ммоль, 1 экв) в THF (10 мл) при 55°C в течение 2-3 минут и перемешивают в течение 3,25 часа при 55°C, затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение 16 часов. Полученный раствор титруют и непосредственно используют на следующей стадии.

2.24.2. Стадия ii. Int 100

[0473] К раствору Q-Phos (CAS# 312959-24-3; 187 мг, 0,26 ммоль, 0,04 экв) и $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (CAS# 32005-36-0; 151 мг, 0,26 ммоль, 0,04 экв) в безводном THF (20 мл) добавляют 7-бромимидазо[1,2-а]-пиридин (CAS# 808744-34-5; 1,3 г, 6,60 ммоль, 1 экв). Добавляют по каплям раствор свежеприготовленного бром-(1-метоксикарбонил-

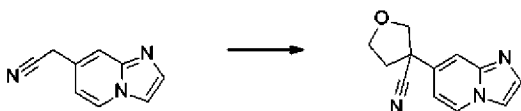
циклопропил)цинка (0,43 М в THF, 21,5 мл, 9,24 ммоль, 1,4 экв) в течение 15 минут. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разбавляют с помощью DCM (150 мл) и гасят насыщенным раствором NH_4Cl (30 мл). Слои разделяют, органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0 и 90/10). Целевой продукт затем растворяют в смеси DCM/MeOH, и DCM медленно испаряют. Твердое вещество фильтруют, промывают с помощью MeOH и сушат под вакуумом с получением требуемого соединения.

2.25. Int 109



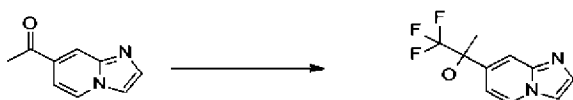
[0474] К раствору 5-бром-3-метокси-пиридин-2-карбоновой кислоты (CAS# 1142191-66-9, 500 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв) в безводном DMF (8,3 мл) добавляют DIPEA (563 мкл, 3,23 ммоль, 1,5 экв) и HATU (901 мг, 2,37 ммоль, 1,1 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, и добавляют гидрохлорид 2,2,2-трифтопентанамина (CAS# 373-88-6, 350 мг, 2,59 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов и затем испаряют досуха. Остаток разбавляют с помощью DCM, и образуется осадок. Твердое вещество фильтруют, фильтрат концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 10/0-1/1) с получением требуемого соединения.

2.26. Int 111



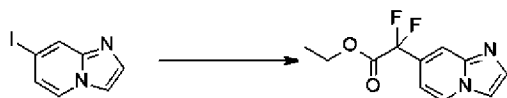
[0475] К раствору Int 62 (50 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв) и 1-хлор-2-(хлорметокси)этана (CAS# 1462-33-5, 31 мкл, 0,32 ммоль, 1,0 экв) в смеси Et_2O /THF (1:1, 0,4 мл) при -20°C добавляют раствор NaH (60% суспензии в масле CAS# 7646-69-4; 38 мг, 0,95 ммоль, 3 экв) в NMP (0,95 мл). Реакционную смесь подогревают до комнатной температуры в течение 18 часов. Добавляют ледяную воду, и смесь экстрагируют с помощью EtOAc (два раза). Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения.

2.27. Int 114



[0476] К раствору 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этанона (CAS# 1036991-50-0; 200 мг, 0,86 ммоль, 1 экв) в THF (6 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляют (трифторметил)триметилсилан (CAS# 81290-20-2; 265 мкл, 1,29 ммоль, 1,2 экв) и фторид тетрабутиламмония (1М в THF, CAS# 429-41-4; 9 мкл, 0,009 ммоль, 0,007 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов, и добавляют дополнительное количество фторида тетрабутиламмония (860 мкл, 0,86 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого соединения.

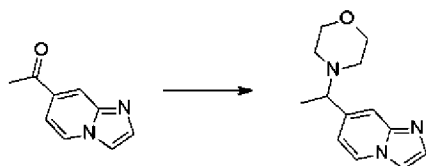
2.28. Int 116



[0477] К раствору 7-йодимидазо[1,2-а]пиридина (CAS# 908269-30-7; 500 мг, 2,05 ммоль, 1 экв) в дегазированном DMSO (10 мл) добавляют медь (CAS# 7440-50-8; 470 мг, 7,37 ммоль, 3,6 экв) и этил-2-бром-2,2-дифторацетат (CAS# 667-27-6; 447 мкл, 3,48 ммоль, 1,7 экв). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 часов, затем гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, солевой раствор, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением требуемого соединения.

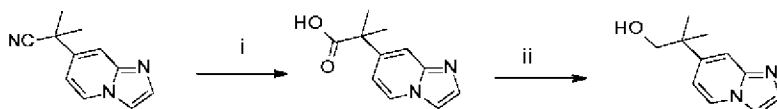
[0478]

2.29. Int 122



[0479] К раствору 1-(имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)этанона (CAS# 1036991-50-0; 30 мг, 0,19 ммоль, 1 экв) в MeOH (0,7 мл) добавляют морфолин (CAS# 110-91-8; 49 мкл, 0,56 ммоль, 3 экв), AcOH (32 мкл, 0,56 ммоль, 3 экв) и NaBH_3CN (CAS# 25895-60-7; 35 мг, 0,56 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 21 часа, затем гасят насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью EtOAc/MeOH 100/0-90/10) с получением требуемого соединения.

2.30. Int 124



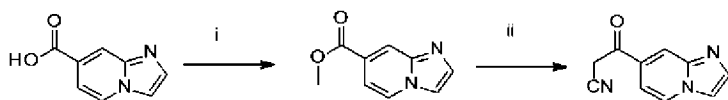
2.30.1. Стадия i. 2-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-2-метил-пропановая кислота

[0480] В небольшую колбу, содержащую Int 58 (500 мг, 2,70 ммоль, 1 экв) добавляют раствор концентрированной HCl (37% водный раствор, CAS# 7647-01-0; 1,8 мл). Колбу герметизируют, полученный раствор перемешивают при 140°C в течение 18 часов, затем фильтруют. Твердое вещество промывают с помощью Et₂O и пентана с получением требуемой кислоты. Фильтрат концентрируют, остаток растирают с пентаном, фильтруют и сушат под вакуумом с получением второй партии требуемой кислоты.

2.30.2. Стадия ii. Int 124

[0481] К раствору полученной выше кислоты (250 мг, 1,22 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (20 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют LiAlH₄ (1M раствор в THF, CAS# 16853-85-3; 3,1 мл, 3,06 ммоль, 2,5 экв). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем гасят последовательно 4N раствором NaOH и EtOAc. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 минут, фильтруют. Фильтрат промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения.

2.31. Int 144



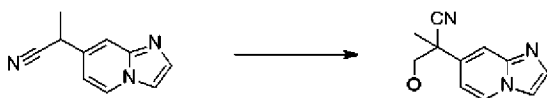
2.31.1. Стадия i. Метил имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксилат

[0482] К раствору имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоновой кислоты (CAS# 648423-85-2; 1 г, 6,16 ммоль, 1 экв) в MeOH (40 мл) добавляют серную кислоту (CAS# 7664-93-9; 1 мл). Полученный раствор перемешивают при 75°C в течение 18 часов, затем концентрируют досуха. Остаток разбавляют в EtOAc и воде, промывают насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом.

2.31.2. Стадия ii: Int 144

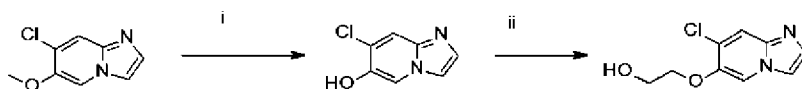
[0483] К дегазированному раствору полученного выше эфира (1,15 г, 6,53 ммоль, 1 экв) в осушенном толуоле (6 мл) в инертной атмосфере добавляют порциями гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 624 мг, 13,1 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь нагревают до 80°C, затем добавляют по каплям осушенный ACN (1,6 мл, 30,7 ммоль, 4,7 экв). Полученный раствор перемешивают при 80°C в течение 18 часов, затем охлаждают до 0°C. Образовавшееся твердое вещество фильтруют, разбавляют в воде и подкисляют до pH ниже 2N раствором HCl. Осадок фильтруют и сушат под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

2.32. Int 145



[0484] К дегазированному раствору Int 64 (85 мг, 0,50 ммоль, 2 экв) в осушенном DMF (5 мл) в инертной атмосфере добавляют параформальдегид (CAS# 30525-89-4; 90 мг, 1,5 ммоль, 6 экв), затем NaH (60% суспензию в масле CAS#7646-69-7; 10 мг, 0,25 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрируют под вакуумом, разбавляют в воде и подкисляют 1N раствором HCl. Водный слой концентрируют досуха, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0 to 97/3) с получением требуемого соединения.

2.33. Int 155



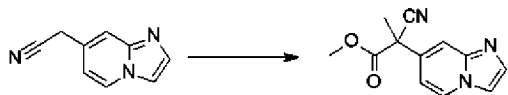
2.33.1. Стадия i. 7-Хлоримидазо[1,2-а]пиридин-6-ол

[0485] К раствору Int 135 (200 мг, 1,09 ммоль, 1 экв) в DCM при -78°C добавляют трибромид бора (1M в DCM, CAS# 10294-33-4; 5,5 мл, 5,47 ммоль, 5 экв). Полученный раствор перемешивают при -30°C в течение 30 минут, при 0°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и гасят с помощью MeOH, перемешивают в течение 1 часа, концентрируют под вакуумом. Остаток растирают в EtOAc, фильтруют и сушат под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

2.33.2. Стадия ii. Int 155

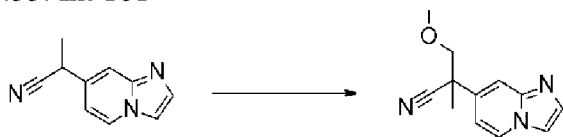
[0486] К раствору приготовленного выше промежуточного соединения (390 мг, 2,31 ммоль, 1 экв) в диоксане (1 мл) добавляют K_2CO_3 (CAS# 584-08-7; 798 мг, 5,8 ммоль, 2,5 экв), хлорид бензилтриэтиламмония (CAS# 56-37-1; 52 мг, 0,23 ммоль, 0,1 экв), затем раствор оксида этилена (2,5M в THF, CAS# 75-21-8; 9,2 мл, 23,1 ммоль, 10 экв). Полученную суспензию нагревают до 70°C в течение 3 часов, затем добавляют 2-йодэтанол (CAS# 624-76-0; 269 мкл, 3,45 ммоль, 1,5 экв) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией с обращенной фазой (элюируя смесью вода/ACN 98/2-70/30) с получением требуемого соединения.

2.34. Int 157



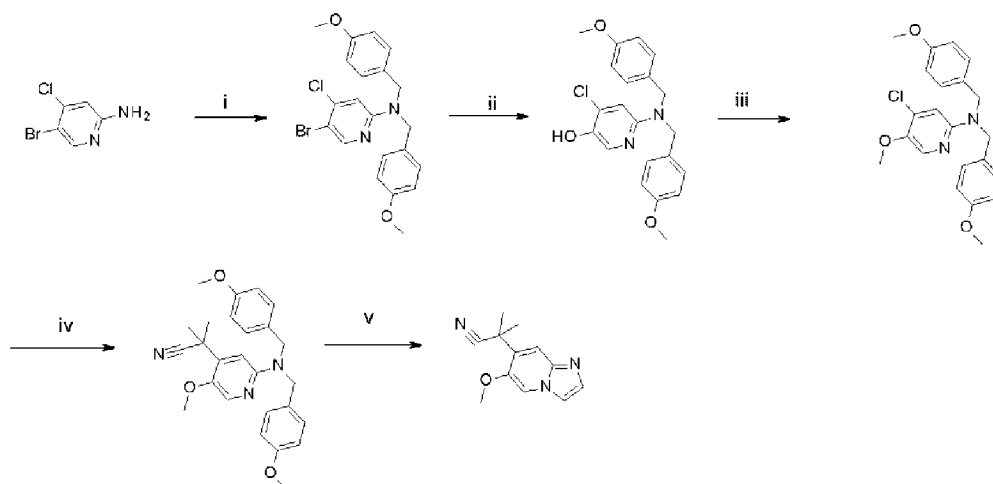
[0487] К дегазированному раствору Int 62 (100 мг, 0,64 ммоль, 1 экв) в диметилкарбонате (4 мл) в инертной атмосфере добавляют ацетат 1-бутил-3-метилимидазолия (CAS# 284049-75-8; 12 мг, 0,064 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь нагревают до 130°C в течение 18 часов, затем разбавляют с помощью EtOAc насыщенного раствора NH_4Cl . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением требуемого соединения.

2.35. Int 161



[0488] К раствору Int 64 (300 мг, 1,75 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (2 мл) при -78°C добавляют по каплям LDA (2М раствор в THF, 1,05 мл, 2,1 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 часа при -78°C, затем добавляют хлорметилметиловый эфир (CAS# 107-30-2; 160 мкл, 2,1 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь подогревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 5 минут при комнатной температуре, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью DCM (три раза). Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 90/10-70/30) с получением требуемого соединения.

2.36. Int 164



2.36.1. Стадия i. 5-Бром-4-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)-метил]пиридин-2-амин

[0489] К раствору 5-бром-4-хлор-пиридин-2-амина (CAS# 942947-94-; 20 г, 93,5 ммоль, 1 экв) в осушенном DMF (200 мл) при 0°C добавляют порциями NaN (60% суспензию в масле, CAS# 7646-69-7; 9,72 г, 243 ммоль, 2,6 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 20 минут. Добавляют по каплям 1-(хлорметил)-4-метокси-бензол (CAS# 824-98-6; 28,8 мл, 206 ммоль, 2,2 экв), и продолжают перемешивание в течение 90 минут при 0°C. Реакционную смесь выливают в смесь воды (2,2 л)/Et₂O (500 мл)/EtOAc (500 мл). Слои разделяют. Проводят два раза экстракцию с помощью 500 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой (1 л), соевым раствором (600 мл), сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток измельчают и растирают с 2×300 мл циклогексана, фильтруют и сушат с получением требуемого промежуточного соединения.

2.36.2. Стадия ii. 6-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-хлор-пиридин-3-ол

[0490] К раствору 5-бром-4-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)-метил]пиридин-2-амин (10 г, 22,1 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (200 мл) при -78°C добавляют по каплям n-BuLi (2,5 М раствор в гексане (CAS# 109-72-8; 11,1 мл, 27,6 ммоль, 1,25 экв). Смесь перемешивают в течение 1 часа, затем добавляют 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (CAS# 61676-62-8; 9,3 мл, 44,2 ммоль, 2 экв), поддерживая температуру ниже -65°C . После перемешивания в течение 45 минут, реакционную смесь подогревают до -20°C , поддерживая эту температуру с помощью смеси хлорид натрия/лед. Добавляют по каплям пероксид водорода (30% водный раствор (CAS# 7722-84-1; 9,0 мл, 88,4 ммоль, 4 экв). Смесь подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 45 минут, затем гасят водой (800 мл) и экстрагируют с помощью EtOAc (2×400 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток подщелачивают с помощью 800 мл 1 М раствора NaOH, затем добавляют 14 г NaOH. После перемешивания в течение 30 минут, полученный раствор экстрагируют с помощью 3×300 мл Et_2O . Затем величину pH водного слоя доводят до 6 раствором концентрированной HCl. Образовавшийся осадок фильтруют и промывают водой, сушат в вакуумном сушильном шкафу при 40°C в течение 10 часов с получением требуемого промежуточного соединения.

2.36.3. Стадия iii. 4-Хлор-5-метокси-N, N-бис[(4-метокси-фенил)метил]пиридин-2-амин

[0491] К раствору полученного выше промежуточного соединения (5,85 г, 13,4 ммоль, 1 экв) в осушенном DMF (47 мл) добавляют Cs_2CO_3 (CAS# 534-17-8; 6,54 г, 20,1 ммоль, 1,5 экв). Полученную суспензию перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре, затем добавляют йодметан (CAS# 74-88-4; 2,3 г, 16,1 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь нагревают при 70°C в течение 1,5 часов, гасят с помощью 600 мл смеси вода/ раствор NaCl и экстрагируют с помощью 3×150 мл EtOAc. Объединенные органические слои промывают 300 мл воды, 200 мл солевого раствора, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/EtOAc 100/0-95/5) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.36.4. Стадия iv. 2-[2-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-метокси-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрил

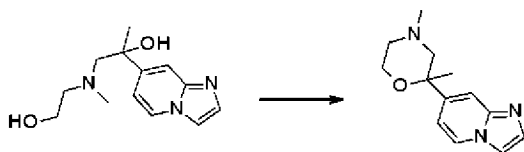
[0492] Раствор 4-хлор-5-метокси-N, N-бис[(4-метоксифенил)-метил]пиридин-2-амин (3,43 г, 8,51 ммоль, 1 экв), 2-метилпропан-нитрила (CAS# 78-82-0; 1,5 г, 21,3 ммоль, 2,5 экв) и LiHMDS (1,3 М THF раствор, 18,3 мл, 23,8 ммоль, 2,8 экв) в осушенном THF (26 мл) нагревают при микроволновом излучении при 115°C в течение 12 минут (реакцию проводят в трех пробирках одинакового объема для проведения реакций при воздействии микроволнового излучения). Объединенные реакционные смеси выливают в смесь EtOAc (200 мл)/вода (300 мл). Органический слой отделяют, экстрагируют с помощью EtOAc, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток

очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя, смесью DCM/EtOAc 100/0-90/10) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.36.5. Стадия v. Int 164

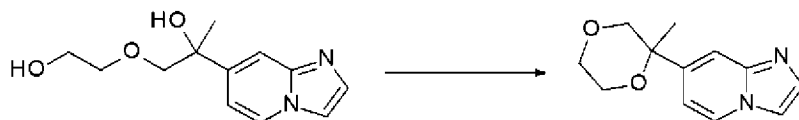
[0493] К перемешиваемому раствору 2-[2-[бис[(4-метокси-фенил)метил]амино]-5-метокси-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрила (2,40 г, 5,51 ммоль, 1 экв) в осушенном DCM (96 мл) добавляют TFA (CAS# 76-05-1; 14,6 г, 127 ммоль, 23 экв), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют с помощью DCM (70 мл) и насыщенного раствора NaHCO_3 (70 мл). Органический слой отделяют и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , и растворитель испаряют. Неочищенное вещество суспендируют в осушенном EtOH (48 мл). Добавляют NaHCO_3 (CAS# 144-55-8; 1,2 г, 13,8 ммоль, 2,5 экв), и смесь нагревают до 60°C. При перемешивании, добавляют по каплям 2-хлорацетальдегид (50% водный раствор, CAS# 107-20-0; 1,3 мл, 9,91 ммоль, 1,8 экв). Смесь нагревают при 80°C в течение 16 часов, затем концентрируют. Остаток разбавляют с помощью EtOAc (150 мл) и насыщенного раствора NaHCO_3 (200 мл). Органический слой отделяют, водный слой экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc/MeOH 100/0-97/3) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.37. Int 172



[0494] К раствору Int 173 (50 мг, 0,20 ммоль, 1 экв) в DCM (1 мл) при 0°C добавляют трифенилфосфин (CAS# 603-35-0; 73 мг, 0,28 ммоль, 1,4 экв). Затем добавляют по каплям раствор диизопропил-азодикарбоксилата (CAS# 2446-83-5; 55 мкл, 0,28 ммоль, 1,4 экв) в DCM (1 мл) в течение 40 минут, и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100). Соответствующие фракции концентрируют под вакуумом, разбавляют 1N раствором HCl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением требуемого промежуточного соединения.

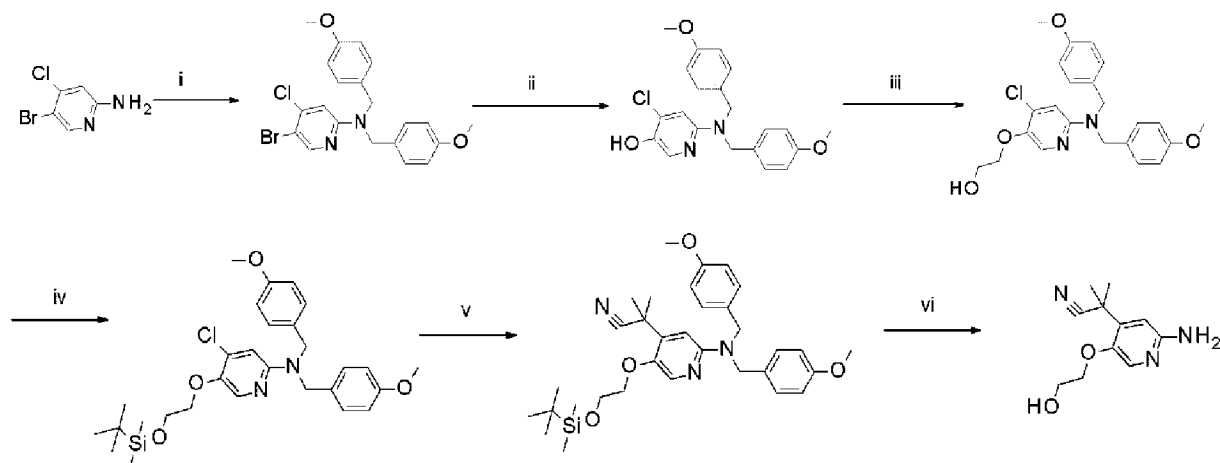
2.38. Int 183



[0495] К раствору трифенилфосфина (CAS# 603-35-0; 168 мг, 0,64 ммоль, 1,3 экв) в DCM (2 мл) при 0°C добавляют DIAD (CAS# 2446-83-5; 127 мкл, 0,64 ммоль, 1,3 экв).

Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут и затем добавляют раствор Int 184 (117 мг, 0,50 ммоль, 1 экв) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем гасят 1N раствором HCl и экстрагируют с помощью DCM. Слои разделяют. Водный слой подщелачивают 2N раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc (три раза). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-80/20) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.39. Int 186



2.39.1. Стадия i. 5-Бром-4-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)-метил]пиридин-2-амин [0496] К раствору 5-бром-4-хлор-2-пиридинамина (CAS# 942947-94-6; 2 г, 9,64 ммоль, 1 экв) в DMF (20 мл) при 0°C добавляют NaN (60% суспензию в масле CAS# 7646-69-7; 1 г, 25,1 ммоль, 2,6 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут при 0°C, затем добавляют по каплям 4-метоксибензилхлорид (CAS# 824-94-2, 2,6 мл, 19,3 ммоль, 2,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1,5 часов. Добавляют еще NaN (1 г, 25,1 ммоль, 2,6 экв), и реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасят водой, экстрагируют смесью Et₂O/EtOAc 50/50 (три раза). Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-70/30) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.39.2. Стадия ii. 6-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-4-хлор-пиридин-3-ол

[0497] К раствору полученного выше промежуточного соединения (1,5 г, 3,35 ммоль, 1 экв) в THF (35 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляют по каплям n-BuLi (2,5M в гексане CAS# 109-72-8 ; 1,7 мл, 4,2 ммоль, 1,25 экв). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 40 минут, затем добавляют по каплям 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-метилэтокси)-1,3,2-диоксаборолан (CAS# 61676-62-8; 2,6 мл, 19,3 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 45 минут, затем подогревают до -20°C. При этой температуре, добавляют H₂O₂ (CAS# 7722-84-1; 1,4 мл, 13,4 ммоль, 4 экв). Реакционную смесь подогревают до комнатной температуры и

перемешивают в течение 1 часа. Добавляют воду (150 мл), и реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (2×150 мл). Объединенный органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток подщелачивают 1N раствором NaOH, и добавляют NaOH (2 г). Раствор перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре, промывают с помощью Et₂O (3×100 мл), затем подкисляют до pH=2 раствором концентрированной HCl. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают водой и сушат при пониженном давлении с получением требуемого промежуточного соединения.

2.39.3. Стадия iii. 2-[[6-[Бис[(4-метоксифенил)метил]-амино]-4-хлор-3-пиридил]окси]этанол

[0498] К раствору полученного выше промежуточного соединения (450 мг, 1,17 ммоль, 1 экв) в DMF (4 мл) добавляют Cs₂CO₃ (CAS# 534-17-8; 571 мг, 1,75 ммоль, 1,5 экв), затем йод-этанол (CAS# 624-76-0; 114 мкл, 1,46 ммоль, 1,25 экв). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 1,5 часов, затем гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc (три раза). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.39.4. Стадия iv. 5-[2-[Третбутил(диметил)силил]-оксиэтокси]-4-хлор-N, N-бис[(4-метоксифенил)метил]пиридин-2-амин

[0499] К раствору полученного выше промежуточного соединения (100 мг, 0,23 ммоль, 1 экв) в CH₃CN (1 мл) добавляют имидазол (CAS# 288-32-4; 39 мг, 0,56 ммоль, 2,4 экв), DMAP (CAS# 1122-58-3; 3 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв) и TBDMSCl (CAS# 18162-48-6; 42 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляют воду, реакционную смесь экстрагируют с помощью DCM. Слои разделяют в фазовом сепараторе. Органический слой концентрируют, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-85/15) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.39.5. Стадия v. 2-[2-[Бис[(4-метоксифенил)метил]амино]-5-[2-третбутил(диметил)силил]оксиэтокси]-4-пиридил]-2-метил-пропаннитрил

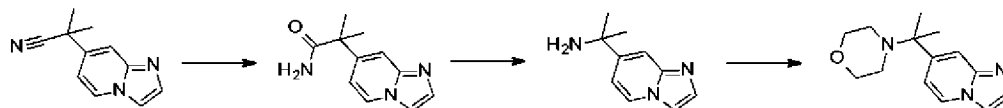
[0500] К раствору полученного выше промежуточного соединения (198 мг, 0,36 ммоль, 1 экв) в THF (1 мл) добавляют изобутиронитрил (CAS# 78-82-0; 327 мкл, 3,65 ммоль, 10 экв) и LiHMDS (1M в THF, CAS# 4039-32-1; 1,9 мл, 1,82 ммоль, 5 экв). Реакционную смесь нагревают при воздействии микроволнового излучения при 100°C в течение 30 минут, затем при 120°C в течение 20 минут. Добавляют еще изобутиронитрила (5 экв), и реакционную смесь подвергают воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение еще 30 минут. Добавляют воду, реакционную смесь экстрагируют с помощью EtOAc (три раза). Слои разделяют, органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-85/15) с получением требуемого

промежуточного соединения.

2.39.6. Стадия vi. Int 186

[0501] К раствору полученного выше промежуточного соединения (213 мг, 0,37 ммоль, 1 экв) в DCM (6 мл) добавляют TFA (CAS# 76-05-1, 655 мкл, 8,5 ммоль, 23 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрируют, гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc (три раза). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением требуемого промежуточного соединения.

2.40. Int 189



2.40.1. Стадия i. 2-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-2-метил-пропанамид

[0502] К раствору Int 58 (500 мг, 2,70 ммоль, 1 экв) в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1:2, 12 мл) добавляют насыщенный раствор K_2CO_3 (13 мл). Реакционную смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям H_2O_2 (30% в воде, 8,3 мл, 81 ммоль, 30 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Летучие компоненты концентрируют под вакуумом. Водный слой экстрагируют с помощью DCM (два раза), затем с помощью EtOAc (три раза). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением амида.

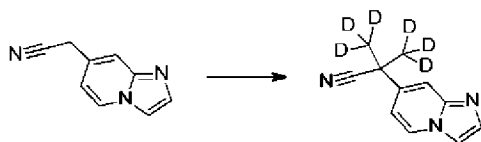
2.40.2. Стадия ii: 2-Имидазо[1,2-а]пиридин-7-илпропан-2-амин

[0503] К раствору полученного выше амида (499 мг, 2,45 ммоль, 1 экв) в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (1/2, 12 мл) добавляют PIFA (CAS# 2712-78-9; 1,2 г, 2,97 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят 2N раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc, затем с помощью i-PrOH (два раза). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 98/2-90/10) с получением требуемого амина.

2.40.3. Стадия iii. Int 189

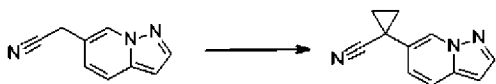
[0504] К раствору полученного выше амина (140 мг, 0,08 ммоль, 1 экв) в DMF (2 мл) при 0°C добавляют NaN (60% суспензию в масле CAS# 7646-69-7; 96 мг, 2,40 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 минут, затем добавляют бис(2-бромэтиловый) эфир (CAS# 5414-19-7; 150 мкл, 1,20 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов. Добавляют EtOAc, осадок фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 98/2-90/10) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.41. Int 195



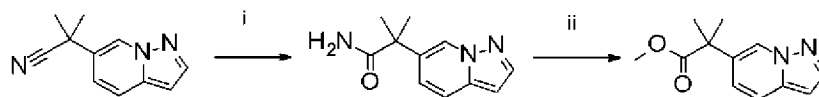
[0505] К раствору Int 62 (50 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв) в THF при -40°C в атмосфере N_2 добавляют t-BuOK (CAS# 865-47-4; 107 мг, 0,95 ммоль, 3,0 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут. Затем, добавляют CD_3I (CAS# 865-50-9; 59 мкл, 145 ммоль, 3,0 экв), и полученный раствор перемешивают в течение 30 минут при -40°C , затем 30 минут при комнатной температуре. Реакционную смесь гасят водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%) и экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением требуемого промежуточного соединения.

2.42. Int 206



[0506] К раствору 2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илацетонитрила Int 207 (66 мг, 0,37 ммоль, 1 экв) в DMSO (1,65 мл) добавляют дифенилвинилсульфония трифлат (CAS# 247129-88-0; 164 мг, 0,44 ммоль, 1,2 экв) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (CAS# 6674-22-2; 167 мкл, 1,11 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-40/60) с получением требуемого соединения.

2.43. Int 210



2.43.1. Стадия i. 2-Метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-пропанамид

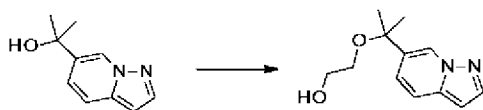
[0507] К раствору 2-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-пропаннитрила Int 171 (300 мг, 1,62 ммоль, 1 экв) в DMSO (8 мл) добавляют карбонат калия (CAS# 584-08-7; 45 мг, 0,32 ммоль, 0,2 экв) и пероксид водорода (8,82N водный раствор, CAS# 7722-84-1; 0,367 мл, 3,24 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят путем добавления воды и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом.

2.43.2. Стадия ii. Int 210

[0508] К раствору полученного выше промежуточного соединения амида 2-метил-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-пропанамида (330 мг, 1,6 ммоль, 1 экв) в MeOH (5,4 мл) добавляют N, N-диметилформамида диметилацеталь (CAS# 4637-24-5; 2,6 мл, 19 ммоль,

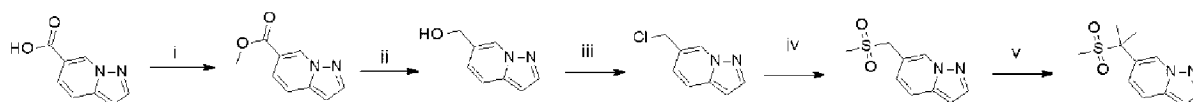
12 экв). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 часов, затем концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.44. Int 216



[0509] К раствору 2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илпропан-2-ола Int 191 (30 мг, 0,17 ммоль, 1 экв) в этиленгликоле (0,35 M, 0,5 мл) добавляют метансульфоновую кислоту (CAS# 75-75-2; 56 мкл, 0,85 ммоль, 5 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов, концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 99/1-97/3) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.45. Int 220



2.45.1. Стадия i. Метил пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

[0510] В 3-горлую круглодонную колбу, содержащую пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновую кислоту (CAS# 474432-61-6; 100 мг, 0,60 ммоль, 1 экв) добавляют HCl в MeOH (1,25M в MeOH, 4,8 мл, 6 ммоль, 10 экв). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 18 часов, затем концентрируют. Остаток растирают с пентаном, фильтруют и сушат под вакуумом.

2.45.2. Стадия ii. Пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илметанол

[0511] К раствору описанного выше метил пиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (250 мг, 1,3 ммоль, 1 экв) в THF (12,5 мл) при 0°C добавляют по каплям LiAlH₄ (1M раствор в THF, CAS# 16853-85-32,0 мл, 2,0 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут, затем гасят водой, фильтруют через целит, и осадок на фильтре промывают с помощью EtOAc. Фильтрат промывают водой, водный слой отделяют и экстрагируют с помощью EtOAc (×5). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом.

2.45.3. Стадия iii. 6-(Хлорметил)пиразоло[1,5-а]пиридин

[0512] К раствору полученного выше пиразоло[1,5-а]пиридин-6-илметанола (173 мг, 1,13 ммоль, 1 экв) в DCM (0,8 мл) добавляют по каплям 1-хлор-N, N,2-триметилпропиламин (CAS# 26189-59-3; 173 мг, 0,171 мл, 1,24 ммоль, 1,1 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем при комнатной температуре в течение 1 часа.

Реакционный раствор концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-60/40) с получением хлоридного промежуточного соединения.

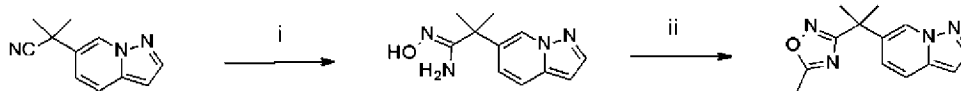
2.45.4. Стадия iv. 6-(Метилсульфонилметил)пиразоло[1,5-a]-пиридин

[0513] К раствору описанного выше 6-(хлорметил)пиразоло[1,5-a]пиридина (117 мг, 0,69 ммоль, 1 экв) в DMF (2,3 мл) добавляют метансульфинат натрия (99 мг, 0,82 ммоль, 1,2 экв). Полученную смесь перемешивают при 125°C в течение 2 часов, охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, и фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc/MeOH 100/0-90/10) с получением промежуточного соединения сульфона.

2.45.5. Стадия v. Int 220

[0514] К раствору полученного выше 6-(метилсульфонил-метил)пиразоло[1,5-a]пиридина (105 мг, 0,48 ммоль, 1 экв) в DMF (2,8 мл) при 0°C добавляют метилйодид (CAS# 74-88-4; 60 мкл, 0,97 ммоль, 2,02 экв) и третбутоксид натрия (CAS# 865-48-5; 96 мг, 0,97 ммоль, 2,02 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 8 часов. Добавляют еще метилйодида (15 мкл, 0,24 ммоль, 0,5 экв) и третбутоксид натрия (24 мг, 0,24 ммоль, 0,5 экв) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Опять добавляют метилйодид (15 мкл, 0,24 ммоль, 0,5 экв) и третбутоксид натрия (24 мг, 0,24 ммоль, 0,5 экв) при 0°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем добавляют DCM (10 мл), полученный раствор промывают 2N раствором HCl (20 мл) и водой (2*25 мл). Органический слой фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-30/70) с получением требуемого соединения.

2.46. Int 222



2.46.1. Стадия i. N'-гидрокси-2-метил-2-пиразоло[1,5-a]-пиридин-6-ил-пропанамидин

[0515] К раствору Int 171 (200 мг, 1,08 ммоль, 1 экв) в EtOH (0,7 мл) в атмосфере N₂ добавляют гидрохлорид гидроксилamina (CAS# 5470-11-1; 82 мг, 1,19 ммоль, 1,1 экв), затем Et₃N (452 мкл, 3,24 ммоль, 3,0 экв). Полученный раствор нагревают до 80°C в течение 18 часов. Добавляют еще гидрохлорида гидроксилamina и Et₃N, и смесь перемешивают при 95°C в течение 5 часов, затем концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-0/100).

2.46.2. Стадия ii. Int 222

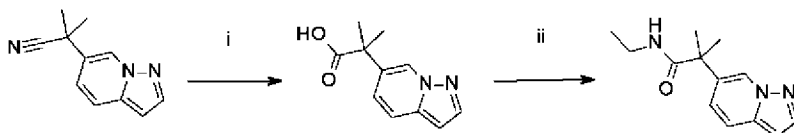
[0516] Полученное выше промежуточное соединение разбавляют в уксусном ангидриде (CAS# 108-24-7; 1 мл), и полученный раствор нагревают до 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом и очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-90/10) с получением требуемого соединения.

2.47. Int 224



[0517] К суспензии гидрида натрия (60% дисперсии в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 55 мг, 1,37 ммоль, 1,2 экв) в THF (2 мл) добавляют N'-гидроксиацетимидаид (CAS# 22059-22-9; 107 мг, 1,37 ммоль, 1,2 экв). Полученную суспензию нагревают до 60°C в течение 1 часа. Затем добавляют раствор эфира метил 2-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил-пропаноата Int 210 (250 мг, 1,14 ммоль, 1 экв) в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 часов, гасят путем добавления насыщенного раствора NH_4Cl и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом с получением требуемого соединения, которое используют без дополнительной очистки.

2.48. Int 226



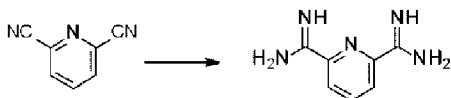
2.48.1. Стадия i. 2-Метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил-пропановая кислота

[0518] К раствору 2-метил-2-пиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил-пропаннитрила Int 171 (500 мг, 2,7 ммоль, 1 экв) в EtOH (5 мл) добавляют NaOH (6N водный раствор, 4,5 мл, 27 ммоль, 10 экв). Полученную смесь нагревают до 100°C в течение 18 часов, концентрируют под вакуумом. Остаток подкисляют 37% раствором HCl и экстрагируют с помощью EtOAc два раза. Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом.

2.48.2. Стадия ii. Int 226

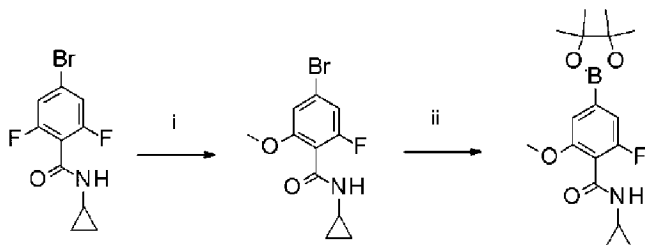
[0519] К раствору полученной выше кислоты (260 мг, 1,27 ммоль, 1 экв) и гидрохлорида этиламина (CAS# 557-66-4; 56 мг, 1,91 ммоль, 1,5 экв) в DCM добавляют DIPEA (CAS# 7087-68-5; 0,888 мл, 5,1 ммоль, 4 экв) и HATU (CAS# 148893-10-1; 593 мг, 1,53 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают соевым раствором, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-0/100) с получением требуемого промежуточного соединения.

2.49. Int 230



[0520] К раствору 2,6-дицианопиридина (CAS# 2893-33-6; 1 г, 0,77 ммоль, 1 экв) в MeOH (1 мл) добавляют MeONa (83 мг, 1,54 ммоль, 1,9 экв). Полученную смесь нагревают до 75°C в течение 18 часов, затем добавляют NH₄Cl (CAS# 12125-02-9; 90 мг, 1,70 ммоль, 2,2 экв). Смесь перемешивают при 75°C в течение 20 минут. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают с помощью Et₂O с получением требуемого промежуточного соединения.

2.50. Int 235



2.50.1. Стадия i. 4-Бром-N-циклопропил-2-фтор-6-метокси-бензамид

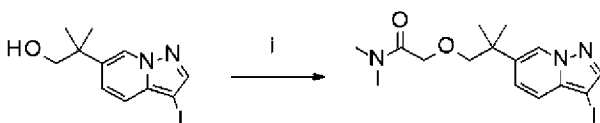
[0521] К раствору Int 1 (4,0 г, 14 ммоль, 1 экв) в THF (20 мл) добавляют MeONa (0,97 г, 17 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 часов, затем гасят водой и экстрагируют с помощью DCM (×3). Объединенные органические слои фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя с градиентом гептан/EtOAc от 100/0 до 0/100) с получением 4-бром-N-циклопропил-2-фтор-6-метокси-бензамида.

LCMS: MW (рассчитанная): 288,1; m/z MW (наблюдаемая): 288,1-290,1 (M+H)

2.50.2. Стадия ii. Int 235

[0522] К дегазированному раствору 4-бром-N-циклопропил-2-фтор-6-метокси-бензамида (500 мг, 1,74 ммоль, 1 экв) в диоксане (9 мл) в атмосфере N₂ добавляют B₂pin₂ (0,534 г, 2,08 ммоль, 1,20 экв), ацетат калия (0,510 г, 5,21 ммоль, 3 экв) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4, 85 мг, 0,10 ммоль, 0,06 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 часов. Добавляют еще Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4, 1 мг, 0,0012 ммоль, 0,006 экв), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение еще 30 минут. Реакционную смесь фильтруют через Dicalite®, промывают с помощью EtOAc и концентрируют. Неочищенное вещество разбавляют с помощью EtOAc и промывают насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют с получением требуемого промежуточного соединения Int 235.

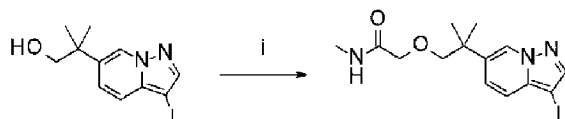
2.51. Int 236



[0523] К раствору Int 208 (0,12 г, 0,38 ммоль, 1 экв) в атмосфере N₂ в THF при 0°C добавляют гидрид натрия (60% суспензию в масле, 18 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв).

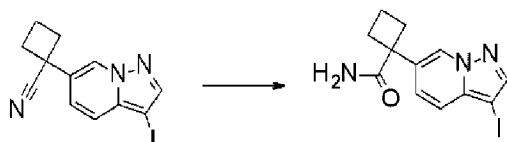
Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем добавляют 2-бром-N,N-диметилацетамид (CAS# 5468-77-9; 52 мкл, 0,46 ммоль, 1,2 экв). После 5 минут перемешивания при 0°C, полученную смесь подогревают до комнатной температуры и нагревают при 50°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят путем добавления воды и затем экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором и сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-0/100) дает Int 236.

2.52. Int 237



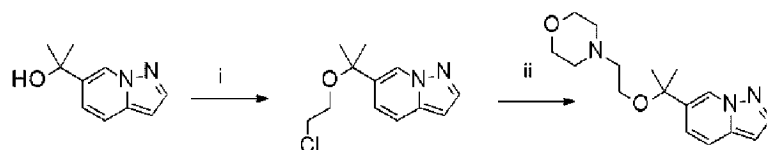
[0524] К раствору Int 208 (0,12 г, 0,38 ммоль, 1 экв) в атмосфере N₂ в THF при 0°C добавляют NaH (60% суспензию в масле, 18,2 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем добавляют 2-бром-N-метилацетамид (CAS# 34680-81-4; 99 мг, 0,63 ммоль, 1,7 экв). Полученную смесь нагревают до 50°C в течение 36 часов и при 75°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь гасят путем добавления воды и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, солевым раствором и сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Очистка флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 90/10-0/100) дает Int 237.

2.53. Int 238



[0525] К раствору Int 227 (710 мг, 2,2 ммоль, 1 экв) в DMSO (8 мл) добавляют карбонат калия (60 мг, 0,43 ммоль, 0,20 экв) и H₂O₂ (10,6 М в воде, 0,495 мл, 4,37 ммоль, 2 экв). Полученную белую смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем охлаждают до 0°C, разбавляют водой и EtOAc. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 50/50-0/100) с получением Int 238.

2.54. Int 240



2.54.1. Стадия i. 6-[1-(2-Хлорэтокси)-1-метил-этил]-пиразоло[1,5-а]пиридин

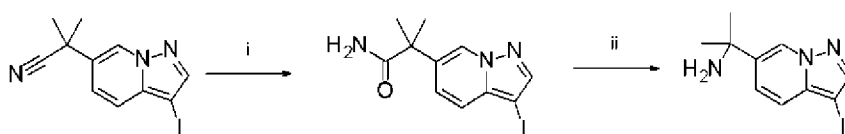
[0526] К 2-хлорпентанолу (CAS# 107-07-3; 0,5 мл) добавляют Int 191 (30 мг, 0,17

ммоль, 1 экв) и метансульфоновую кислоту (CAS# 75-75-2; 90 мкл, 1,36 ммоль, 8 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь затем гасят водой, экстрагируют с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 6-[1-(2-хлорэтокси)-1-метил-этил]пиразоло[1,5-а]пиридина.

2.54.2. Стадия ii. Int 240

[0527] К 6-[1-(2-хлорэтокси)-1-метил-этил]пиразоло[1,5-а]-пиридину со стадии i добавляют морфолин (CAS# 110-91-8, 1 мл), и реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при 100°C . Раствор концентрируют под вакуумом, и полученное неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя с градиентом DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением Int 240.

2.55. Int 241



2.55.1. Стадия i. 2-(3-Йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид

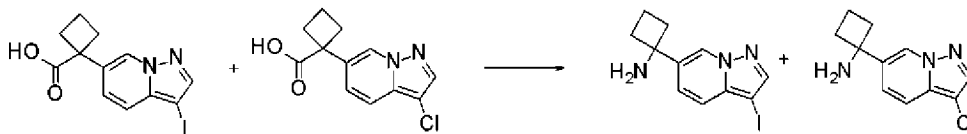
[0528] К раствору Int 169 (200 мг, 0,64 ммоль, 1 экв) в EtOH (3,2 мл) в атмосфере N_2 добавляют карбонат калия (3,4 г, 28 ммоль, 43 экв) в воде (3,1 мл). Смесь охлаждают до 0°C и добавляют по каплям пероксид водорода (35 масс. % в воде; 2,2 мл, 19 ммоль, 30 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят водой, экстрагируют с помощью EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид.

LCMS: MW (рассчитанная): 301,1; m/z MW (наблюдаемая): 302,1 и 303,1(M+H+2)

2.55.2. Стадия ii. Int 241

[0529] К раствору неочищенного 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид (стадия i) в ACN (1 мл) и воде (1,8 мл) добавляют PIFA (CAS# 2712-78-9; 0,31 г, 0,71 ммоль, 1,1 экв), и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют еще PIFA (0,31 г, 0,71 ммоль, 1,1 экв), и смесь перемешивают 25 часов при комнатной температуре. Раствор концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 98/2-90/10) с получением Int 241.

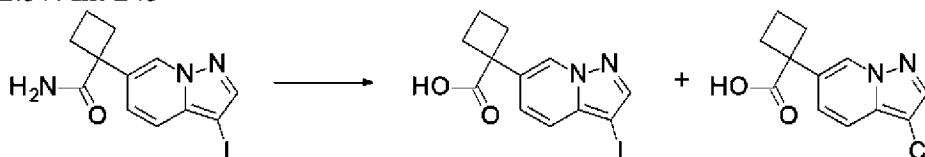
2.56. Int 242



[0530] К раствору Int 243 (325 мг, 0,95 ммоль, 1 экв) в диоксане (5 мл) в атмосфере аргона добавляют Et_3N (0,2 мл, 1,43 ммоль, 1,5 экв) и дифенилфосфоразидат (CAS# 26386-88-9; 0,308 мл, 1,43 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной

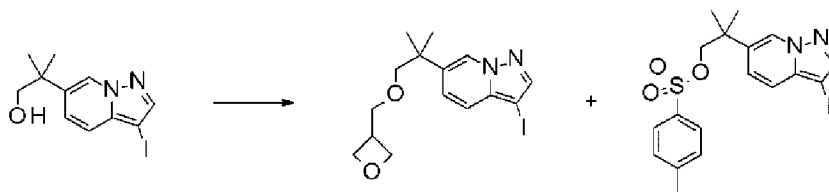
температуре в течение 2 часов, затем разбавляют с помощью DCM и воды. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Полученный остаток суспендируют в HCl 2N (5 мл) и нагревают при 60°C в течение 2 часов. Затем добавляют THF (5 мл) с получением прозрачного раствора. Полученный раствор нагревают при 60°C в течение 18 часов. Раствор затем подщелачивают до pH 7-8 2N раствором NaOH, затем экстрагируют два раза с помощью DCM. Объединенный органический слой фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-92/8) с получением Int 242 в виде смеси 1-(3-йодпиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил)циклобутанамина и 1-(3-хлорпиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)циклобутанамина.

2.57. Int 243



[0531] К раствору Int 238 (510 мг, 1,5 ммоль, 1 экв) в диоксане (4 мл) добавляют 2N раствор HCl (4 мл, 8 ммоль, 5,4 экв). Полученный раствор нагревают до 100°C в течение 8 часов, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-94/6) с получением Int 243 в виде смеси 1-(3-йодпиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил)циклобутанкарбоновой кислоты и 1-(3-хлорпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)циклобутанкарбоновой кислоты.

2.58. Int 244 и Int 263



[0532] К раствору Int 208 (100 мг, 0,32 ммоль, 1 экв) в DMF (2 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляют одной порцией NaH (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 17 мг, 0,42 ммоль, 1,3 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 15 минут. Добавляют 3-(бромметил)оксетан (CAS# 1374014-30-8; 75 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляют одной порцией еще NaH (17 мг, 0,42 ммоль, 1,3 экв), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем добавляют такое же количество 3-(бромметил)оксетана (75 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь нагревают при 90°C в течение 18 часов, затем охлаждают до 0°C, гасят насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле

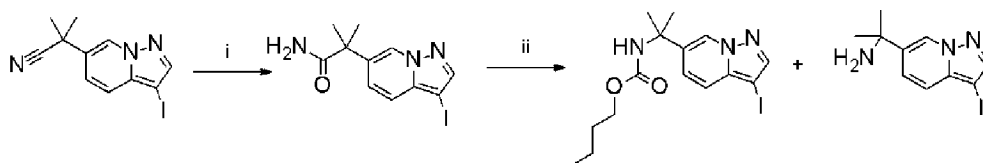
(элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-40/60) с получением смеси исходного материала Int 208 и требуемого промежуточного соединения Int 244.

[0533] Смесь Int 208 и Int 244 растворяют в пиридине (1,5 мл) и добавляют 4-диметиламинопиридин (3 мг, 0,02 ммоль) и 4-метил-бензол-1-сульфонилхлорид (88 мг, 0,46 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов и затем гасят при 0°C 1N раствор HCl, экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют с получением смеси промежуточных соединений Int 244, Int 263 и соответствующих дейодированных промежуточных соединений.

[0534] Эту смесь соединений растворяют в DMF (1 мл) и добавляют N-йодсукцинимид (112, мг, 0,5 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов, затем гасят 10% водным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют под вакуумом.

[0535] Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc от 100/0 до 30/70) с получением промежуточных соединений Int 244 (элюируемого вторым) и Int 263 (элюируемого первым).

2.59. Int 245



2.59.1. Стадия i. 2-(3-Йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид

[0536] К раствору Int 169 (500 мг, 1,60 ммоль, 1 экв) в EtOH (8 мл) в атмосфере N₂ добавляют карбонат калия (8,5 г, 69 ммоль, 43 экв) в воде (7,7 мл). Смесь охлаждают до 0°C, и быстро добавляют по каплям пероксид водорода (35% в воде; 5,5 мл, 48 ммоль, 30 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc(×3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид.

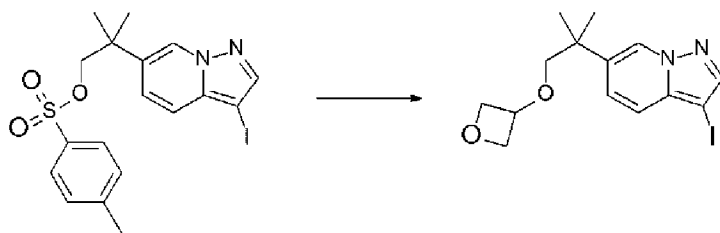
LCMS: MW (рассчитанная): 401,2; m/z MW (наблюдаемая): 402,3 (M+H)

2.59.2. Стадия ii. Int 245

[0537] К раствору полученного выше 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метил-пропанамид (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв) в n-BuOH (0,675 мл) добавляют гипохлорит натрия (0,42 мл, 0,76 ммоль, 2,5 экв) и гидроксид натрия (0,304 мл, 0,91 ммоль, 3 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем гасят водой, экстрагируют с помощью EtOAc (×3). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 98/2-92/8) с получением требуемого Int 245 в форме второго элюируемого

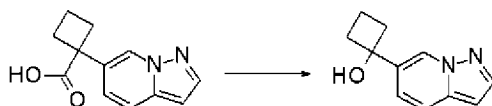
соединения.

2.60. Int 246



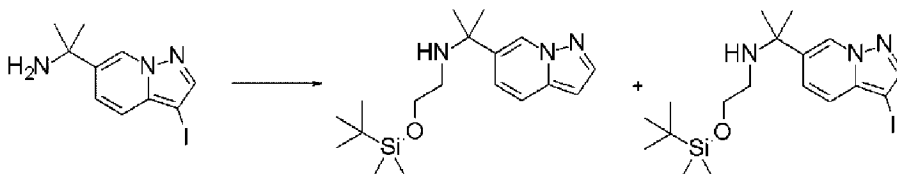
[0538] К раствору Int 263 (120 мг, 0,26 ммоль, 1 экв) в DMF (0,5 мл) добавляют Cs_2CO_3 (333 мг, 1,02 ммоль, 4 экв) и 3-гидрокси-оксетан (CAS# 7748-36-9 ; 23 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв). Полученную смесь нагревают при 85°C в течение 72 часов, затем разбавляют водой и EtOAc. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-40/60) с получением требуемого промежуточного соединения Int 246.

2.61. Int 248



[0539] К раствору Int 255 (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв) в THF (2,3 мл) и AcOH (0,6 мл) в атмосфере аргона добавляют тетраацетат свинца (CAS# 546-67-8; 260 мг, 0,55 ммоль, 1,2 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляют 2М раствором NaOH в воде (10 мл, 20 ммоль, 43 экв), и полученную смесь нагревают при 60°C в течение 4 часов. Реакционный раствор гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют под вакуумом. Полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-80/20) с получением Int 248.

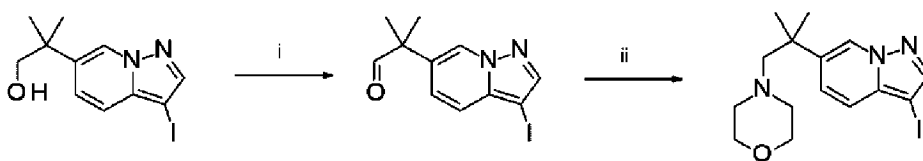
2.62. Int 250



[0540] К раствору Int 169 (30 мг, 0,098 ммоль, 1 экв) в DCM (1 мл) добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (CAS# 56553-60-7; 32 мг, 0,15 ммоль, 1,5 экв) и AcOH (0,5 мкл, 0,01 ммоль, 0,1 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем концентрируют в атмосфере N_2 , и неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-70/30) с получением требуемого промежуточного соединения Int 250 в виде второго элюируемого соединения и N-[2-[третбутил(диметил)-силил]оксиэтил]-2-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-пропан-2-

амин в виде первого элюируемого соединения.

2.63. Int 251



2.63.1. Стадия i. 2-(3-Йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанал

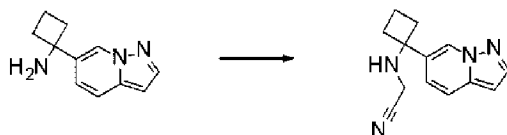
[0541] К дегазированному раствору Int 208 (0,100 г, 0,32 ммоль, 1 экв) в осушенном DCM (16 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют периодинан Десса-Мартина (CAS# 87413-09-0; 0,163 г, 0,38 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 45 минут, затем гасят насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью DCM (два раза). Объединенные органические слои фильтруют через фазовый сепаратор и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50) с получением 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропанала.

LCMS: MW (рассчитанная): 314,1; m/z MW (наблюдаемая): 315,1 (M+H)

2.63.2. Стадия ii. Int 251

[0542] К раствору полученного выше 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метил-пропанала (30 мг, 0,095 ммоль, 1 экв) в 1,2-дихлопентане (0,47 мл) добавляют морфолин (CAS# 110-91-8; 25 мкл, 0,28 ммоль, 3 экв) и изопропоксид титана (CAS# 546-68-9; 43 мкл, 0,14 ммоль, 1,5 экв). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 часов. Добавляют NaBH(OAc)₃ (CAS# 56553-60-7; 62 мг, 0,28 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при 65°C в течение 24 часов, гасят насыщенным раствором NaHCO₃, затем выливают в 10 мл воды, перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре, фильтруют через слой Dicalite[®], и фильтрат экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением Int 251.

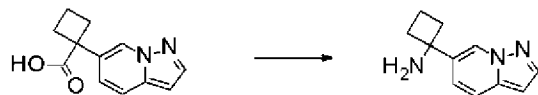
2.64. Int 253



[0543] К раствору Int 254 (75 мг, 0,40 ммоль, 1 экв) в THF (2 мл) добавляют при 0°C карбонат калия (140 мг, 1,0 ммоль, 2,5 экв) и бромацетонитрил (CAS# 590-17-0; 0,084 мл, 1,21 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивают при 0°C 5 минут, затем при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляют еще бромацетонитрила (28 мкл, 0,40 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов, затем разбавляют водой и DCM. Органический слой отделяют,

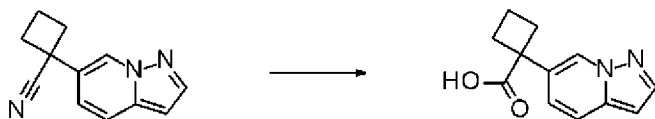
фильтруют через гидрофобный фильтр. Добавляют пиперидин (CAS# 110-89-4; 0,237 мл, 2,4 ммоль, 6,0 экв), и полученный раствор концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0 до 20/80) с получением Int 253.

2.65. Int 254



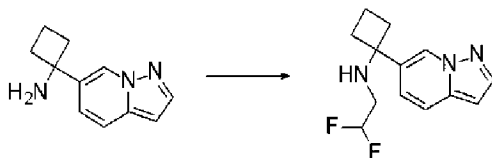
[0544] К раствору Int 255 (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв) в диоксане (2,5 мл) добавляют Et₃N (0,10 мл, 0,72 ммоль, 1,6 экв) и дифенилфосфоразидат (CAS# 26386-88-9; 0,15 мл, 0,70 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляют с помощью DCM и воды. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток растворяют в THF (2,5 мл), и добавляют 2N раствор HCl (2,5 мл). Полученный раствор нагревают при 60°C в течение 18 часов, затем подщелачивают до pH 7-8 2N раствором NaOH и экстрагируют два раза с помощью DCM. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-92/8) с получением Int 254.

2.66. Int 255



[0545] К раствору Int 229 (700 мг, 3,5 ммоль, 1 экв) в диоксане (12 мл) добавляют 1N раствор NaOH (35 мл, 70 ммоль, 20 экв). Полученный раствор нагревают до 100°C в течение 18 часов. После охлаждения до комнатной температуры, водный слой отделяют, промывают с помощью EtOAc, подкисляют 2N раствором HCl и наконец экстрагируют два раза с помощью EtOAc. Объединенные органические слои фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением Int 255.

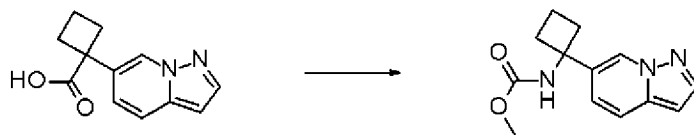
2.67. Int 257



[0546] К раствору Int 254 (50 мг, 0,27 ммоль, 1 экв) в ACN (1,5 мл) добавляют при комнатной температуре DIPEA (CAS# 7087-68-5; 93 мкл, 0,53 ммоль, 2 экв) и 2,2-дифторэтил трифтор-метансульфонат (CAS# 74427-22-8; 37 мкл, 0,28 ммоль, 1 экв). Полученный раствор нагревают при 80°C в течение 3 часов, затем разбавляют водой и DCM. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и

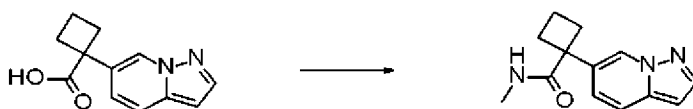
концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-50/50) с получением Int 257.

2.68. Int 259



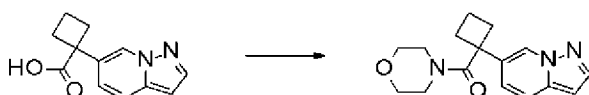
[0547] К раствору Int 255 (75 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) в диоксане (2,0 мл) в атмосфере аргона добавляют Et₃N (0,073 мл, 0,52 ммоль, 1,5 экв) и дифенилфосфоразидат (CAS# 26386-88-9; 112 мкл, 0,52 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем разбавляют водой и DCM. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют под вакуумом. Остаток растворяют в 1,25 М растворе HCl в MeOH (CAS# 7647-01-0; 3,0 мл, 3,8 ммоль, 11 экв), и раствор нагревают при 60°C в течение 18 часов. После концентрирования под вакуумом, остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением Int 259.

2.69. Int 261



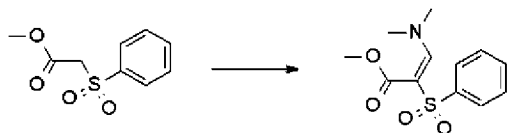
[0548] К раствору Int 255 (75 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) в DCM (2 мл) в атмосфере аргона добавляют при 0°C каплю DMF и по каплям оксалилхлорид (2М раствор в DCM, CAS# 79-37-8; 0,263 мл, 0,5 ммоль, 2 экв). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Добавляют по каплям метиламин (2М раствор в THF, CAS# 74-89-5; 1,8 мл, 3,6 ммоль, 10 экв) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем разбавляют водой и DCM. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением Int 261.

2.70. Int 262



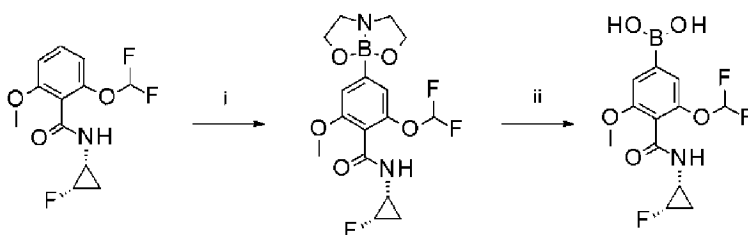
[0549] К раствору Int 255 (75 мг, 0,35 ммоль, 1 экв) в DCM (2 мл) добавляют при 0°C каплю DMF и по каплям оксалилхлорид (2N в DCM, CAS# 79-37-8; 0,26 мл, 0,5 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Затем добавляют по каплям морфолин (CAS# 110-91-8; 0,183 мл, 2,09 ммоль, 6 экв) при 0°C, и полученную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляют водой и DCM. Органический слой отделяют, фильтруют через гидрофобный фильтр и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением Int 262.

2.71.°Int 266



[0550] К раствору метилфенилсульфонилацетата (CAS# 34097-60-4; 13,17 г, 59,63 ммоль, 1,00 экв) в EtOAc (60 мл, 600 ммоль, 10 экв) добавляют N, N-диметилформамиддиметилацетат (CAS# 4637-24-5; 12,0 мл, 89,9 ммоль, 1,51 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. К суспензии медленно добавляют гептан (13 мл), которую затем фильтруют. Твердое вещество сушат с получением Int 266.

2.72. Int 267



2.72.1. Стадия i. 2-(Дифторметокси)-4-(2,8-диокса-5-аза-1λ⁴-борабицикло[3,3,0]октан-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамид

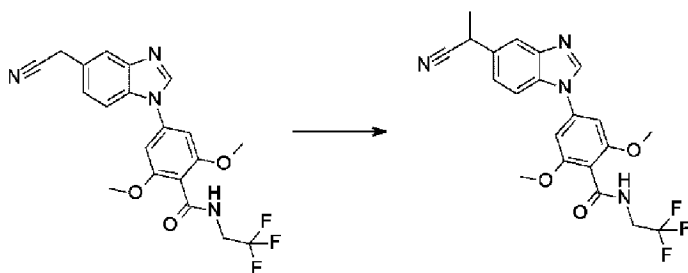
[0551] К раствору 2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-бензамида (смотрите пример 2.3.2; 424 г, 1494,4 ммоль, 1,00 экв) в THF (85 мл) в атмосфере N₂ добавляют B₂pin₂ (CAS# 73183-34-3; 380 г, 1497 ммоль, 1,0 экв), dtbpy (CAS# 72914-19-3; 8,20 г, 29,9 ммоль, 0,02 экв) и [Ir(OCH₃)(COD)]₂ (CAS# 12148-71-9; 10,11 г, 14,95 ммоль, 0,01 экв). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа 40 минут, затем охлаждают до 25°C. Добавляют диэтиламин (CAS# 111-42-2; 288 мл, 2991 ммоль, 2,0 экв). Реакционную смесь перемешивают при 30°C в течение 1 часа 20 минут. Суспензию фильтруют. Осадок на фильтре промывают с помощью THF (1200 мл), и порошок сушат с получением 2-(дифторметокси)-4-(2,8-диокса-5-аза-1λ⁴-борабицикло[3,3,0]октан-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамида.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, 1H), 6,92 (с, 1H), 7,30-6,41 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 4,05-3,30 (м, 5H), 3,74 (с, 2H), 3,28-2,99 (м, 2H), 2,99-2,64 (м, 2H), 1,37-0,59 (м, 4H)

2.72.2. Стадия ii. Int 267

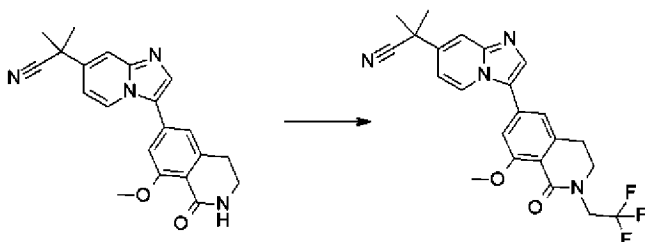
[0552] Суспензию 2-(дифторметокси)-4-(2,8-диокса-5-аза-1λ⁴-борабицикло[3,3,0]октан-1-ил)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метокси-бензамида (563,9 г, 1457 ммоль, 1,0 экв) в хлористоводородной кислоте (1 моль/л) в деионизированной воде (2242 мл, 2242 ммоль, 1,5 экв) перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Суспензию фильтруют. Осадок на фильтре промывают три раза водой (500 мл), и порошок сушат с получением Int 267.

2.73. Cpd 15



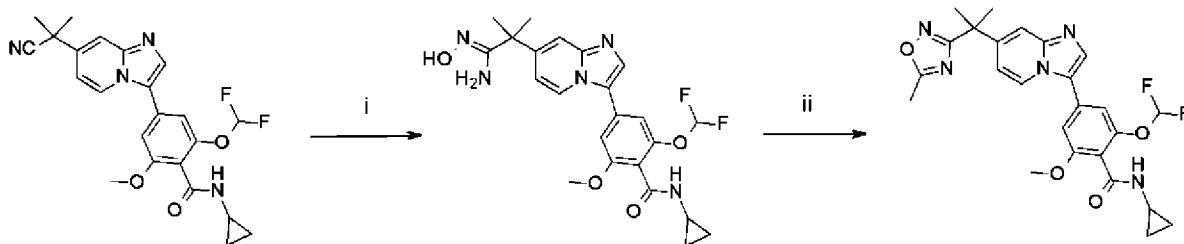
[0553] К раствору Int 54 (47 мг, 0,11 ммоль, 1 экв) в DCM (1,5 мл) добавляют гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, CAS# 7646-69-7; 3,9 мг, 0,10 ммоль, 0,9 экв) и метилиодид (CAS# 74-88-4; 6,1 мкл, 0,10 ммоль, 0,9 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов, затем разбавляют в воде и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.74. Cpd 25



[0554] К раствору Cpd 20 (22 мг, 0,061 ммоль, 1 экв) в THF (1,5 мл)/NMP (1 мл) при 0°C в атмосфере N_2 добавляют LiHMDS (1M в THF, CAS# 4039-32-1; 104 мкл, 0,10 ммоль, 1,7 экв). После 5 минут перемешивания при 0°C, добавляют 2,2,2-трифторэтил-трифторметансульфонат (CAS# 6226-25-1; 15 мкл, 0,10 ммоль, 1,7 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры, затем нагревают до 100°C в течение 1 часа. После 1 часа перемешивания, реакционную смесь охлаждают до 0°C, и добавляют такие же количества LiHMDS трифторметансульфоната. Полученный раствор нагревают до 120°C в течение 2 часов, затем гасят насыщенным раствором NH_4Cl и соевым раствором, и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.75. Cpd 61



2.75.1. Стадия i. 4-[7-[(2Z)-2-Амино-2-гидроксиимино-1,1-диметил-этил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-

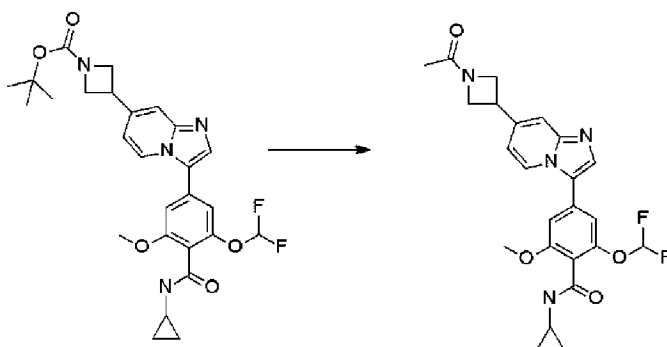
бензамид

[0555] К раствору Срд 19 (20 мг, 0,045 ммоль, 1 экв) в смеси EtOH/вода 3,5/1 (2 мл) добавляют NaHCO_3 (19 мг, 0,23 ммоль, 5 экв) и гидрохлорид гидроксилamina (CAS# 5470-11-1; 16 мг, 0,23 ммоль, 5 экв). Полученный раствор нагревают до 90°C и перемешивают в течение 3 часов. Добавляют еще гидрохлорида гидроксилamina, и смесь перемешивают при 90°C в течение 18 часов, затем концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют в DCM и воде, экстрагируют с помощью DCM, пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют.

2.75.2. Стадия ii. Срд 61

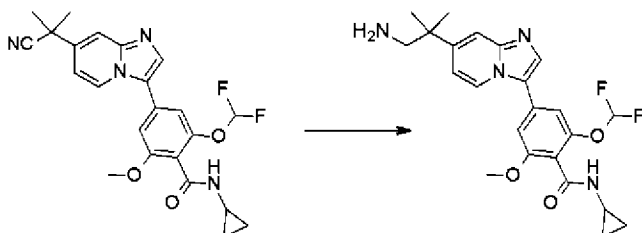
[0556] Полученное выше промежуточное соединение переносят в микроволновый реактор, разбавляют в пиридине (1 мл), и добавляют уксусный ангидрид (CAS# 108-24-7; 13 мкл, 0,14 ммоль, 3 экв). Колбу герметизируют и нагревают до 140°C в течение 30 минут при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь затем концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.76. Срд 63



[0557] К раствору Int 87 (110 мг, 0,21 ммоль, 1 экв) в DCM (1,5 мл) добавляют TFA (1,5 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрируют. Остаток разбавляют в воде и EtOAc. Органический слой отделяют. Водный слой затем подщелачивают 2N раствором NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

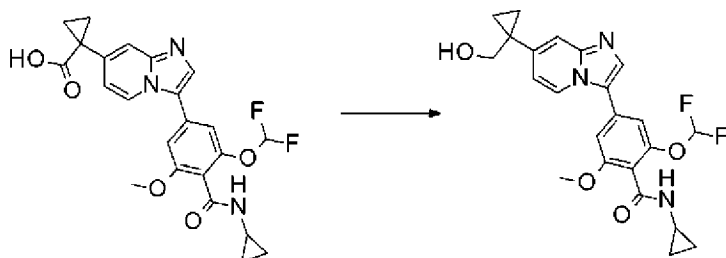
2.77. Срд 93



[0558] К раствору Срд 19 (25 мг, 0,057 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (1 мл) при 0°C в инертной атмосфере добавляют по каплям LiAlH_4 (1 M раствор в THF, CAS# 16853-

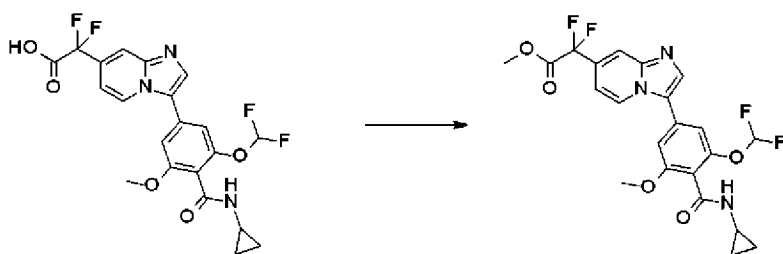
85-3; 85 мкл, 0,085 ммоль, 1,5 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят последовательно водой, 0,1N раствором NaOH и водой, перемешивают в течение 10 минут и затем фильтруют. Фильтрат разбавляют водой и экстрагируют с помощью DCM. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.78. Cpd 115



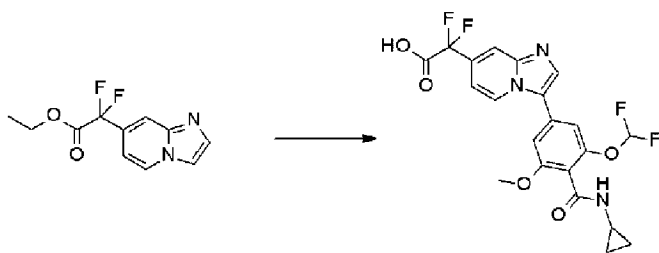
[0559] К раствору Cpd 114 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (1 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют LiAlH₄ (1M раствор в THF, CAS# 16853-85-3; 0,1 мл, 0,11 ммоль, 1 экв). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 2 часов, затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасят последовательно водой (4 мкл), 15% раствором NaOH (4 мкл) и водой (10 мкл), фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя с помощью EtOAc/MeOH 100/1-98/2) с получением требуемого соединения.

2.79. Cpd 131



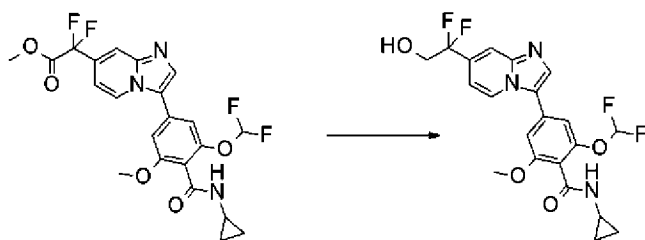
[0560] К раствору Cpd 132 (207 мг, 0,44 ммоль, 1 экв) в MeOH (1,1 мл) при 0°C добавляют тионилхлорид (CAS# 7719-09-7; 110 мкл, 1,52 ммоль, 3,4 экв). Полученный раствор подогревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 18 часов. Добавляют еще тионилхлорид при 0°C (110 мкл, 1,52 ммоль, 3,4 экв), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 23 часов, затем концентрируют под вакуумом, гасят насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100, затем DCM/MeOH 90/10). После концентрирования соответствующих фракций, остаток растворяют в ACN, концентрируют под вакуумом, и полученное твердое вещество растирают в Et₂O, фильтруют и сушат с получением требуемого соединения.

2.80. Cpd 132



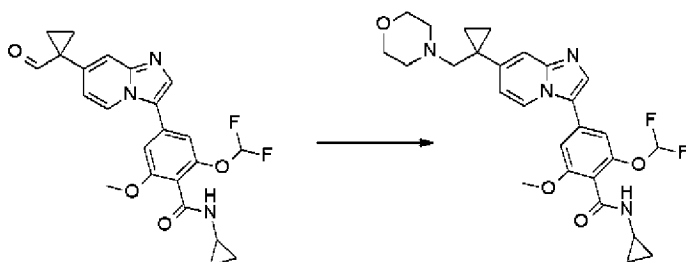
[0561] Производное имидазопиридина Int 116 (125 мг, 0,52 ммоль, 1 экв), бромпроизводное Int 4 (175 мг, 0,52 ммоль, 1 экв), KOAc (153 мг, 1,56 ммоль, 3 экв) и аддукт Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4, 13 мг, 0,016 ммоль, 0,03 экв) суспендируют в осушенном DMAc, и смесь дегазируют с помощью N₂. Смесь перемешивают при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, концентрируют под вакуумом и разбавляют в воде, EtOAc и AcOH. Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, осадок фильтруют, промывают водой и EtOAc с получением части требуемого соединения. Фильтрат экстрагируют с помощью EtOAc. Водный слой концентрируют досуха и очищают препаративной HPLC. Остаток затем растворяют в DCM и MeOH, концентрируют, растирают в ACN и Et₂O, фильтруют и промывают с помощью EtOAc и Et₂O с получением требуемого соединения.

2.81. Cpd 136



[0562] К раствору Cpd 131 (10 мг, 0,021 ммоль, 1 экв) в осушенном THF (0,5 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют LiBH₄ (2M раствор в THF, CAS# 16949-16-8; 11 мкл, 0,023 ммоль, 1,1 экв). Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасят 10 каплями 1N раствора HCl и водой, экстрагируют с помощью EtOAc. Водный слой подщелачивают путем добавления 1N раствора NaOH и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.82. Cpd 145



[0563] К раствору Int 123 (20 мг, 0,04 ммоль, 1 экв) в буфере AcOH/AcONa/MeOH (96 мг/61 мг/2 мл) добавляют морфолин (CAS# 110-91-8; 16 мкл, 0,18 ммоль, 4 экв). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, затем добавляют NaBH_3CN (CAS# 25895-60-7; 9 мг, 0,13 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов, затем концентрируют досуха. Остаток разбавляют в DMSO и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.83. Cpd 162 и Cpd 163

[0564] Cpd 138 (49 мг) разбавляют в MeOH (1,5 мл) и подвергают разделению методом хиральной препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка Chiralpak[®] IG, внутренний диаметр 4,6 мм × длина 250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя с помощью 25% MeOH в жидком CO_2 , с получением Cpd 162 в качестве первого элюируемого соединения и Cpd 163 в качестве второго элюируемого соединения.

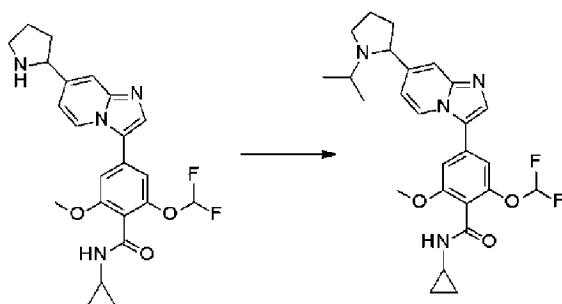
2.84. Cpd 164 и Cpd 165

[0565] Cpd 137 (59 мг) разбавляют в EtOH (1,5 мл) и подвергают разделению методом хиральной препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка Chiralpak[®] IG, внутренний диаметр 4,6 мм × длина 250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя с помощью 20% EtOH в жидком CO_2 с получением Cpd 164 в качестве первого элюируемого соединения и Cpd 165 в качестве второго элюируемого соединения.

2.85. Cpd 189 и Cpd 190

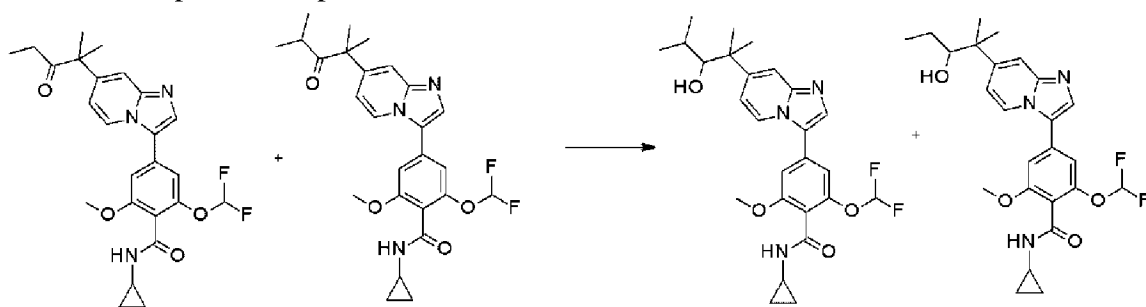
[0566] Cpd 176 (20 мг) разбавляют в MeOH (1,5 мл) и подвергают разделению методом хиральной препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (колонка LUX[®] Cellulose C1, внутренний диаметр 10 мм × длина 250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя с помощью 25% MeOH в жидком CO_2 , с получением Cpd 189 в качестве первого элюируемого соединения и Cpd 190 в качестве второго элюируемого соединения.

2.86. Cpd 197



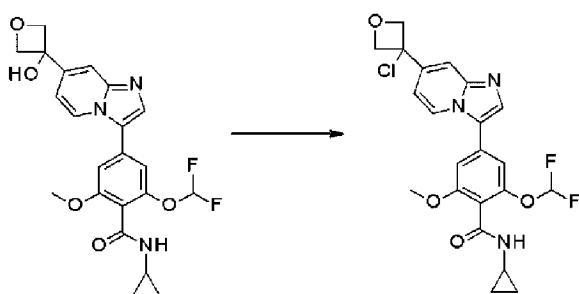
[0567] К раствору Cpd 188 (50 мг, 0,11 ммоль, 1 экв) в DCM (1 мл) добавляют ацетон (CAS# 67-64-1; 500 мкл, 6,8 ммоль, 60 экв) и одну каплю AcOH. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (CAS# 56553-60-7; 36 мг, 0,17 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов, затем гасят 2N раствором NaOH, экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 99/1-98/2) с получением требуемого соединения.

2.87. Cpd 201 и Cpd 202



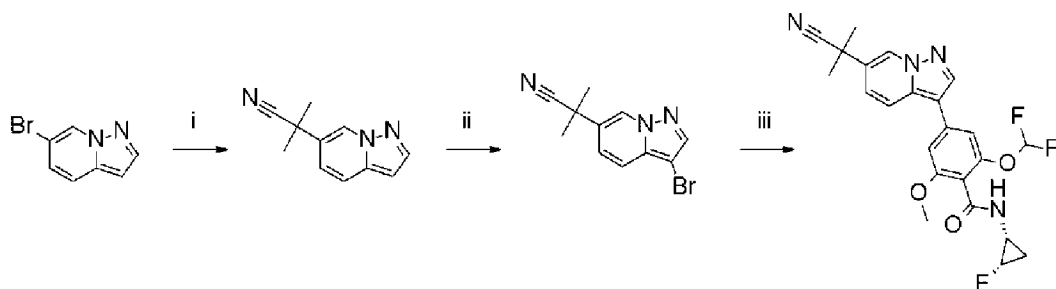
[0568] К раствору смеси кетоном Int 140 (150 мг, 0,312 ммоль, 1 экв) в MeOH (3 мл) при комнатной температуре добавляют боргидрид натрия (24 мг, 0,62 ммоль, 2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, затем концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемых соединений.

2.88. Cpd 217



[0569] К суспензии спирта Cpd 177 (36 мг, 0,081 ммоль, 1 экв) в DCM (1,5 мл) добавляют Et₃N (23 мкл, 0,16 ммоль, 2 экв), затем метансульфонилхлорид (CAS# 124-63-0; 13 мкл, 0,16 ммоль, 2 экв). Полученную смесь перемешивают при 45°C в течение 2 часов, затем гасят водой и концентрируют досуха. Остаток очищают флэш-хроматографией с получением требуемого соединения.

2.89. Cpd 219 (альтернативный синтез)



2.89.1. Стадия i. Int 58 (альтернативный синтез)

[0570] В химический реактор объемом 5 л с одной рубашкой с перегородками добавляют 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридин (CAS# 1264193-11-4; 352 г, 1733 ммоль, 1,0 экв) и Int 170 (524 г, 3466 ммоль, 2,0 экв) в ксилоле (1760 мл). Реакционную смесь нагревают при 130°C в течение 1 часа. Добавляют при этой температуре 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (60 г, 103,7 ммоль, 0,06 экв) и бис(добензилиденацетон)палладий (40

г, 69,6 ммоль, 0,04 экв). Через 30 минут, реакционную смесь охлаждают до 20°C в течение 1 часа. Неочищенное вещество раствор очищают на слое силикагеля (1200 г, 4 порции). Осадок на фильтре сначала промывают гептаном (3000 мл) для элюирования ксилола. Осадок на фильтре затем промывают ацетоном (6000 мл) для элюирования продукта. Фильтрат концентрируют, и остаток отгоняют под вакуумом (при температуре головной фракции 135-140°C при 0,000011 МПа) с получением Int 58.

LCMS: MW (рассчитанная): 185,2; m/z MW (наблюдаемая): 186,0 (M+H)

2,89,2. Стадия ii: 2-(3-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропаннитрил

[0571] В химический реактор объемом 5 л с одной рубашкой с перегородками добавляют Int 58 (358 г, 1933 ммоль, 1,0 экв) в ACN (1790 мл). В течение 30 минут добавляют порциями N-бромсукцинимид (CAS# 128-08-5; 382 г, 2125 ммоль, 1,1 экв), поддерживая внутреннюю температуру ниже 30°C. Реакционную смесь подогревают до 20°C в течение 5 минут и перемешивают 20 минут. Добавляют воду (1800 мл). Реакционную смесь перемешивают 20 минут и затем фильтруют (споласкивают с помощью 1800 мл воды) с получением 2-(3-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропаннитрила в виде твердого вещества.

LCMS: MW (рассчитанная): 264,1; m/z MW (наблюдаемая): 263,9, 265,9 (M+H)

2.89.3. Стадия iii. Cpd 219

[0572] В химический реактор объемом 5 л с одной рубашкой с перегородками добавляют 2-(3-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропаннитрил (220 г, 816 ммоль, 1,0 экв) и Int 267 (307 г, 898 ммоль, 1,1 экв) в 1,4-диоксане (1760 мл) и воде (440 мл), затем карбонат натрия (260 г, 2453 ммоль, 3 экв), 2-дициклогексил-фосфино-2',6'-дизопророксибифенил (CAS# 787618-22-8; 8,1 г, 16 ммоль, 0,02 экв) и Pd₂dba₃ (CAS# 51364-51-3; 3,8 г, 4,1 ммоль, 0,0051 экв). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 40 минут и перемешивают в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждают до 20°C в течение 1 часа, фильтруют через слой целлюлозы и споласкивают с помощью EtOAc (1000 мл). Добавляют воду (1000 мл), и органическую фазу подвергают экстракции. Органическую фазу концентрируют. Добавляют EtOAc (1000 мл), и смесь опять концентрируют. Полученный раствор перемешивают в химическом реакторе объемом 5 л с одной рубашкой с перегородками, и добавляют МТВЕ (1100 мл) при перемешивании в течение 50 минут. После перемешивания в течение 30 минут, осадок фильтруют и споласкивают с помощью МТВЕ (600 мл) с получением требуемого продукта в виде твердого вещества.

Обработка с помощью Pd поглотителя.

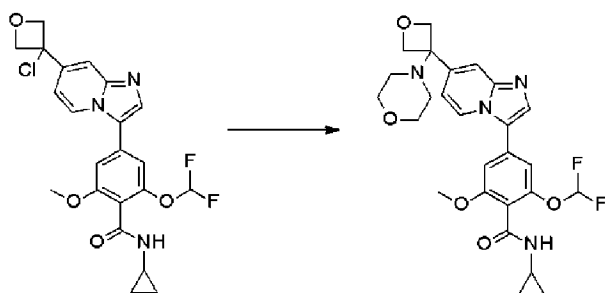
[0573] Твердое вещество (1365 г, 2978 ммоль) растворяют в ацетоне (10000 мл), затем добавляют в химический реактор объемом 15 л с одной рубашкой. Добавляют поглотитель SiliaMetS Thiol (SiliCycle Inc., Cat# R51030B) (500 г, используется 18 экв палладия). Полученную смесь нагревают 1 час при 60°C. Смесь охлаждают до 20°C в течение 30 минут, фильтруют и споласкивают ацетоном (2000 мл). Фильтрат концентрируют до объема 2000 мл (в процессе испарения происходит кристаллизация).

Смесь объединяют в реакторе и добавляют МТВЕ (4000 мл) в течение 1 часа. Осадок фильтруют и споласкивают с помощью МТВЕ (1000 мл) с получением требуемого продукта в виде порошка. Повторная обработка фильтрата: после частичного испарения, фильтрат кристаллизуют. Твердое вещество фильтруют (споласкивают с помощью МТВЕ, 1000 мл) с получением второй партии требуемого продукта в виде порошка.

Окончательное ресуспендирование.

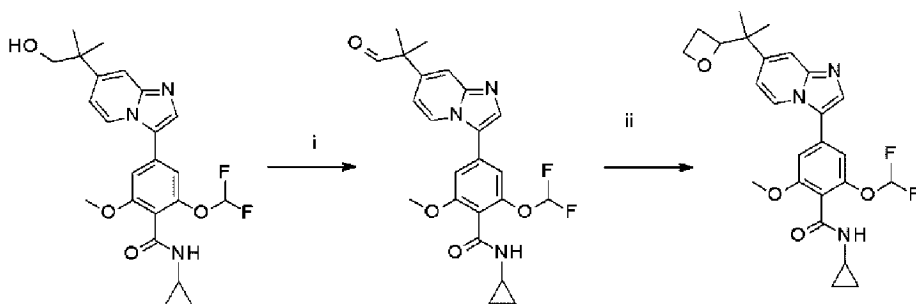
[0574] В реакторе объемом 15 л объединяют две полученные выше партии порошка (суммарно 1226 г), суспендируют в МТБЕ (7000 мл) и перемешивают при 50°C в течение 2 часов. Смесь охлаждают до 20°C в течение 30 минут и фильтруют (споласкивают с помощью МТБЕ, 1000 мл) с получением Срд 219.

2.90. Cpd 222



[0575] А раствор Срд 217 (46 мг, 0,10 ммоль, 1 экв) в морфолине (CAS# 110-91-8; 1 мл) перемешивают при 90°C в течение 36 часов, затем концентрируют. Остаток очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.91. Cpd 229



2.91.1. Стадия і. N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-оксо-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид

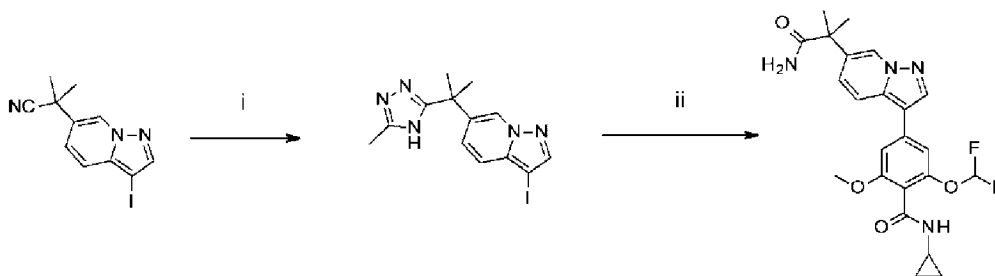
[0576] К раствору Cpd 150 (85 мг, 0,19 ммоль, 1 экв) в DCM (9,5 мл) добавляют периодинан Десса-Мартина (CAS# 87413-09-0; 97 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов, гасят насыщенным раствором NaHCO_3 , фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-95/5) с получением требуемого альдегида.

2.91.2. Стадия ii. Срд 229

[0577] Суспензию триметилсульфоксония йодида (CAS# 1774-47-6; 111 мг, 0,50 ммоль, 4 экв) и t-BuOK (CAS# 865-47-4; 57 мг, 0,50 ммоль, 4 экв) в t-BuOH (2,6 мл)

перемешивают при 50°C в течение 1 часа. Затем вводят по каплям при перемешивании раствор описанного выше альдегида в t-BuOH (1 мл). Полученную смесь перемешивают при 50°C в течение 36 часов, затем гасят водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои пропускают через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией, затем препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.92. Cpd 244



2.92.1. Стадия i. 3-Йод-6-[1-метил-1-(5-метил-4Н-1,2,4-триазол-3-ил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин

[0578] К раствору 2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-2-метил-пропаннитрила Int 169 (50 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в DMSO (1 мл) в атмосфере N₂ добавляют ацетамидина гидрохлорид (CAS# 124-42-5; 23 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв), затем Cs₂CO₃ (CAS# 534-17-8; 160 мг, 0,48 ммоль, 3,0 экв) и бромид меди (CAS# 7787-70-4; 1,2 мг, 0,008 ммоль, 0,05 экв). Реакционную смесь нагревают до 140°C в течение 1 часа, затем при 125°C в течение 18 часов. Реакционную смесь гасят путем добавления воды и экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют под вакуумом.

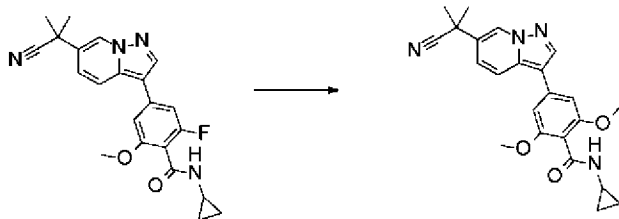
2.92.2. Стадия ii. Cpd 244

[0579] К дегазированному раствору полученного выше промежуточного соединения (59 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в смеси диоксан/вода в атмосфере N₂ добавляют N-циклопропил-2-(дифтор-метокси)-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид Int 7 (74 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв), затем Cs₂CO₃ (CAS# 534-17-8; 160 мг, 0,49 ммоль, 3,1 экв) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (CAS# 95464-05-4; 13 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв). Реакционную смесь нагревают до 90°C в течение 45 минут затем концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.93. Cpd 257 и Cpd 258

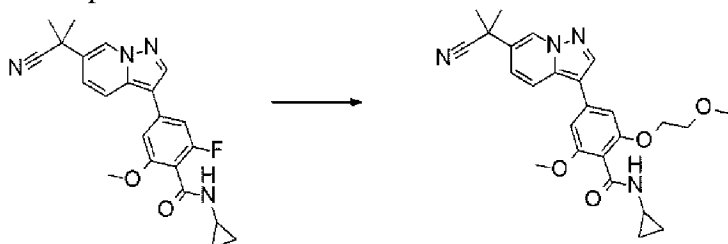
[0580] Cpd 241 (30 мг) разбавляют в MeOH (2 мл) и подвергают разделению методом хиральной препаративной SFC (колонка Chiralcel® OJ-H, внутренний диаметр 10 мм × длина 250 мм, размер частиц 5 мкм), элюируя с помощью 20% i-PrOH в жидком CO₂, с получением Cpd 257 в виде первого элюируемого соединения и Cpd 258 в виде второго элюируемого соединения.

2.94. Cpd 259



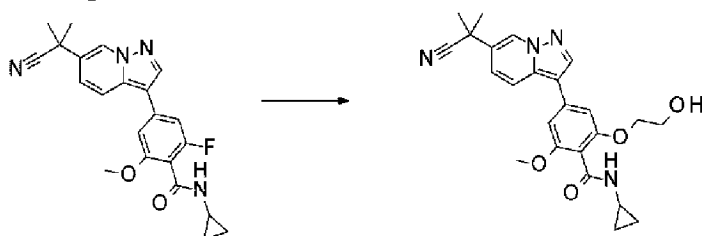
[0581] К раствору Cpd 252 (25 мг, 0,064 ммоль, 1 экв) в DMSO (1 мл) добавляют MeONa (CAS# 124-41-4, 11 мг, 0,19 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 часов. Добавляют MeONa (11 мг, 0,19 ммоль, 3 экв), и полученную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов, затем концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.95. Cpd 260



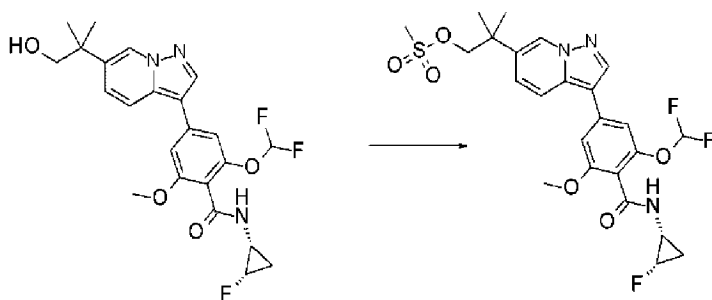
[0582] К 2-метоксиэтанолу (CAS# 109-86-4, 0,3 мл, 4 ммоль, 60 экв) добавляют t-BuOK (23 мг, 0,19 ммоль, 3 экв). Полученную смесь перемешивают в течение 5 минут и затем добавляют Cpd 252 (0,025 г, 0,064 ммоль, 1,0 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 часов, затем концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого Cpd 260.

2.96. Cpd 263



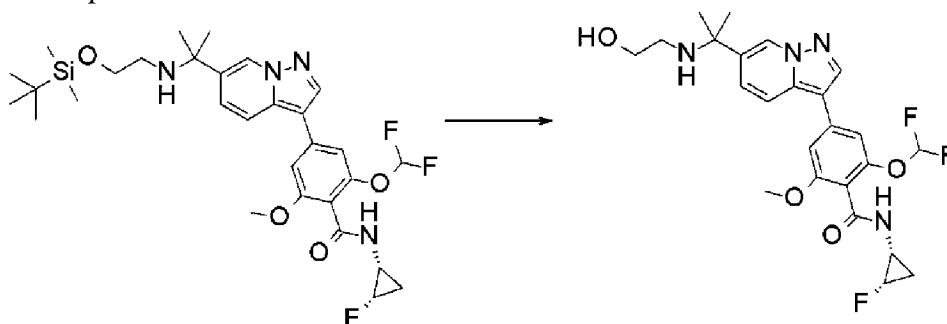
[0583] К этиленгликолю (CAS# 107-21-1, 0,3 мл, 5 ммоль, 80 экв) добавляют t-BuOK (23 мг, 0,19 ммоль, 3 экв). Полученный раствор перемешивают в течение 5 минут, и затем добавляют Cpd 252 (25 мг, 0,064 ммоль, 1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 18 часов. Добавляют еще этиленгликоля (0,3 мл) и t-BuOK (23 мг, 0,19 ммоль, 3 экв), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 4 часов. Добавляют DMSO (1 мл), и реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 6 дней. Реакционную смесь концентрируют под вакуумом и очищают препаративной HPLC с получением требуемого соединения.

2.97. Cpd 267



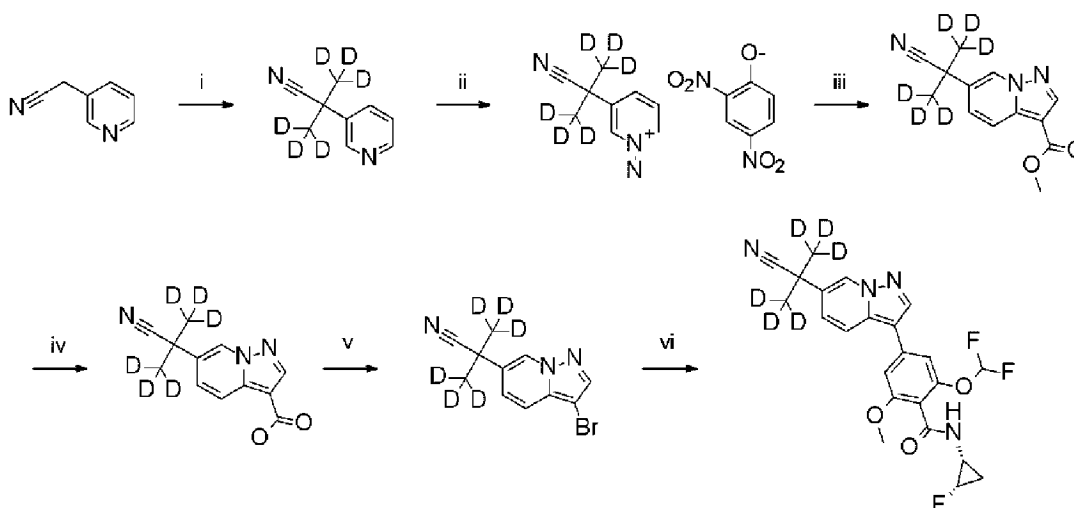
[0584] К раствору Cpd 242 (0,253 г, 0,55 ммоль, 1 экв) в DCM (8 мл) при 0°C в атмосфере N₂ добавляют Et₃N (0,152 мл, 1,09 ммоль, 2 экв) и метансульфонилхлорид (65 мкл, 0,82 ммоль, 1,5 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем гасят насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагируют с помощью DCM (два раза). Объединенные органические слои фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Аликвоту полученного неочищенного остатка очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) и затем очищают препаративной HPLC с получением Cpd 267.

2.98. Cpd 268



[0585] К раствору Int 249 (24 мг, 0,026 ммоль, 1 экв) в THF (0,5 мл) добавляют при 0°C фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, CAS# 429-41-4; 51 мкл, 0,05 ммоль, 2 экв). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа, затем концентрируют. Неочищенный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100, затем DCM/MeOH 100/0-98/2) с получением Cpd 268.

2.99. Cpd 275



2.99.1. Стадия i. 3,3,3-Тридейтерио-2-(3-пиридил)-2-(тридейтериометил)пропаннитрил

[0586] К раствору 2-(3-пиридил)ацетонитрила (CAS# 6443-85-2; 1,8 г, 15 ммоль, 1,0 экв) и CD_3I (CAS# 865-50-9; 5,1 г, 35 ммоль, 2,3 экв) в THF (10 мл) при -30°C добавляют порциями *t*-BuOK (3,8 г, 34 ммоль, 2,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Суспензию фильтруют, и осадок на фильтре промывают с помощью EtOAc. Фильтрат концентрируют под вакуумом, и остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/EtOAc 100/0-70/30) с получением 3,3,3-тридейтерио-2-(3-пиридил)-2-(тридейтериометил)пропаннитрила.

LCMS: MW (рассчитанная): 152,2; *m/z* MW (наблюдаемая): 153,1 (M+H)

2.99.2. Стадия ii. 2-(1-Аминопиридин-1-ий-3-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрила 2,4-динитрофенолат

[0587] К раствору 3,3,3-тридейтерио-2-(3-пиридил)-2-(тридейтериометил)пропаннитрила (1,89 г, 12,4 ммоль, 1,00 экв) в ACN (10 мл) добавляют одной порцией N-(2,4-динитрофенил)-гидроксиламин (CAS# 17508-17-7; 2,8 г, 14 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрируют с удалением половины количества ACN. Добавляют MTBE (10 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 15 минут и фильтруют. Осадок на фильтре промывают с помощью MTBE, и твердое вещество сушат с получением 2-(1-аминопиридин-1-ий-3-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрила 2,4-динитрофенолата.

2.99.3. Стадия iii. Метил 6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилат

[0588] К суспензии 2-(1-аминопиридин-1-ий-3-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрила 2,4-динитро-фенолата (3,67 г, 10,4 ммоль, 1,00 экв) в бутиронитриле (18 мл) добавляют последовательно K_2CO_3 (2,17 г, 15,7 ммоль, 1,50 экв) и Int 266 (2,80 г, 10,4 ммоль, 0,996 экв). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и добавляют DCM (18 мл). Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение нескольких минут, фильтруют, и осадок на фильтре промывают с помощью DCM. Фильтрат промывают два раза 5% раствором NaHCO_3 , 20% раствором NaCl, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют до тех пор, пока не происходит кристаллизация. К суспензии добавляют MTBE (10 мл) и выдерживают при комнатной температуре в течение 20 минут, затем фильтруют. Твердое вещество промывают с помощью MTBE, затем с помощью гептана, и сушат с получением метил 6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата.

LCMS: MW (рассчитанная): 249,3; *m/z* MW (наблюдаемая): 250,4 (M+H)

2.99.4. Стадия iv. 6-[1-Циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота

[0589] К раствору метил 6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-

(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоксилата (1,62 г, 6,50 ммоль, 1,00 экв) в THF (3 мл), MeOH (3 мл) и воде (3 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (CAS# 1310-66-3; 0,85 г, 19 ммоль, 3,0 экв). Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют 2М раствором HCl до pH < 4. Суспензию фильтруют, и осадок на фильтре промывают водой. Твердое вещество сушат с получением 6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)-этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты.

LCMS: MW (рассчитанная): 235,3; m/z MW (наблюдаемая): 236,1 (M+H)

2.99.5. Стадия v. 2-(3-Бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрил

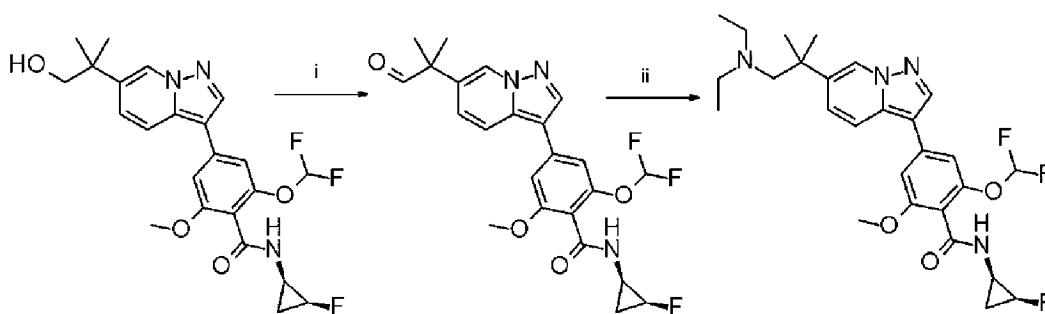
[0590] К суспензии 6-[1-циано-2,2,2-тридейтерио-1-(тридейтериометил)этил]пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновой кислоты (1,53 г, 6,50 ммоль, 1,00 экв) в DMF (5 мл) добавляют бикарбонат натрия (1,6 г, 19 ммоль, 2,9 экв) и N-бромсукцинимид (CAS# 128-08-5; 1,16 г, 6,52 ммоль, 1,00 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Реакцию останавливают, когда прекращается выделение газа. К реакционной смеси медленно добавляют воду (5 мл). Суспензию фильтруют, и осадок на фильтре промывают водой. Твердое вещество сушат и ресуспенсируют в смеси вода/ACN 9/1 при комнатной температуре в течение 20 минут. Суспензию фильтруют, и осадок на фильтре промывают водой. Твердое вещество сушат с получением 2-(3-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрила.

LCMS: MW (рассчитанная): 270,2; m/z MW (наблюдаемая): 271,9 (M+H)

2.99.6. Стадия vi. Cpd 275

[0591] К суспензии 2-(3-бромпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3,3,3-тридейтерио-2-(тридейтериометил)пропаннитрила (1,3 г, 4,8 ммоль, 1,0 экв) в смеси 1,4-диоксана (5,2 мл) и воды (1,3 мл) добавляют карбонат натрия (1,6 г, 15 ммоль, 3,1 экв), Pd₂dba₃ (CAS# 51364-51-3; 25 мг, 0,027 ммоль, 0,0057 экв), 2-дицикло-гексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (CAS# 787618-22-8; 60 мг, 0,12 ммоль, 0,025 экв) и Int 267 (1,67 г, 4,92 ммоль, 1,0 экв). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь распределяют между EtOAc и водой. Двухфазный раствор фильтруют через целлюлозу. Органическую фазу промывают 20% раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией в колонке Biotage® SNAP KP-NH (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-30/70) с получением требуемого соединения.

2.100. Cpd 276



2.100.1. Стадия i. 2-(Дифторметокси)-4-[6-(1,1-диметил-2-оксо-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторцикло-пропил]-6-метокси-бензамид

[0592] К раствору Cpd 242 (0,900 г, 1,9 ммоль, 1 экв) в осушенном DCM (10 мл) при 0°C добавляют периодинан Десса-Мартина (CAS# 87413-09-0; 0,990 г, 2,3 ммоль, 1,2 экв). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 часа, затем гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью DCM два раза. Объединенные органические слои фильтруют через фазовый сепаратор и концентрируют под вакуумом. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле (элюируя смесью DCM/MeOH 100/0-96/04) с получением требуемого промежуточного соединения.

LCMS: MW (рассчитанная): 461,4; m/z MW (наблюдаемая): 462,4 (M+H)

2.100.2. Стадия ii. Cpd 276

[0593] К раствору 2-(дифторметокси)-4-[6-(1,1-диметил-2-оксо-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторцикло-пропил]-6-метокси-бензамида (75 мг, 0,16 ммоль, 1 экв) в 1,2-дихлопентане (1,0 мл) добавляют диэтиламин (50 мкл, 0,50 ммоль, 3 экв) и изопропоксид титана (CAS# 546-68-9; 96 мкл, 0,32 ммоль, 2,0 экв). Полученную смесь перемешивают при 65°C в течение 18 часов. Добавляют $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (CAS# 56553-60-7; 100 мг, 0,49 ммоль, 3 экв). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов, гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагирует с помощью EtOAc два раза. Объединенные органические слои промывают солевым раствором, фильтруют в фазовом сепараторе и концентрируют под вакуумом. Неочищенное вещество очищают флэш-хроматографией в колонке Biotage® SNAP KP-NH (элюируя смесью гептан/EtOAc 100/0-0/100) с получением требуемого соединения.

Таблица II. Промежуточные соединения, используемые при получении соединений по изобретению.

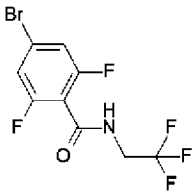
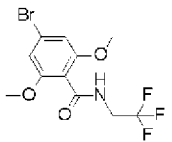
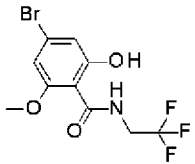
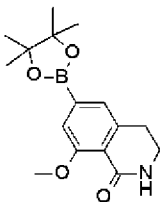
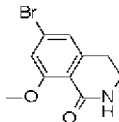
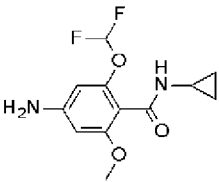
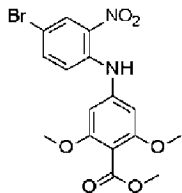
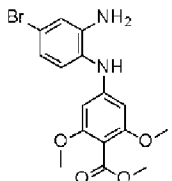
SM=исходный материал, Mtd=метод, MW=молекулярная масса, MS Mes'd=измеренная методом масс-спектрометрии молекулярная масса, NA=не измеряли

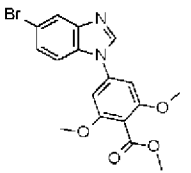
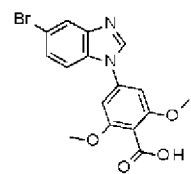
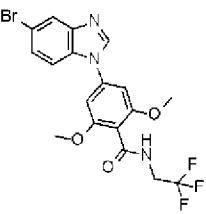
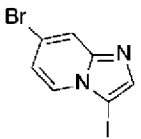
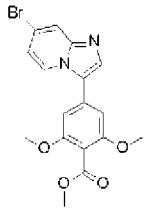
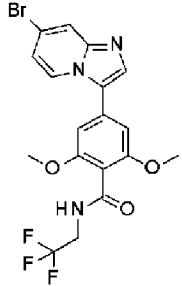
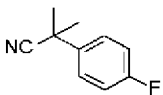
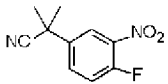
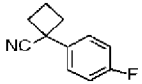
Int#	Структура	Химическое название	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		4-бром-N-цикло-пропил-2,6-дифторбензамид	CAS# 183065-68-1	Пр. 2.1	276,1	276,1 + 278,1

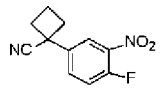
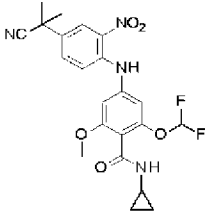
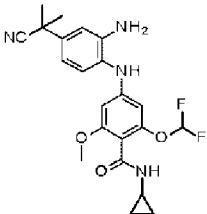
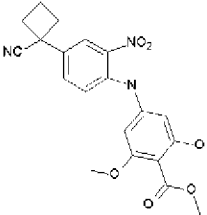
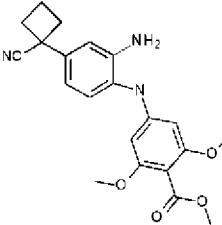
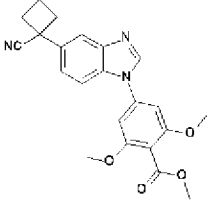
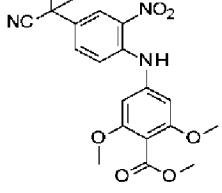
2		4-бром-N-цикло- пропил-2-фтор-6- гидроксибензамид	Int 1	Пр. 2.2	274,1	273,8 + 275,8
3		4-бром-N-цикло- пропил-2-гидрокси-6- метоксибензамид	Int 2	Q	286,1	286,3 + 288,2
4		4-бром-N-цикло- пропил-2-(дифтор- метокси)-6- метоксибензамид	Int 3	R	336,1	336,3+ 338,3
5		N-циклопропил-2- гидрокси-6- метоксибензамид	CAS# 3147-64-6 + CAS# 765-30-0	D1ii	207,2	208,4
6		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метокси-бензамид	Int 5	R	257,2	258,4
7		смесь N-цикло-пропил- 2-(дифтор-метокси)-6- метокси-4-(4,4,5,5- тетра-метил-1,3,2- диоксаборолан-2- ил)бензамид/4- (циклопропил- карбамоил)-3- (дифторметокси)- 5- метоксифенил- бороновая кислота	Int 6	P2	383,2 + 301,1	384,4 + 302,2

8		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензамид	CAS# 3147-64-6	Пр. 2.3	401,2	402,2
9		4-бром-2,6-диметокси-бензойная кислота	CAS# 81574-70-1	D2i	261,1	261. + 263,1
10		4-бром-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-2,6-диметоксибензамид	Int 9 + CAS# 143062-84-4	D1iii	318,1	318,1 + 320,1
11		N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)бензамид	Int 10	P1	365,2	366,4
12		третбутил 4-бром-2,6-дифторбензоат	CAS# 183065-68-1	Пр. 2.4	293,1	NA
13		третбутил 4-бром-2-фтор-6-метокси-бензоат	Int 12	Q	305,1	305,1 + 307,2
14		третбутил 4-бром-2-гидрокси-6-метоксибензоат	Int 13	Пр. 2.5	303,1	247,1 + 249,1
15		третбутил 4-бром-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензоат	Int 14	R	353,2	354,2

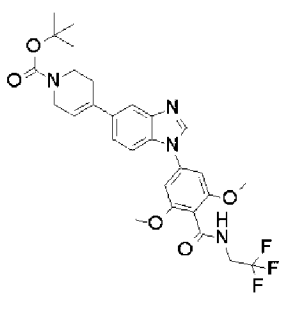
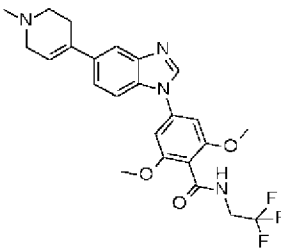
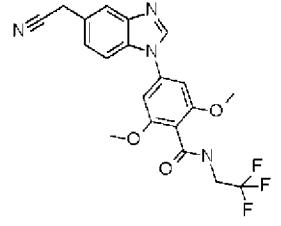
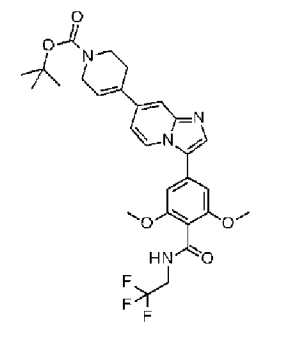
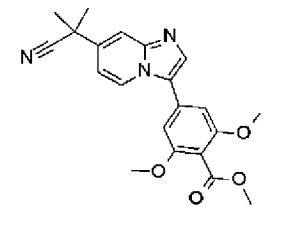
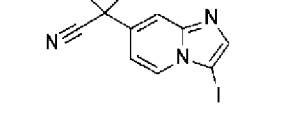
16		третбутил 2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат	Int 15	P1	400,2	401,4
17		метил 2-гидрокси-6-метоксибензоат	CAS# 3147-64-6	Пр. 2.6	182,2	183,2
18		метил 2-(дифторметокси)-6-метоксибензоат	Int 17	R	232,2	233,5
19		метил 2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат	Int 18	P2	358,1	359,2
20		метил 2,6-диметокси-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоат	Int 21	P1	322,1	323,3
21		метил 4-бром-2,6-диметоксибензоат	CAS# 3956-34-1	Пр. 2.7	275,1	275,1 + 277,1
22		4-бром-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-бензамид	Int 25	R	378,1	378,1 + 380,1

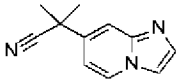
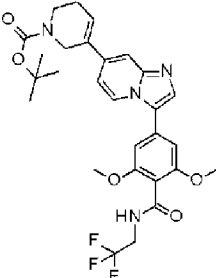
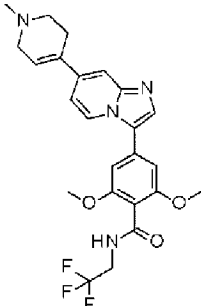
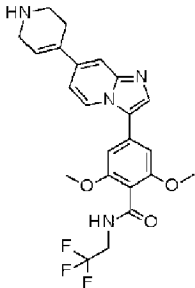
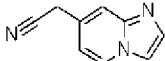
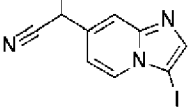
23		4-бром-2,6-дифтор-N-(2,2,2-трифторэтил)-бензамид	CAS# 183065-68-1 + CAS# 373-88-6	Пр. 2.8	318,0	317,8 + 319,8
24		4-бром-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Int 23	Q	342,1	343,8
25		4-бром-2-гидрокси-6-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-бензамид	Int 24	Пр. 2.9	328,1	328,1 + 330,1
26		8-метокси-6-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он	Int 27	P1	303,2	304,3
27		6-бром-8-метокси-3,4-дигидро-2Н-изохинолин-1-он	CAS# 1242157-15-8	Q	256,1	256. + 258,1
28		4-амино-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид	CAS# 3956-34-1	Пр. 2.10	272,2	273,2
29		метил 4-(4-бром-2-нитро-анилино)-2,6-диметокси-бензоат	CAS# 3956-34-1 + CAS# 364-73-8	F1	411,2	411,1 + 413,0
30		метил 4-(4-бром-2-амино-анилино)-2,6-диметокси-бензоат	Int 29	G1	380,0	NA

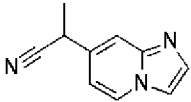
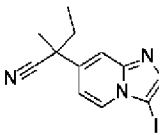
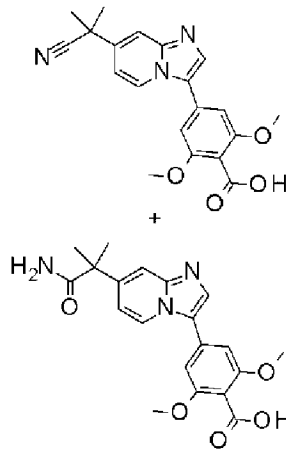
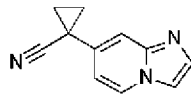
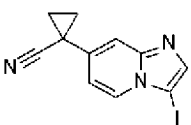
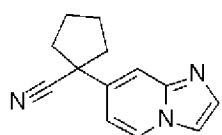
31		метил 4-(5-бром-бензимидазол-1-ил)-2,6-диметоксибензоат	Int 30	H	391,2	391,1 + 393,1
32		4-(5-бром-бензимидазол-1-ил)-2,6-диметокси-бензойная кислота	Int 31	D2i	377,2	378,3
33		4-(5-бром-бензимидазол-1-ил)-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 32 + CAS# 373-88-6	D1ii	458,2	458,3 + 460,2
34		7-бром-3-йод-имидазо[1,2-а]-пиридин	CAS# 808744-34-5	B	322,9	NA
35		метил 4-(7-бром-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-2,6-диметокси-бензоат	Int 34 + Int 20	C	391,2	391,2 + 393,3
36		4-(7-бром-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 35 + CAS# 753-90-2	D2	458,2	458,4 + 460,3
37		2-(4-фторфенил)-2-метил-пропаннитрил	CAS# 459-22-3	Пр. 2,11	163,2	NA
38		2-(4-фтор-3-нитро-фенил)-2-метилпропан-нитрил	Int 37	S	208,2	NA
39		1-(4-фторфенил)-циклобутан-карбонитрил	CAS# 459-22-3	Пр. 2,12	175,2	NA

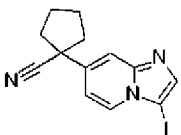
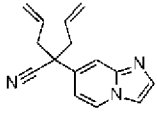
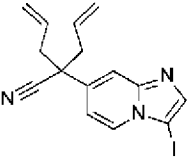
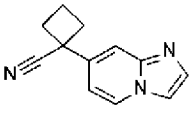
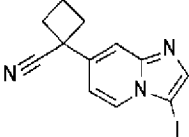
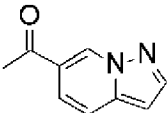
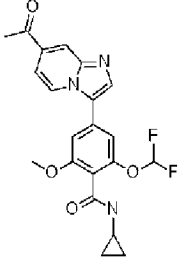
40		1-(4-фтор-3- нитрофенил)- циклобутан- карбонитрил	Int 39	S	220,2	NA
41		4-[4-(1-циано-1-метил- этил)-2-нитро- анилино]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 38 + Int 28	F2	460,4	461,3
42		4-[2-амино-4-(1-циано- 1-метил-этил)анилино]- N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 41	G2	430,5	431,4
43		метил 4-[4-(1- цианоциклобутил)-2- нитро-анилино]-2,6- диметокси-бензоат	Int 40 + CAS# 3956-34-1	F2	411,4	412,3
44		метил 4-[2-амино-4-(1- цианоцикло- бутил)анилино]-2,6- диметокси-бензоат	Int 43	G2	381,4	382,4
45		метил 4-[5-(1- цианоциклобутил)- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметоксибензоат	Int 44	H	391,4	NA
46		метил 4-[4-(1-циано-1- метил-этил)-2-нитро- анилино]-2,6- диметоксибензоат	Int 38 + CAS# 3956-34-1	F2	399,4	400,3

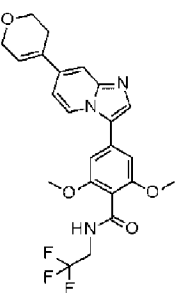
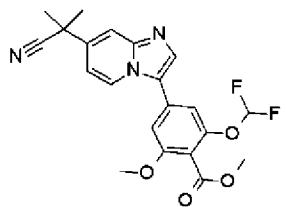
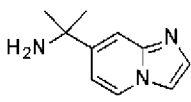
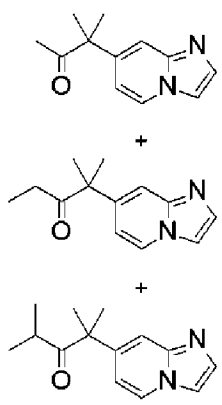
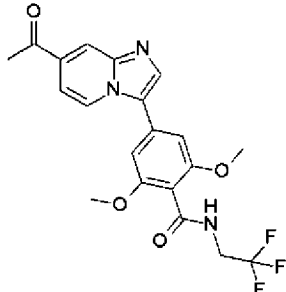
47		метил 4-[2-амино-4-(1- циано-1-метилэтил)- анилино]-2,6- диметоксибензоат	Int 46	G2	369,4	370,4
48		метил 4-[5-(1-циано-1- метил- этил)бензимидазол-1- ил]-2,6- диметоксибензоат	Int 47	H	379,4	380,4
49		третбутил 5-[1-[3,5- диметокси-4-(2,2,2- трифтор- этилкарбамоил)- фенил]-бензимидазол- 5-ил]-3,4-дигидро-2Н- пиридин-1-карбоксилат	Int 33 + CAS# 885693- 20-9	C	560,7	561,7
50		2,6-диметокси-4-[5-(1- метил-3,4-дигидро-2Н- пиридин-5-ил)- бензимидазол-1-ил]-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Int 33 + CAS# 1254982- 25-6	C	474,5	475,6
51		4-[5-(3,6-дигидро-2Н- пиран-4-ил)- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметокси-N-(2,2,2- трифтор-этил)бензамид	Int 33 + CAS# 287944- 16-5	C	461,4	462,5

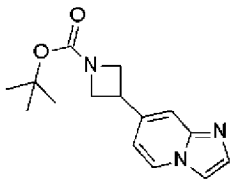
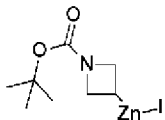
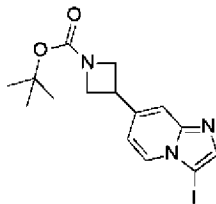
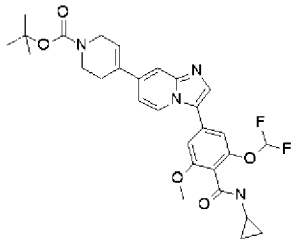
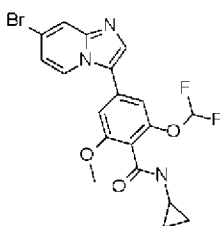
52		третбутил 4-[1-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-фенил]-бензимидазол-5-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат	Int 33 + CAS# 286961- 14-6	C	560,7	561,7
53		2,6-диметокси-4-[5-(1-метил-3,6-дигидро-2Н-пиридин-4-ил)-бензимидазол-1-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)-бензамид	Int 33 + CAS# 454482- 11-2	C	474,4	475,4
54		4-[5-(циано-метил)-бензимидазол-1-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 33	A8	418,4	419,3
55		третбутил 4-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-фенил]имидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат	Int 36 + CAS# 286961- 14-6	C	560,5	561,9
56		метил 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметоксибензоат	Int 57 + Int 20	C	379,4	380,3
57		2-(3-йодимидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил)-2-метил-пропаннитрил	Int 58	B	311,3	312,1

58		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-2- метилпропаннитрил	Int 62	Пр. 2.13	185,2	186,6
59		третбутил 5-[3-[3,5- диметокси-4-(2,2,2- трифтор- этилкарбамоил)- фенил]имидазо-[1,2- а]пиридин-7-ил]-3,6- дигидро-2Н-пиридин-1- карбоксилат	Int 36 + CAS# 885693- 20-9	C	560,6	562,0
60		2,6-диметокси-4-[7-(1- метил-3,6-дигидро-2Н- пиридин-4-ил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- (2,2,2-трифтор- этил)бензамид	Int 61	K1	474,5	475,6
61		2,6-диметокси-4-[7- (1,2,3,6- тетрагидропиридин-4- ил)имидазо-[1,2- а]пиридин-3-ил]-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Int 55	M1	460,4	461,6
62		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- ацетонитрил	CAS# 808744- 34-5	A8	157,1	158,1
63		2-(3-йодимидазо-[1,2- а]пиридин-7- ил)пропаннитрил	Int 64	B	297,1	298,3

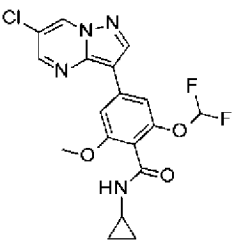
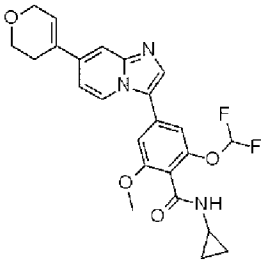
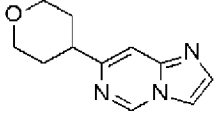
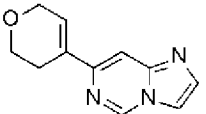
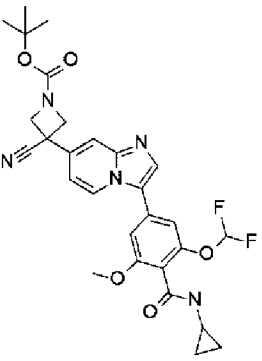
64		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- пропаннитрил	Int 62	Пр. 2.14	171,2	172,3
65		2-(3-йодимидазо-[1,2- а]пиридин-7-ил)-2- метил-бутаннитрил	Int 63	Пр. 2.15	325,1	326,3
66		смесь 4-[7-(1-циано-1- метилэтил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-2,6- диметокси-бензойная кислота/4-[7-(2-амино- 1,1-диметил-2- оксоэтил)-имидазо[1,2- а]-пиридин-3-ил]-2,6- диметокси-бензойная кислота	Int 56	Пр. 2.16	365,4 + 383,4	366,5 + 384,5
67		1-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- циклопропан- карбонитрил	Int 62	Пр. 2.17	183,2	184,3
68		1-(3-йодимидазо-[1,2- а]пиридин-7- ил)циклопропан- карбонитрил	Int 67	В	309,1	310,3
69		1-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- циклопентан- карбонитрил	Int 62	Пр. 2.18	211,3	212,6

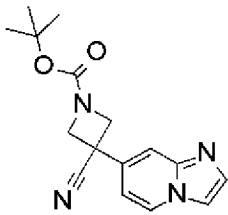
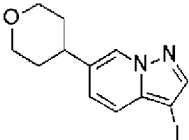
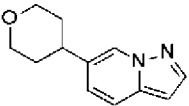
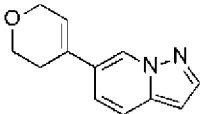
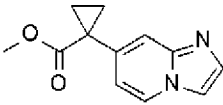
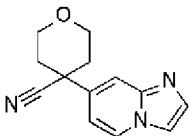
70		1-(3-йодимидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)циклопентан-карбонитрил	Int 69	В	337,2	338,5
71		2-аллил-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пент-4-еннитрил	Int 62	Пр. 2.19	237,3	238,2
72		2-аллил-2-(3-йодимидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил)-пент-4-еннитрил	Int 71	В	363,2	364,2
73		1-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-циклобутан-карбонитрил	Int 62	Пр. 2.19	197,2	198,1
74		1-(3-йодимидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил)-циклобутан-карбонитрил	Int 73	В	323,1	324,0
75		1-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-этанон	CAS# 1264193-11-4	Пр. 2.20	160,2	160,9
76		4-(7-ацетилимидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 4 + CAS# 1036991-50-0	Е	415,4	416,3

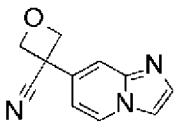
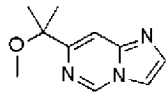
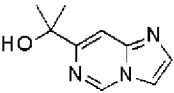
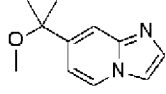
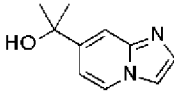
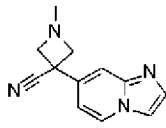
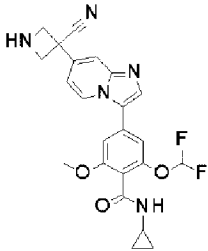
77		4-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 36 + CAS# 287944- 16-5	C	461,4	462,8
78		метил 4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензоат	Int 57 + Int 19	C	415,4	416,7
79		2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пропан-2-амин	Int 58	V	175,2	176,1
80		смесь 3-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-3-метил-бутан-2-он/2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-2-метил-пентан-3-он/2-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-2,4-диметил-пентан-3-он	CAS# 808744- 34-5	Пр. 2.21	202,3	203,2
81		4-(7-ацетил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 36 + CAS# 111-34-2	Пр. 2,22	421,4	422,6

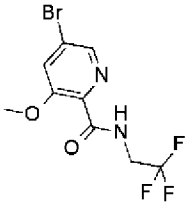
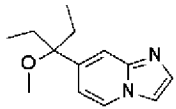
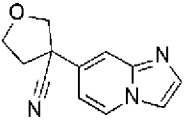
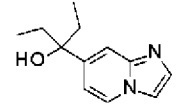
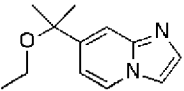
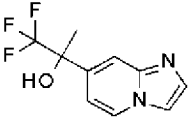
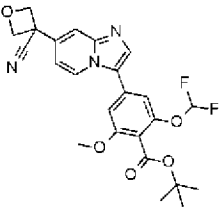
82		третбутил 3- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- азетидин-1- карбоксилат	CAS# 808744- 34-5 + Int 83	A4	273,3	274,2
83		(1-третбутокс- карбонилазетидин-3- ил)-йод-цинк	CAS# 254454- 54-1	Пр. 2.23	NA	NA
84		третбутил 3-(3- йодимидазо[1,2- а]пиридин-7-ил)- азетидин-1- карбоксилат	Int 82	B	399,2	400,1
85		третбутил 4-[3-[4- (циклопропил- карбамоил)-3- (дифторметокси)-5- метоксифенил]- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил]-3,6- дигидро-2Н-пиридин-1- карбоксилат	Int 86 + CAS# 286961- 14-6	C	554,6	555,3
86		4-(7-бром-имидазо[1,2- а]-пиридин-3-ил)-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 7 + Int 34	C	452,2	452,1 + 454,1

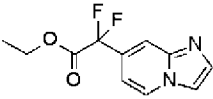
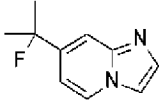
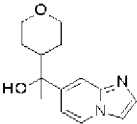
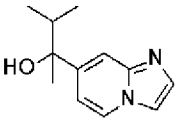
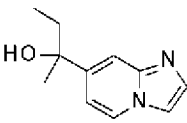
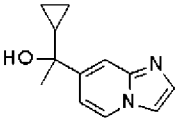
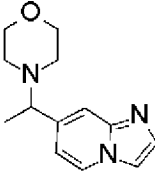
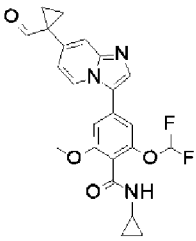
87		третбутил 3-[3-[4-(циклопропил-карбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-азетидин-1-карбоксилат	Int 84 + Int 7	C	528,5	530,4
88		третбутил 5-[3-[4-(циклопропил-карбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-3,6-дигидро-2Н-пиридин-1-карбоксилат	Int 86 + CAS# 885693- 20-9	C	554,6	555,3
89		4-[7-(азетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 87	M2	428,4	429,1
90		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 91 + CAS# 287944- 16-5	C	456,4	457,2

91		4-(6-хлор-пиразоло[1,5-а]-пиримидин-3-ил)-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	CAS# 1314893-92-9 + Int 7	C	408,8	409,2
92		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 86 + CAS# 287944-16-5	C	455,5	456,3
93		7-тетрагидро-пиран-4-ил-имидазо[1,2-с]-пиримидин	Int 94	L	203,2	NA
94		7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-имидазо[1,2-с]-пиримидин	CAS# 1414959-21-9 + CAS# 287944-16-5	C	201,2	202,2
95		третбутил 3-циано-3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-азетидин-1-карбоксилат	Int 96 + Int 4	E	553,6	554,3

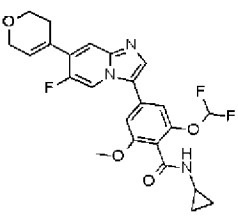
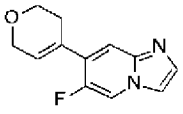
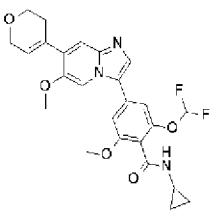
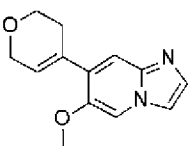
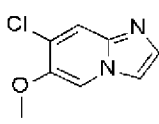
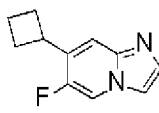
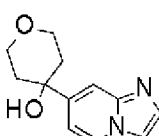
96		третбутил 3-циано-3-имидазо-[1,2-а]пиридин-7-илазетидин-1-карбоксилат	CAS# 808744-34-5 + CAS# 142253-54-1	A1	298,3	299,3
97		3-йод-6-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[1,5-а]-пиридин	Int 98	B	328,1	329,1
98		6-тетрагидро-пиран-4-ил-пиразоло[1,5-а]-пиридин	Int 99	L	202,2	203,2
99		6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин	CAS# 1264193-11-4 + CAS# 287944-16-5	C	200,2	201,2
100		метил 1-имидазо-[1,2-а]пиридин-7-илциклопропан-карбоксилат	CAS# 808744-34-5	Пр. 2.24	216,2	217,0
101		4-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-тетрагидропиран-4-карбонитрил	CAS# 1260903-17-0 + CAS# 4295-99-2	A1	227,3	228,2

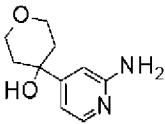
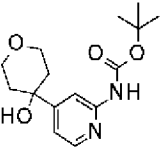
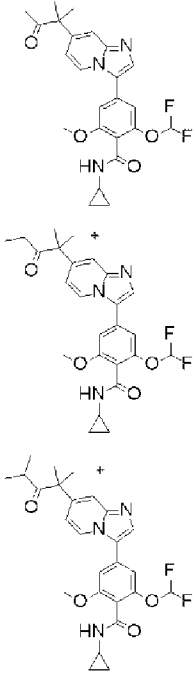
102		3-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-оксетан- 3-карбонитрил	CAS# 1260903- 17-0 + CAS# 1420800- 16-3	A1	199,2	200,1
103		7-(1-метокси-1- метилэтил)-имидазо- [1,2-с]-пиримидин	Int 104	I1	191,1	192,3
104		2-имидазо[1,2-с]- пиримидин-7-ил- пропан-2-ол	CAS# 588720- 90-5 + CAS# 75-16-1	N2	177,1	178,2
105		7-(1-метокси-1-метил- этил)-имидазо[1,2-а]- пиридин	Int 106	I1	190,1	191,3
106		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-пропан- 2-ол	CAS# 1036991- 50-0	N2	176,1	177,2
107		3-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-1-метил- азетидин-3- карбонитрил	CAS# 1314900- 97-4	A1	212,2	213,3
108		4-[7-(3-циано-азетидин- 3-ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 95	M1	453,4	454,4

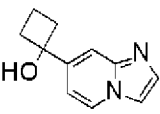
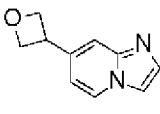
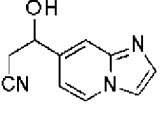
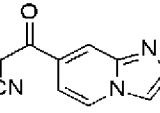
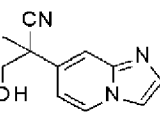
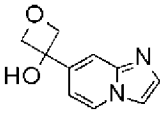
109		5-бром-3-метокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)пиридин-2-карбоксамид	CAS# 1142191-66-9 + CAS# 373-88-6	Пр. 2.25	313,1	313,2 + 315,2
110		7-(1-этил-1-метоксипропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин	Int 112	II	218,3	219,4
111		3-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-тетрагидрофуран-3-карбонитрил	Int 62	Пр. 2.26	213,2	214,2
112		3-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пентан-3-ол	CAS# 86718-01-6	N2	204,3	205,2
113		7-(1-этокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин	Int 106	II	204,3	205,3
114		1,1,1-трифтор-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пропан-2-ол	CAS# 1036991-50-0	Пр. 2.27	230,2	231,3
115		третбутил 4-[7-(3-цианооксетан-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензоат	Int 102 + Int 15	E	471,5	472,4

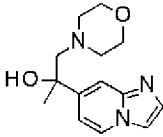
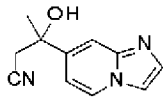
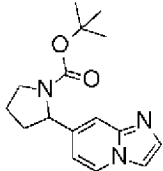
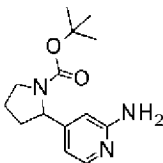
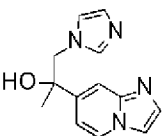
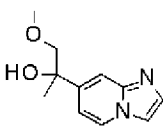
116		этил 2,2-дифтор-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-ацетат	CAS# 908269-30-7	Пр. 2.28	240,2	241,2
117		7-(1-фтор-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин	Int 106	T	178,2	179,3
118		1-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-1-тетрагидропиран-4-ил-этанол	CAS# 1036991-50-0	N2	246,3	247,2
119		2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-3-метилбутан-2-ол	CAS# 1036991-50-0	N2	204,3	205,5
120		2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-бутан-2-ол	CAS# 1036991-50-0	N2	190,2	191,3
121		1-циклопропил-1-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-этанол	CAS# 1036991-50-0	N2	202,2	203,3
122		4-(1-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил-этил)морфолин	CAS# 1036991-50-0	Пр. 2.29	231,3	232,2
123		N-циклопропил-2-((дифторметокси)-4-[7-(1-формил-циклопропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 115	U	441,4	442,3

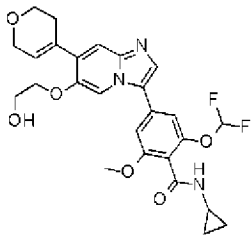
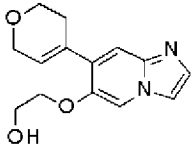
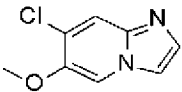
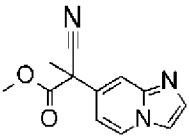
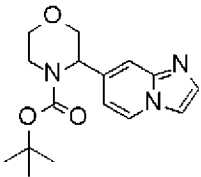
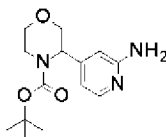
124		2-метил-2- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил-пропан- 1-ол	Int 58	Пр. 2.30	190,2	192,2
125		третбутил 3-(6- фторимидазо[1,2- а]пиридин-7-ил)- азетидин-1- карбоксилат	Int 126	A3	291,3	292,3
126		6-фтор-7-йод- имидазо[1,2-а]- пиридин	CAS# 1649470- 53-0	O	262,0	263,2
127		7-циклобутил- имидазо[1,2-а]- пиридин	CAS# 4532-25-6	A3	172,2	173,2
128		4-(2-имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил-2- метилпропил)- морфолин	Int 129 + CAS# 110-91-8	K3	259,4	260,4
129		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-2- метилпропаналь	Int 124	U	188,2	189,3
130		N-циклопропил-2- (диформетокси)-4-[7- (1,1-диметил-2-оксо- этил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Cpd 150	U	443,4	444,4

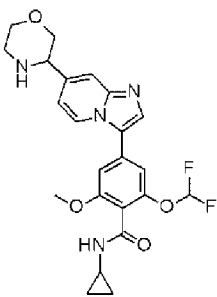
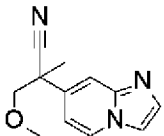
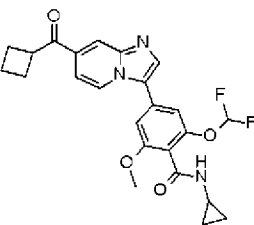
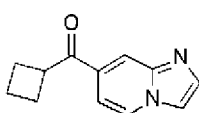
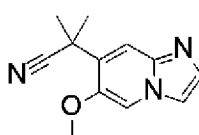
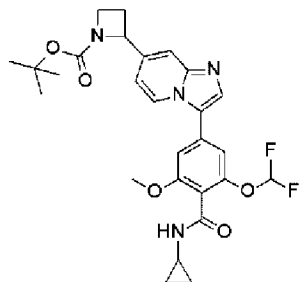
131		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-фтор-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 132 + Int 4	E	473,5	474,5
132		7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин	Int 126 + CAS# 287944- 16-5	C	218,2	219,5
133		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-метокси-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 134 + Int 4	E	485,5	486,3
134		7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-метоксиимидазо-[1,2-а]пиридин	Int 135 + CAS# 287944- 16-5	C	230,3	231,3
135		7-хлор-6-метокси-имидазо[1,2-а]-пиридин	CAS# 867131- 26-8	O	182,6	182,7
136		7-циклобутил-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин	Int 126	A3	190,2	190,8
137		4-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-тетрагидропиран-4-ол	Int 138	O	218,3	219,3

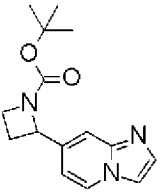
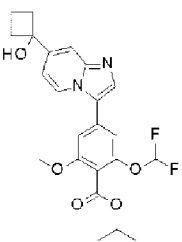
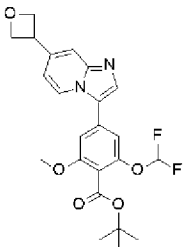
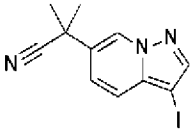
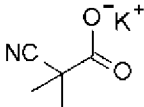
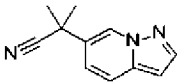
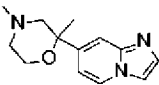
138		4-(2-амино-4-пиридил)-тетрагидропиран-4-ол	Int 139	M1	194,2	195,3
139		третбутил N-[4-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-2-пиридил]-карбамат	CAS# 207799-10-8 + CAS# 29943-42-8	A7	294,3	295,4
140		смесь N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-оксопропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид/N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-оксобутил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид/N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1,1,3-триметил-2-оксобутил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 80 + Int 4	E	457,5	458,4

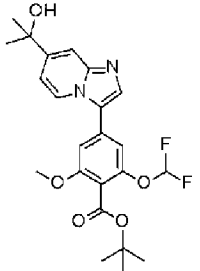
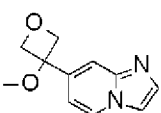
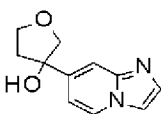
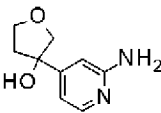
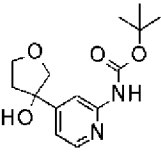
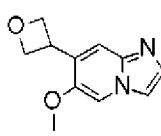
141		1-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- циклобутанол	CAS# 808744- 34-5 + CAS# 1191-95-3	A5	188,2	189,2
142		7-(оксетан-3-ил)- имидазо[1,2-а]- пиридин	CAS# 808744- 34-5 + CAS# 39267-79- 3	A4	174,2	175,2
143		3-гидрокси-3- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- пропаннитрил	Int 144	N1	187,2	188,2
144		3-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-3- оксопропаннитрил	CAS# 648423- 85-2	Пр. 2.31	185,2	186,3
145		3-гидрокси-2- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-2- метилпропан-нитрил	Int 64	Пр. 2.32	201,2	201,9
146		3-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-оксетан- 3-ол	CAS# 808744- 34-5 + CAS# 6704-31-0	A5	190,2	191,3

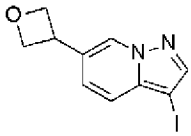
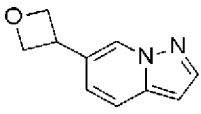
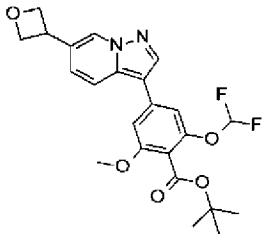
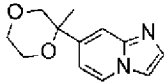
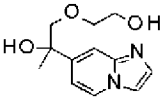
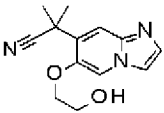
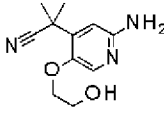
147		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-1- морфолинопропан-2-ол	CAS# 1036991- 50-0 + CAS# 110-91-8	N3	261,3	262,4
148		3-гидрокси-3- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- бутаннитрил	Int 144	N2	201,2	202,4
149		третбутил 2- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- пирролидин-1- карбоксилат	Int 150	O	287,4	288,4
150		третбутил 2-(2-амино- 4-пиридил)- пирролидин-1- карбоксилат	CAS# 84249-14- 9	A6	263,3	264,4
151		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-1- имидазол-1-ил-пропан- 2-ол	CAS# 1036991- 50-0 + CAS# 288-32-4	N3	242,3	243,4
152		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-1- метоксипропан-2-ол	CAS# 1036991- 50-0 + CAS# 151-50-8	N3	206,2	207,4

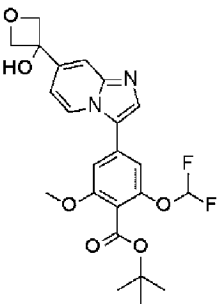
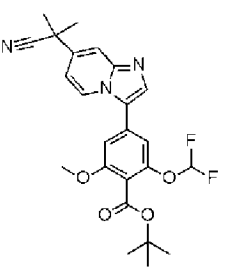
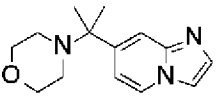
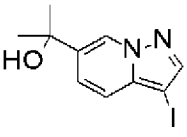
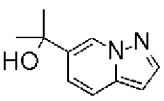
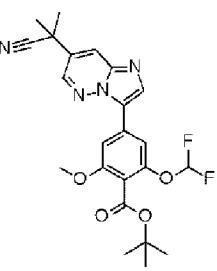
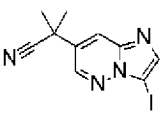
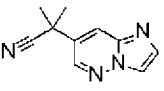
153		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 154 + Int 4	E	515,5	516,4
154		2-[7-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил]-оксиэтанол	Int 155 + CAS# 287944- 16-5	C	260,3	261,3
155		2-(7-хлор-имидазо[1,2-а]-пиридин-6-ил)-оксиэтанол	Int 156	Пр. 2.33	212,6	213,2
156		7-хлор-6-метокси-имидазо[1,2-а]-пиридин	CAS# 867131- 26-8	O	182,6	182,8+ 185,1
157		метил 2-циано-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пропаноат	Int 62	Пр. 2.34	229,2	230,2
158		третбутил 3-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-морфолин-4-карбоксилат	Int 159	O	303,4	304,3
159		третбутил 3-(2-амино-4-пиридил)-морфолин-4-карбоксилат	CAS# 84249-14- 9	A6	279,3	280,3

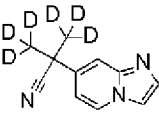
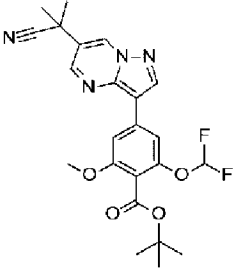
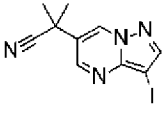
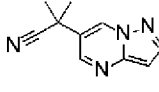
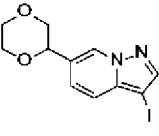
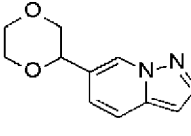
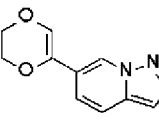
160		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-морфолин-3-ил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-бензамид	Cpd 186	M1	458,5	459,4
161		2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-3-метокси-2-метилпропаннитрил	Int 64	Пр. 2.35	215,3	216,5
162		4-[7-(циклобутанкарбонил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 163 + Int 4	E	455,4	456,4
163		Циклобутил-(имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил)-метанон	CAS# 808744-34-5	A5	200,2	201,3
164		2-(6-метокси-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил)-2-метилпропаннитрил	CAS# 942947-94-6	Пр. 2.36	215,1	216,2
165		третбутил 2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-азетидин-1-карбоксилат	Int 166 + Int 4	E	528,5	529,5

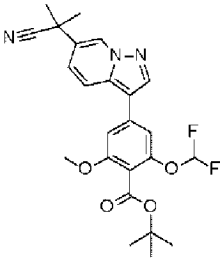
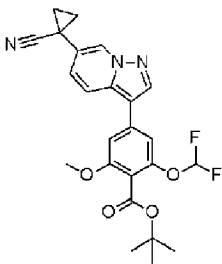
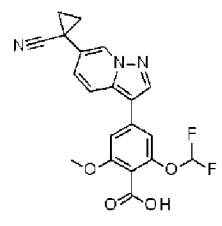
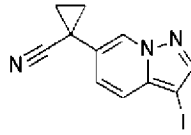
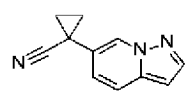
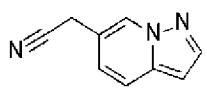
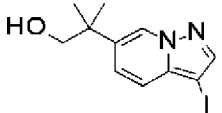
166		третбутил 2- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- азетидин-1- карбоксилат	CAS# 84249-14- 9	O	273,3	274,4
167		третбутил 2- (дифторметокси)-4-[7- (1-гидрокси- циклобутил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензоат	Int 141 + Int 15	E	460,5	461,4
168		третбутил 2- (дифторметокси)-6- метокси-4-[7-(оксетан- 3-ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-бензоат	Int 142 + Int 15	E	446,4	447,4
169		2-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6-ил)-2- метил-пропаннитрил	Int 171	B	311,1	312,1
170		2-циано-2-метил- пропаноат калия	CAS# 1572-98-1	W	151,2	NA
171		2-метил-2- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил- пропаннитрил	CAS# 1264193- 11-4 + Int 170	A2	185,2	186,1
172		2-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-2,4- диметилморфолин	Int 173	Пр. 2.37	231,3	232,4

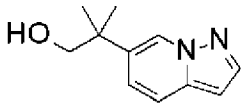
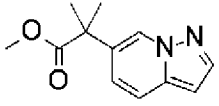
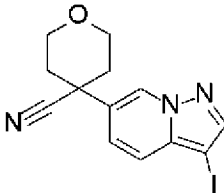
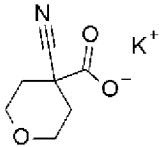
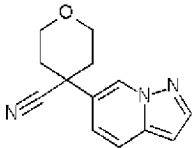
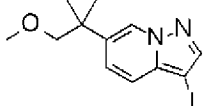
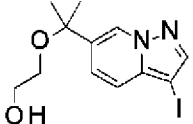
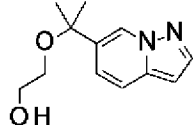
173		1-[2-гидроксиэтил- (метил)амино]-2- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил-пропан- 2-ол	CAS# 1036991- 50-0 + CAS# 109-83-1	N3	249,3	250,3
174		третбутил 2- (дифторметокси)-4-[7- (1-гидрокси-1-метил- этил)-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензоат	Int 106 + Int 15	E	448,5	449,4
175		7-(3-метокси-оксетан- 3-ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин	Int 146	I1	204,2	205,2
176		3-имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил- тетрагидрофуран-3-ол	Int 177	O	204,2	205,4
177		3-(2-амино-4-пиридил)- тетрагидрофуран-3-ол	Int 178	M1	180,2	181,2
178		третбутил N-[4-(3- гидрокси- тетрагидрофуран-3-ил)- 2-пиридил]-карбамат	CAS# 207799- 10-8 + CAS# 22929-52- 8	A7	280,3	281,4
179		6-метокси-7-(оксетан- 3-ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин	Int 156	A4	204,2	205,2

180		3-йод-6-(оксетан-3-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин	Int 181	B	300,1	301,2
181		6-(оксетан-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин	CAS# 1264193-11-4	A4	174,2	176,2
182		третбутил 2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-(оксетан-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-бензоат	Int 181 + Int 16	C	446,4	447,4
183		7-(2-метил-1,4-диоксан-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин	Int 184	Пр. 2.38	218,2	218,9
184		1-(2-гидрокси-этокси)-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-пропан-2-ол	CAS# 1036991-50-0 + CAS# 107-21-1	N3	236,3	237,4
185		2-[6-(2-гидрокси-этокси)имидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил	Int 186	O	245,1	246,3
186		2-[2-амино-5-(2-гидроксиэтокси)-4-пиридил]-2-метилпропан-нитрил	CAS# 942947-94-6	Пр. 2.39	221,1	222,3

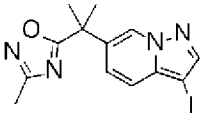
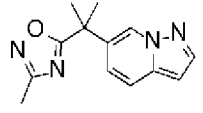
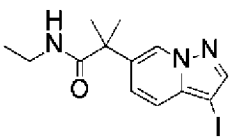
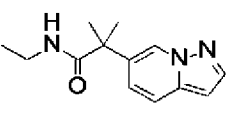
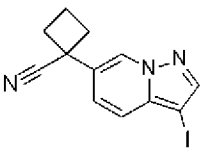
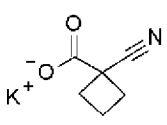
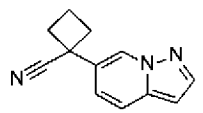
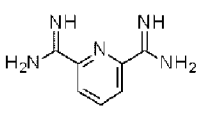
187		третбутил 2- (дифторметокси)-4-[7- (3-гидрокси-оксетан-3- ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензоат	Int 146 + Int 15	E	462,4	463,4
188		третбутил 4-[7-(1- циано-1-метил- этил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензоат	Int 58 + Int 15	E	457,4	458,7
189		4-(1-имидазо[1,2- а]пиридин-7-ил-1- метилэтил)-морфолин	Int 58	Пр. 2.40	245,3	246,3
190		2-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)пропан-2-ол	Int 191	B	302,1	303,1
191		2-пиразоло[1,5- а]пиридин-6-илпропан- 2-ол	Int 75	N2	176,1	177,2
192		третбутил 4-[7-(1- циано-1-метил- этил)имидазо[1,2- b]пиридазин-3-ил]-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензоат	Int 193 + Int 15	E	458,5	459,4
193		2-(3-йодимидазо-[1,2- b]пиридазин-7-ил)-2- метил-пропаннитрил	Int 194	B	312,1	313,1
194		2-имидазо[1,2-b]- пиридазин-7-ил-2- метилпропан-нитрил	CAS# 1383481- 11-5	A2	186,2	187,3

195		3,3,3-тридейтерио-2-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил-2-(тридейтерио-метил)пропан-нитрил	Int 62	Пр. 2.41	191,1	191,9
196		третбутил 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло-[1,5-а]пиримидин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензоат	Int 197 + Int 16	C	458,5	459,3
197		2-(3-йодпиразоло-[1,5-а]пиримидин-6-ил)-2-метил-пропаннитрил	Int 198	B	312,1	312,8
198		2-метил-2-пиразоло[1,5-а]-пиримидин-6-ил-пропаннитрил	CAS# 705263- 10-1	A2	186,2	187,2
199		6-(1,4-диоксан-2-ил)-3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин	Int 200	B	330,1	331,1
200		6-(1,4-диоксан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин	Int 201	L	204,2	205,2
201		6-(2,3-дигидро-1,4-диоксин-5-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин	CAS# 1264193- 11-4 + CAS# 1046811- 97-5	C	202,2	203,2

202		третбутил 4-[6-(1- циано-1-метил- этил)пиразоло[1,5- а]пиридин-3-ил]-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензоат	Int 169 + Int 16	C	457,5	458,3
203		третбутил 4-[6-(1- цианоцикло- пропил)пиразоло-[1,5- а]пиридин-3-ил]-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензоат	Int 205 + Int 16	C	455,4	456,3
204		4-[6-(1-циано- циклопропил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-6- метокси-бензойная кислота	Int 203	D1i	399,1	400,2
205		1-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)циклопропан- карбонитрил	Int 206	B	309,1	310,1
206		1-пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил- циклопропан- карбонитрил	Int 207	Пр. 2.42	183,2	184,2
207		2-пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил- ацетонитрил	CAS# 1264193- 11-4	A8	157,2	158,2
208		2-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6-ил)-2- метил-пропан-1-ол	Int 209	B	316,1	316,8

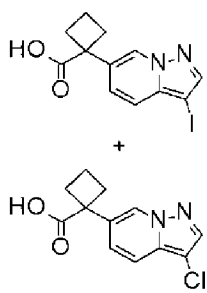
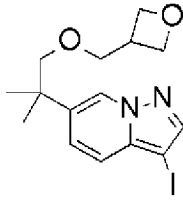
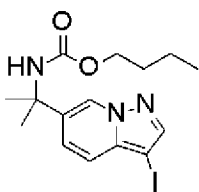
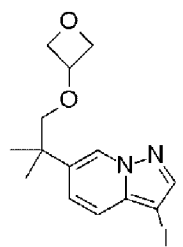
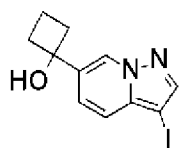
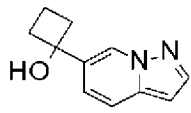
209		2-метил-2- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил-пропан- 1-ол	Int 210	N1	190,2	190,9
210		метил 2-метил-2- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил- пропаноат	Int 171	Пр. 2.43	218,2	219,3
211		4-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)тетрагидропиран-4- карбонитрил	Int 213	B	353,2	354,1
212		4-цианотетра- гидропиран-4- карбоксилат калия	CAS# 30431-99- 3	W	193,2	NA
213		4-пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил- тетрагидропиран-4- карбонитрил	CAS# 1264193- 11-4 + Int 212	A2	227,3	228,3
214		3-йод-6-(2-метокси-1,1- диметилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин	Int 208	I1	330,2	331,3
215		2-[1-(3-йод- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил)-1- метилэтокси]-этанол	Int 216	B	346,2	347,8
216		2-(1-метил-1- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил- этокси)этанол	Int 191	Пр. 2.44	220,3	222,3

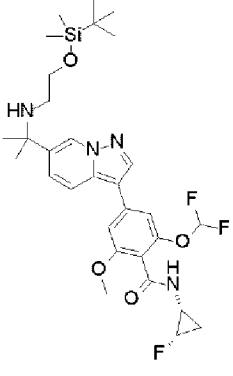
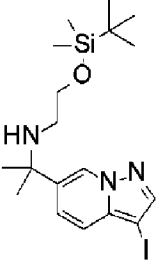
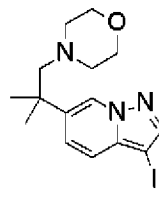
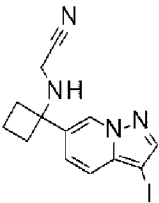
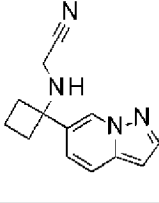
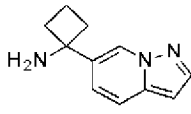
217		третбутил 2-(диформметокси)-4-[6-(2-гидрокси-1,1-димети́лэти́л)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензоат	Int 208 + Int 16	C	462,5	NA
218		третбутил 4-[6-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(диформметокси)-6-метоксибензоат	Int 211 + Int 16	C	499,5	500,4
219		3-йод-6-(1-мети́л-1-мети́лсульфо́нил-эти́л)пиразоло-[1,5-а]пиридин	Int 220	B	364,2	365,1
220		6-(1-мети́л-1-мети́лсульфо́нил-эти́л)пиразоло-[1,5-а]пиридин	CAS# 474432- 61-6	Пр. 2.45	238,3	239,2
221		3-[1-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1-мети́л-эти́л]-5-мети́л-1,2,4-оксадиазол	Int 222	B	368,2	369,2
222		5-мети́л-3-(1-мети́л-1-пиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил-эти́л)-1,2,4-оксадиазол	Int 171	Пр. 2.46	242,3	243,6

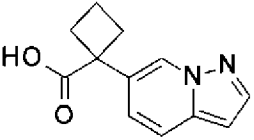
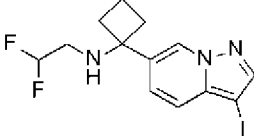
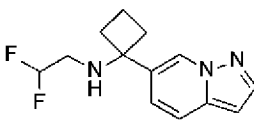
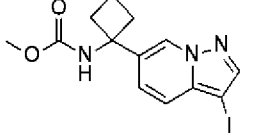
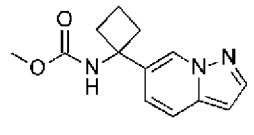
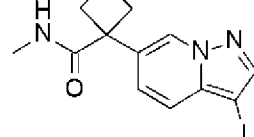
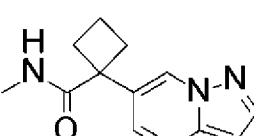
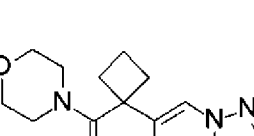
223		5-[1-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-1-метил-этил]-3-метил-1,2,4-оксадиазол	Int 224	B	368,2	369,2
224		3-метил-5-(1-метил-1-пиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил-этил)-1,2,4-оксадиазол	Int 210	Пр. 2.47	242,3	243,3
225		N-этил-2-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метилпропанамид	Int 226	B	357,2	358,2
226		N-этил-2-метил-2-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил-пропанамид	Int 171	Пр. 2.48	231,3	232,3
227		1-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-циклобутан-карбонитрил	Int 229	B	323,1	NA
228		1-цианоциклобутан-карбоксилат калия	CAS# 28246-87-9	W	163,2	NA
229		1-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-циклобутан-карбонитрил	CAS# 1264193-11-4 + Int 228	A2	197,2	NA
230		пиридин-2,6-дикарбоксамидин	CAS# 2893-33-6	Пр. 2.49	163,2	165,2

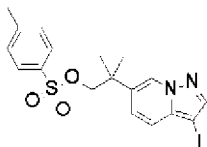
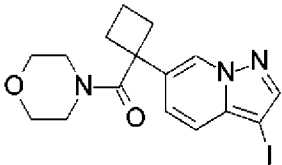
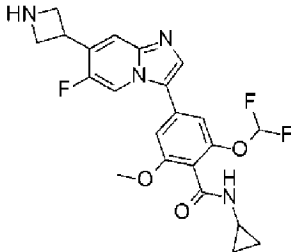
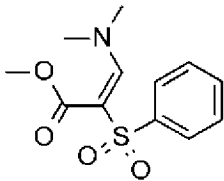
231		4-[6-(4-циано-тетрагидропиран-4-ил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензойная кислота	Int 218	D1i	443,4	444,2
232		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензойная кислота	Int 78	D2i	401,4	402,6
233		7-(2-метил-оксиран-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин	CAS# 1036991-50-0	N3i	174,2	175,0
234		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(2-метилоксиран-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид	Int 76	N3i	429,4	430,4
235		N-циклопропил-2-фтор-6-метокси-4-(4,4,5,5-тетра-метил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид	Int 1	Пр. 2.50	335,2	336,5

236		2-[2-(3-йод- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил)-2- метил-пропокси]-N, N- диметил-ацетамид	Int 215 + CAS# 5468-77-9	Пр. 2.51	402,1	402,2
237		2-[2-(3-йод- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил)-2- метилпропокси]-N- метилацетамид	Int 215 + CAS# 34680-81-4	Пр. 2.52	387,2	388,2
238		1-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)циклобутан- карбоксамид	Int 227	Пр. 2.53	341,1	342,5
239		4-[2-[1-(3-йод- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил)-1- метилэтокси]- этил]морфолин	Int 240	В	415,3	416,2
240		4-[2-(1-метил-1- пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил- этокси)этил]-морфолин	Int 191	Пр. 2.54	289,4	290,3
241		2-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)пропан-2-амин	Int 169	Пр. 2.55	301,1	302,1
242		смесь 1-(3-йод- пиразоло-[1,5-а]- пиридин-6-ил)- циклобутаамин/1-(3- хлор-пиразоло[1,5-а]- пиридин-6-ил)- циклобутанамина	Int 243	Пр. 2.56	221,7 + 313,1	205,2 + 207,2 + 314,2

243		смесь 1-(3-йод- пиразоло-[1,5- а]пиридин-6-ил)- циклобутан-карбоновая кислота/1-(3- хлорпиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)- циклобутан-карбоновая кислота	Int 238	Пр. 2.57	250,6 + 342,1	251,2 + 253,2 + 341,1
244		6-[1,1-диметил-2- (оксетан-3-ил- метокси)этил]-3- йодпиразоло[1,5- а]пиридин	Int 208 + CAS# 1374014- 30-8	Пр. 2.58	386,2	387,2
245		бутил N-[1-(3- йодпиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил)-1- метилэтил]-карбамат	Int 169	Пр. 2.59	401,2	402,3
246		6-[1,1-диметил-2- (оксетан-3-ил- окси)этил]-3-йод- пиразоло[1,5-а]- пиридин	Int 263 + CAS# 7748-36-9	Пр. 2.60	372,2	373,2
247		1-(3-йодпиразоло-[1,5- а]пиридин-6- ил)циклобутанол	Int 248	В	314,1	315,1
248		1-пиразоло[1,5- а]пиридин-6-ил- циклобутанол	Int 255	Пр. 2.61	188,2	189,2

249		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-4-[6-[1-(2-гидроксиэтил-амино)-1-метил-этил]пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 250 + Int 8	C	492,5	493,4
250		N-[2-[третбутил-(диметил)силил]-оксиэтил]-2-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-пропан-2-амин	Int 169	Пр. 2.62	459,4	460,3
251		4-[2-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метилпропил]-морфолин	Int 208	Пр. 2.63	385,2	386,2
252		2-[[1-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-циклобутил]-амино]ацетонитрил	Int 253	B	352,2	353,3
253		2-[(1-пиразоло-[1,5-а]пиридин-6-илциклобутил)-амино]ацетонитрил	Int 254	Пр. 2.64	226,3	227,3
254		1-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-циклобутанамин	Int 255	Пр. 2.65	187,2	188,2

255		1-пиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил-циклобутан-карбоновая кислота	Int 229	Пр. 2.66	216,2	217,9
256		N-(2,2-дифтор-этил)-1-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-циклобутанамин	Int 257	В	377,2	378,3
257		N-(2,2-дифтор-этил)-1-пиразоло-[1,5-а]пиридин-6-илциклобутанамин	Int 254	Пр. 2.67	251,3	252,4
258		метил N-[1-(3-йодпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-циклобутил]-карбамат	Int 259	В	371,2	372,1
259		метил N-(1-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил-циклобутил)-карбамат	Int 255	Пр. 2.68	245,3	246,3
260		1-(3-йодпиразоло-[1,5-а]пиридин-6-ил)-N-метил-циклобутан-карбоксамид	Int 261	В	355,2	356,1
261		N-метил-1-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил-циклобутан-карбоксамид	Int 255	Пр. 2.69	229,3	230,3
262		морфолино-(1-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил-циклобутил)-метанон	Int 255	Пр. 2.70	285,3	286,3

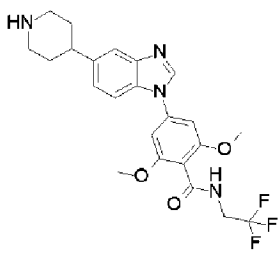
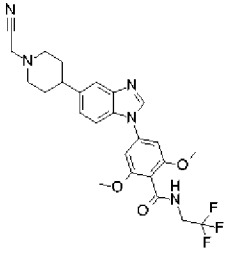
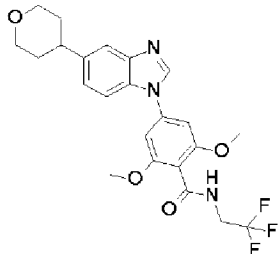
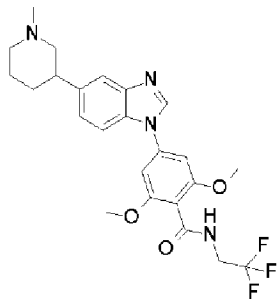
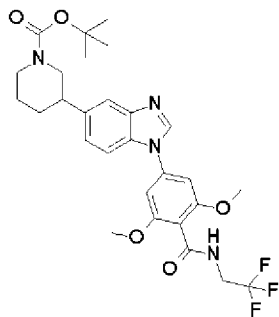
263		[2-(3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил)-2-метилпропил] 4-метилбензол-сульфонат	Int 208	Пр. 2.58	470,3	471,2
264		6-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-ил-окси)этил]-3-йод-пиразоло[1,5-а]-пиридин	Int 262	В	411,2	412,3
265		4-[7-(азетидин-3-ил)-6-фтор-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензамид	Cpd 158	М1	446,4	447,2
266		метил (Е)-2-(бензол-сульфонил)-3-(диметиламино)-проп-2-еноат	CAS# 34097-60-4	Пр. 2.71	269,3	270,0

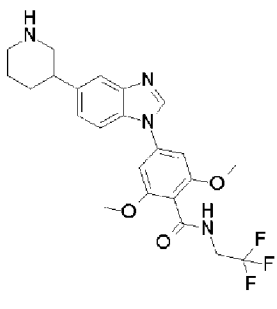
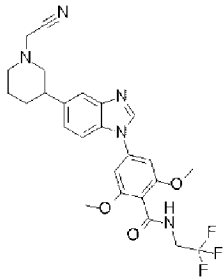
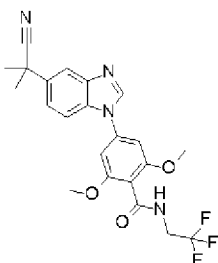
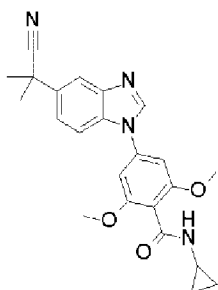
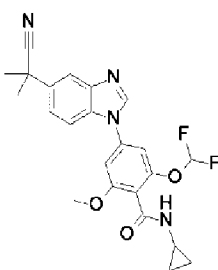
267		[3-(дифтор-метокси)-4- [[[(1R,2S)-2- фторциклопропил]- карбамоил]-5- метоксифенил]- бороновая кислота	2-(диформетокси)-N-[(1R,2S)-2-фторцикло-пропил]-6- метоксибензамид (см. Пр. 2.3.2)	Пр. 2.72	319,0	320,0
-----	--	--	---	----------	-------	-------

Таблица III. Иллюстративные примеры соединений по изобретению.

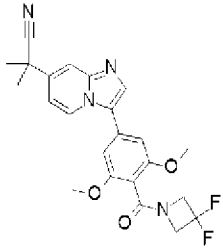
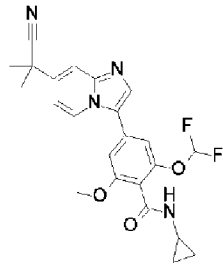
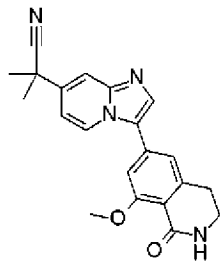
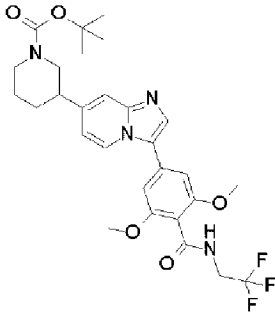
SM=исходный материал, Mtd=метод, MW=молекулярная масса, MS Mes'd=измеренная методом масс-спектрометрии молекулярная масса

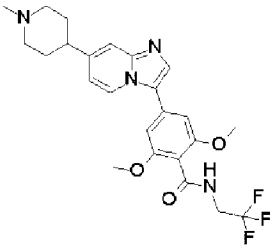
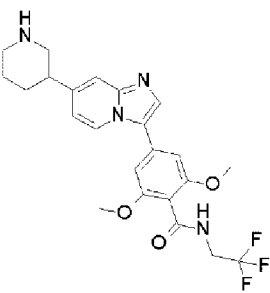
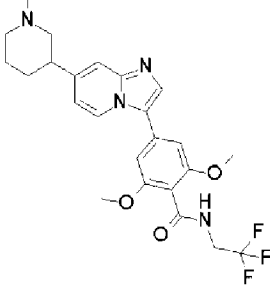
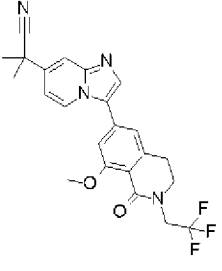
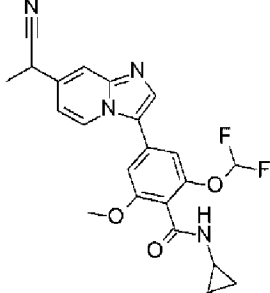
Cpd#	Структура	Химическое название	SM	Mtd	MW	MS Mes'd
1		2,6-диметокси-4-[5-(1- метил-4-пиперидил)- бензимидазол-1-ил]-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Int 53	L	476,5	477,3
2		третбутил 4-[1-[3,5- диметокси-4-(2,2,2- трифтор- этилкарбамоил)- фенил]-бензимидазол- 5-ил]пиперидин-1- карбоксилат	Int 52	L	562,6	563,4

3		2,6-диметокси-4-[5-(4- пиперидил) бензимидазол-1-ил]-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Cpd 2	M1	462,5	463,5
4		4-[5-[1-(циано метил)- 4-пиперидил]- бензимидазол-1-ил]- 2,6-ди- метокси-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Cpd 3	I2	501,5	502,3
5		2,6-диметокси-4-(5- тетрагидро-пиран-4- ил)-бензимидазол-1- ил)-N-(2,2,2- трифторэтил)- бензамид	Int 51	L	463,4	464,2
6		2,6-диметокси-4-[5-(1- метил-3-пиперидил)- бензимидазол-1-ил]-N- (2,2,2-трифторэтил)- бензамид	Int 50	L	476,5	477,5
7		третбутил 3-[1-[3,5- диметокси-4-(2,2,2- трифтор- этилкарбамоил)- фенил]-бензимидазол- 5-ил]пиперидин-1- карбоксилат	Int 49	L	562,6	563,6

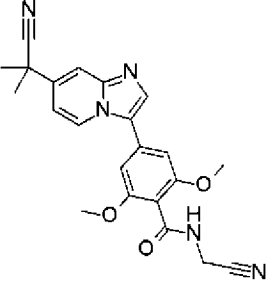
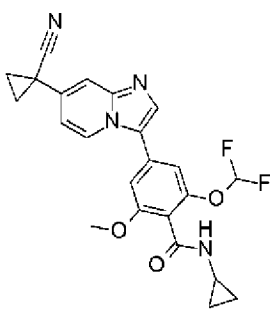
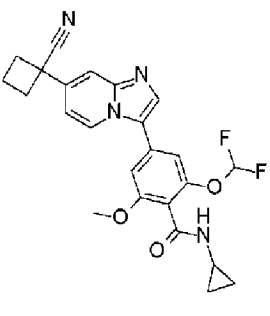
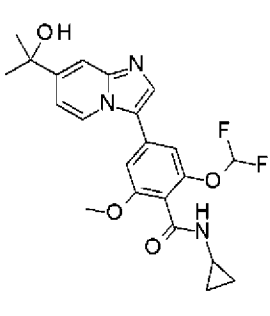
8		2,6-диметокси-4-[5-(3- пиперидил) бензимидазол-1-ил]-N- (2,2,2-три- фторэтил)бензамид	Cpd 7	M2	462,5	463,2
9		4-[5-[1-(циано метил)- 3-пиперидил]- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметокси-N- (2,2,2-трифтор- этил)бензамид	Cpd 8	I2	501,5	502,4
10		4-[5-(1-циано-1- метилэтил)- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметокси-N- (2,2,2-трифтор этил)бензамид	Int 48 + CAS# 753-90-2	D2	446,4	447,4
11		4-[5-(1-циано-1- метилэтил)- бензимидазол-1-ил]-N- цикло-пропил-2,6- диметоксибензамид	Int 48 + CAS# 765-30-0	D2	404,5	405,4
12		4-[5-(1-циано-1- метилэтил)- бензимидазол-1-ил]-N- цикло-пропил-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензамид	Int 42	H	440,4	441,4

13		4-[5-(1-циано- циклобутил)- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметокси-N- (2,2,2-трифтор- этил)бензамид	Int 45 + CAS# 753-90-2	D2	458,4	459,4
14		4-[5-(1-циано- циклобутил)- бензимидазол-1-ил]-N- цикло-пропил-2,6- диметоксибензамид	Int 45 + CAS# 765-30-0	D2	416,5	417,4
15		4-[5-(1-циано-этил)- бензимидазол-1-ил]- 2,6-диметокси-N- (2,2,2-трифтор этил)бензамид	Int 54	Пр. 2.73	432,4	433,2
16		третбутил 4-[3-[3,5- диметокси-4-(2,2,2- трифтор- этилкарбамоил)- фенил]имидазо-[1,2- а]пиридин-7- ил]пиперидин-1- карбоксилат	Int 55	L	562,6	564,0
17		4-[7-(1-циано-1- метилэтил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-2,6- диметокси-N-(2,2,2- трифтор- этил)бензамид	Int 56 + CAS# 753-90-2	D2	446,4	447,3

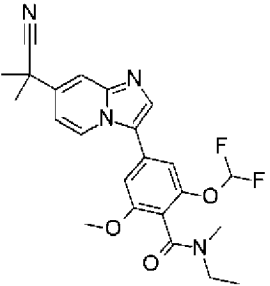
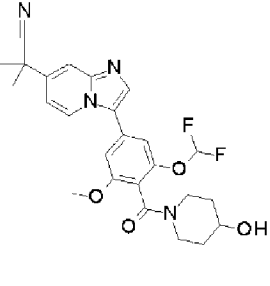
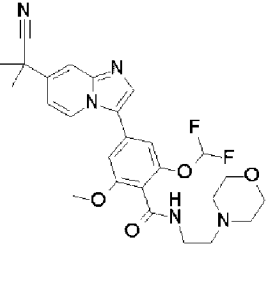
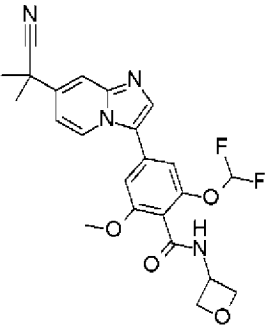
18		2-[3-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3,5-диметоксифенил]имидазо[1,2-a]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 56 + CAS# 679431- 52-8	D2	440,4	441,3
19		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 57 + Int 7	C	440,4	441,8
20		2-[3-(8-метокси-1-оксо-3,4-дигидро-2H-изохинолин-6-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 57 + Int 26	C	360,4	361,3
21		третбутил 3-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифтор-этилкарбамоил)-фенил]имидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат	Int 59	L	562,6	564,0

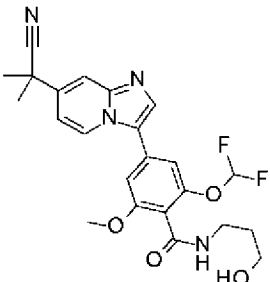
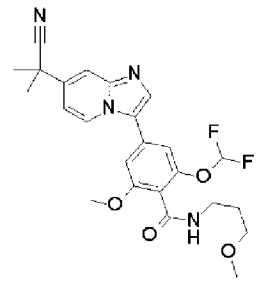
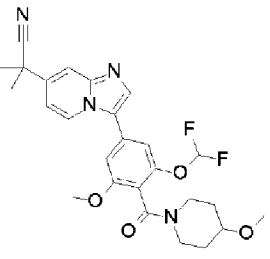
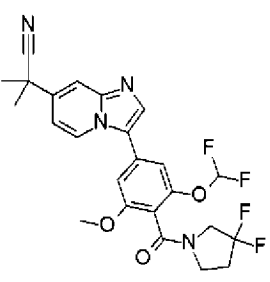
22		2,6-диметокси-4-[7-(1-метил-4-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Int 60	L	476,5	477,6
23		2,6-диметокси-4-[7-(3-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Cpd 21	M1	462,5	463,3
24		2,6-диметокси-4-[7-(1-метил-3-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Cpd 23	K1	476,5	477,4
25		2-[3-[8-метокси-1-оксо-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидроизохинолин-6-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил	Cpd 20	Пр. 2.74	442,4	443,9
26		4-[7-(1-цианоэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 63 + Int 7	C	426,4	427,7

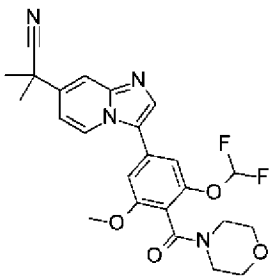
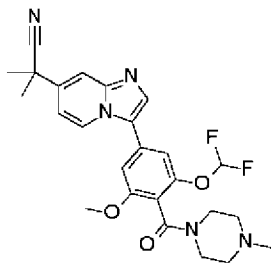
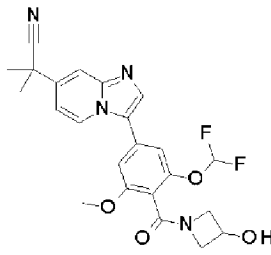
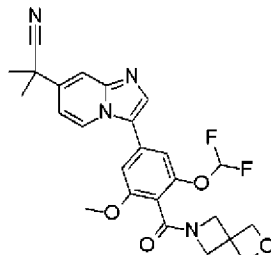
27		4-[7-(1-циано-1-метилпропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 65 + Int 7	C	454,5	455,9
28		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметоксибензамид	Int 56 + CAS# 765-30-0	D2	404,5	405,3
29		4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметоксибензамид	Int 66 + CAS# 765-30-0	D1ii	422,5	423,6
30		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-этил-2,6-диметоксибензамид	Int 56 + CAS# 75-04-7	D2	392,5	393,4
31		4-[7-(2-амино-1,1-диметил-2-оксоэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-этил-2,6-диметоксибензамид	Int 66 + CAS# 75-04-7	D1ii	410,5	411,5

32		N-(цианометил)-4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-бензамид	Int 56 + CAS# 6011-14-9	D2	403,4	404,3
33		4-[7-(1-циано-циклопропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 68 + Int 7	C	438,4	439,2
34		4-[7-(1-циано-циклобутил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 74 + Int 7	C	452,5	453,5
35		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 76	N2	431,4	432,7

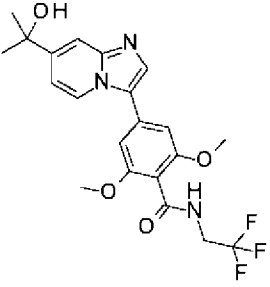
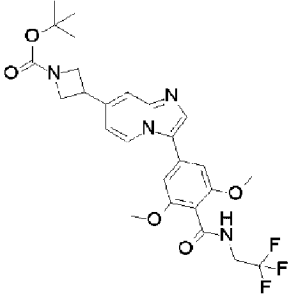
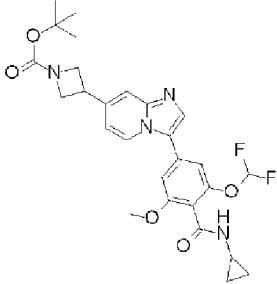
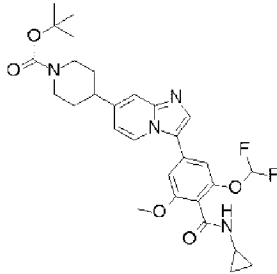
36		4-[7-(1-аллил-1- цианобут-3-енил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 72 + Int 7	C	492,5	493,8
37		2,6-диметокси-4-(7- тетрагидро-пиран-4- ил-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил)-N- (2,2,2-трифтор- этил)бензамид	Int 77	L	463,4	464,3
38		2-[3-[3-(дифтор метокси)-4-(1,1- диоксо-1,4-тиазинан-4- карбонил)-5- метоксифенил]- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил]-2- метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 39093- 93-1	D2	518,5	519,9
39		4-[7-(1-циано-1- метилэтил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- (циклопропил- метил)- 2-(дифтор- метокси)-6- метоксибензамид	Int 78 + CAS# 2516-47- 4	D2	454,5	455,3

40		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-этил-6-метокси-N-метилбензамид	Int 78 + CAS# 624-78-2	D2	442,5	443,3
41		2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(4-гидрокси-пиперидин-1-карбонил)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 5382-16-1	D2	484,5	485,3
42		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(2-морфолиноэтил)-бензамид	Int 78 + CAS# 2038-03-1	D2	513,5	514,3
43		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(оксетан-3-ил)-бензамид	Int 78 + CAS# 21635-88-1	D2	456,4	457,2

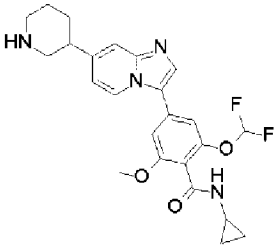
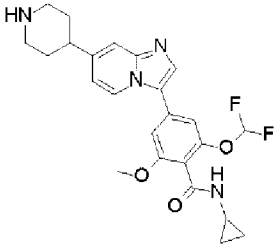
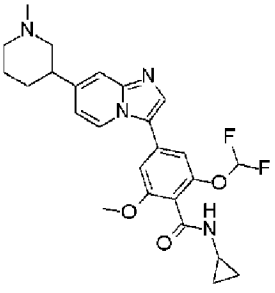
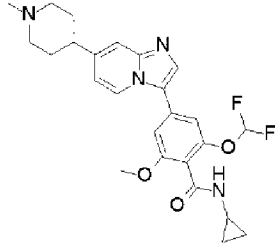
44		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(3-гидрокси-пропил)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 156-87-6	D2	458,5	459,3
45		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(3-метоксипропил)-бензамид	Int 78 + CAS# 5332-73-0	D2	472,5	473,3
46		2-[3-[3-(дифторметокси)-5-метокси-4-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)-фенил]имидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил	Int 78 + CAS# 4045-24-3	D2	498,5	499,3
47		2-[3-[3-(дифторметокси)-4-(3,3-дифторпирролидин-1-карбонил)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 78 + CAS# 163457-23-6	D2	490,5	491,2

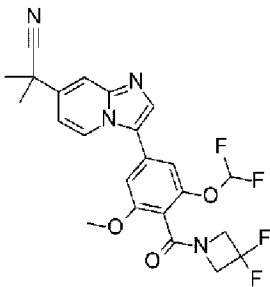
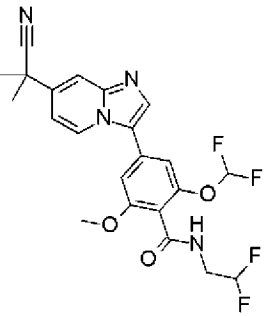
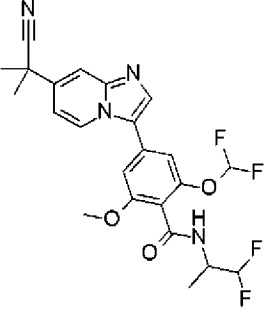
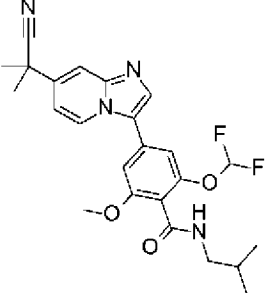
48		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(морфолин-4-карбонил)фенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 78 + CAS# 110-91-8	D2	470,5	471,2
49		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 78 + CAS# 109-01-3	D2	483,5	484,3
50		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-4-(3-гидроксия-зетидин-1-карбонил)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 78 + CAS# 18621-18-6	D2	456,4	457,2
51		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-карбонил)фенил]имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 174-78-7	D2	482,5	483,2

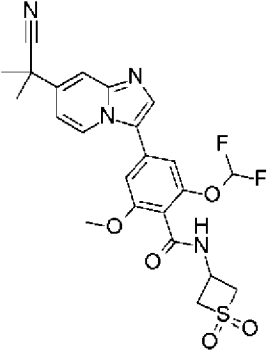
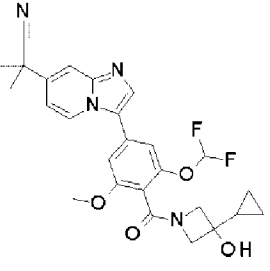
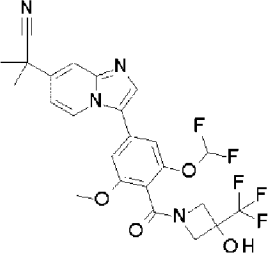
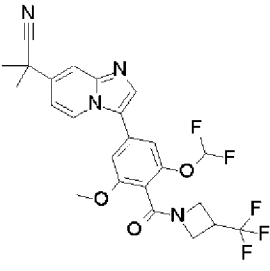
52		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо-[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]бензамид	Int 78 + CAS# 612511- 81-6	D2	494,5	495,2
53		4-[7-(1-циано-циклопентил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 70 + Int 7	C	466,5	467,3
54		4-[7-(1-гидрокси-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 81	N1	423,4	424,2
55		4-[7-(1-амино-1-метилэтил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 79 + Int 24	E	436,4	437,8
56		4-[7-(1,1-диметил-2-оксо-пропил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифтор-этил)бензамид	Int 80 + Int 24	E	463,4	464,7

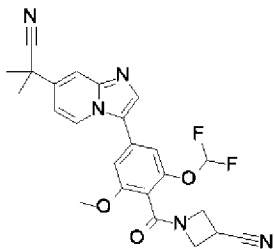
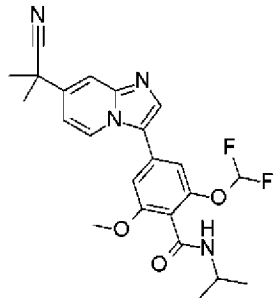
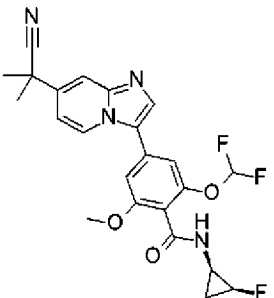
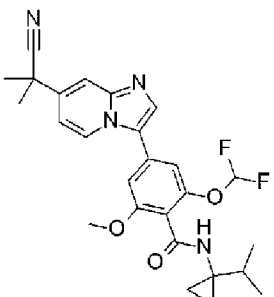
57		4-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Int 81	N2	437,4	438,6
58		третбутил 3-[3-[3,5-диметокси-4-(2,2,2-трифторэтилкарбамоил)-фенил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат	Int 82 + Int 24	E	534,5	534,9
59		третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат	Int 84 + Int 7	C	528,5	529,0
60		третбутил 4-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]пиперидин-1-карбоксилат	Int 85	L	556,6	557,4

61		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-метил-1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Cpd 19	Пр. 2.75	497,5	498,7
62		4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметилпропил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Cpd 56	N1	465,5	466,3
63		4-[7-(1-ацетил-азетидин-3-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 87	Пр. 2.76	470,5	471,3
64		третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил]-пиперидин-1-карбоксилат	Int 88	L	556,6	557,9

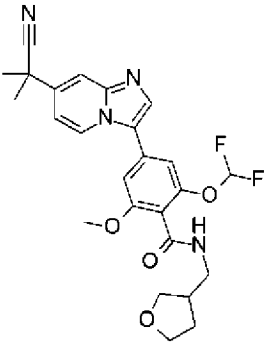
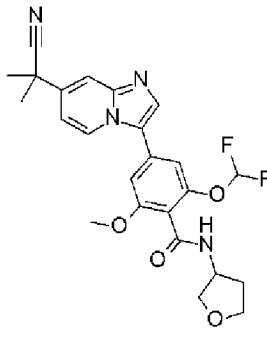
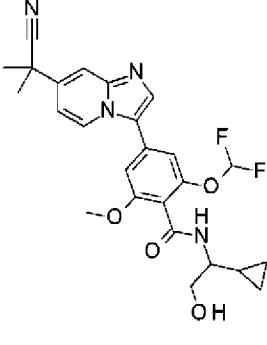
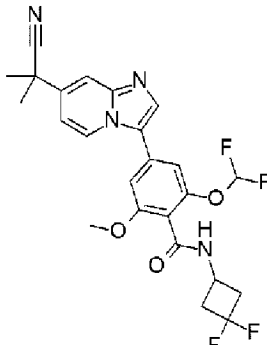
65		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 64	M2	456,5	457,3
66		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(4-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 60	M2	456,5	457,3
67		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-3-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 65	K1	470,5	471,5
68		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-4-пиперидил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 66	K1	470,5	471,5

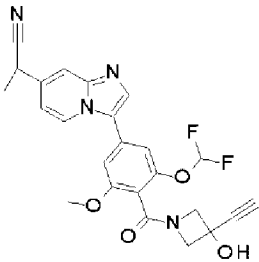
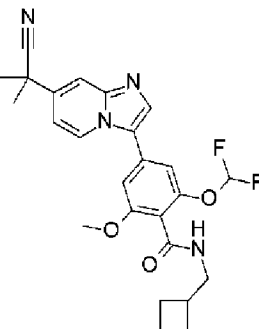
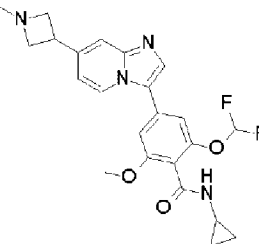
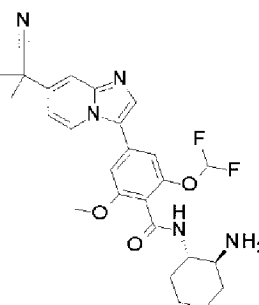
69		2-[3-[4-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-3-(диформетокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропан-нитрил	Int 78 + CAS# 288315-03-7	D2	476,4	477,8
70		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(2,2-дифторэтил)-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 79667-91-7	D2	464,4	465,8
71		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-N-(2,2-дифтор-1-метилэтил)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 1384427-90-0	D2	478,4	479,7
72		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-N-изобутил-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 78-81-9	D2	456,5	457,8

73		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-N-(1,1-диоксетиетан-3-ил)-6-метокси-бензамид	Int 78 + CAS# 1422344- 24-8	D2	504,5	505,7
74		2-[3-[4-(3-циклопропил-3-гидрокси-азетидин-1-карбонил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 848192- 93-8	D2	496,5	497,8
75		2-[3-[3-(дифтор метокси)-4-[3-гидрокси-3-(трифторметил)-азетидин-1-карбонил]-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 848192- 96-1	D2	524,4	526,0
76		2-[3-[3-(дифтор метокси)-5-метокси-4-[3-(трифторметил)-азетидин-1-карбонил]фенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 1221272- 90-7	D2	508,4	509,8

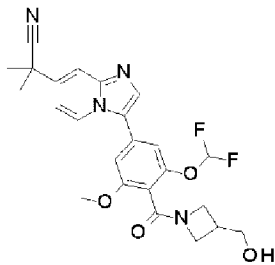
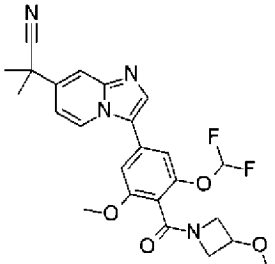
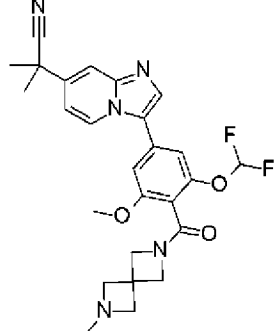
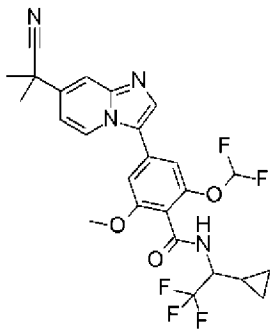
77		1-[4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-бензоил]-азетидин-3-карбонитрил	Int 78 + CAS# 345954- 83-8	D2	465,5	466,8
78		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-изопропил-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 75-31-0	D2	442,5	443,8
79		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 188 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1ii	458,4	459,7
80		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(1-изопропил-циклопропил)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 1215107- 56-4	D2	482,5	483,9

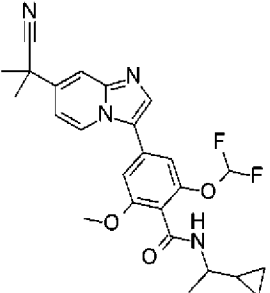
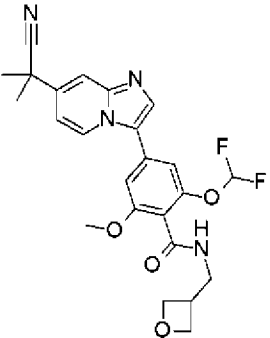
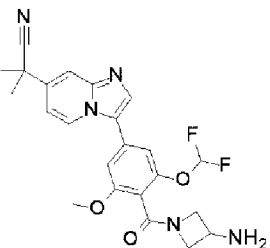
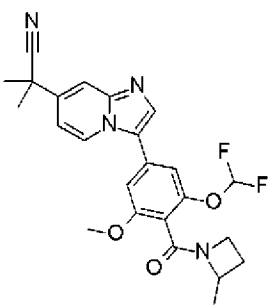
81		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-[1-(метоксиметил)-циклопропил]-бензамид	Int 78 + CAS# 1220040-06-1	D2	484,5	485,8
82		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(циклопропил-метил)-2-(дифтор- метокси)-6-метокси-N-метил-бензамид	Int 78 + CAS# 18977-45-2	D2	468,5	469,7
83		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(1-этилцикло-пропил)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 174886-06-7	D2	468,5	469,8
84		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-метилбензамид	Int 78 + CAS# 5163-20-2	D2	454,5	455,7

85		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(тетрагидро-фуран-3-илметил)- бензамид	Int 78 + CAS# 165253-31-6	D2	484,5	485,8
86		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-тетрагидрофуран-3-илбензамид	Int 78 + CAS# 204512-94-7	D2	470,5	471,7
87		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропил-2-гидроксиэтил)-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 1306603-98-4	D2	484,5	485,7
88		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(3,3-дифторцикло-бутил)-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 791061-00-2	D2	490,5	491,8

89		2-[3-[3-(дифтор метокси)-4-(3-этинил-3-гидрокси-азетидин-1-карбонил)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 1408076- 23-2	D2	480,5	481,8
90		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]-N-(циклобутил-метил)-2-(дифтор- метокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 4415-83- 2	D2	468,5	469,8
91		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метилазетидин-3-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 89	K1	442,5	443,3
92		N-[(1S,2S)-2-аминоцикло-гексил]-4-[7-(1-циано-1-метил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 21436- 03-3	D2	497,5	498,8

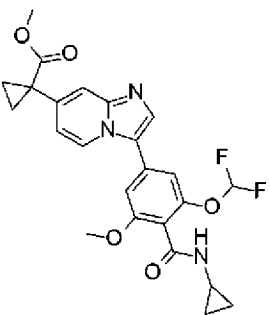
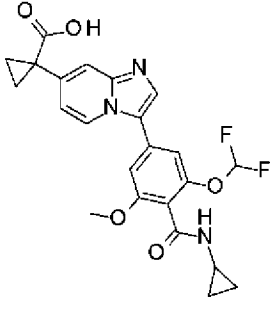
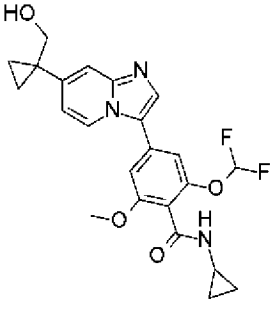
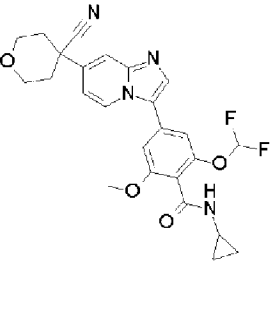
93		4-[7-(2-амино-1,1- диметилэтил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Cpd 19	Пр. 2.77	444,5	445,3
94		третбутил N-[1-[4-[7- (1-циано-1- метилэтил)- имидазо[1,2-а] пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-6- метокси- бензоил]азетидин-3- ил]карбамат	Int 78 + CAS# 91188- 13-5	D2	555,6	556,8
95		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метокси-4-(6- тетрагидропиран-4- илпиразоло[1,5- а]пиримидин-3- ил)бензамид	Int 90	L	458,5	459,3
96		2-[3-[3-(дифтор- метокси)-4-(3- фторазетидин-1- карбонил)-5- метоксифенил]- имидазо[1,2-а]- пиридин-7-ил]-2- метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 617718- 46-4	D2	458,4	459,3

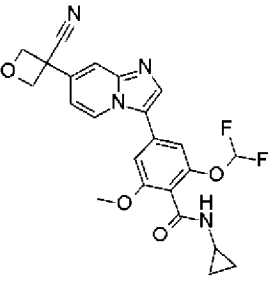
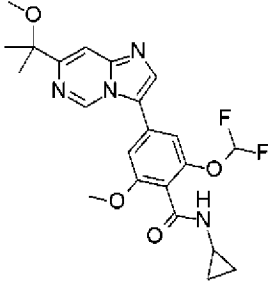
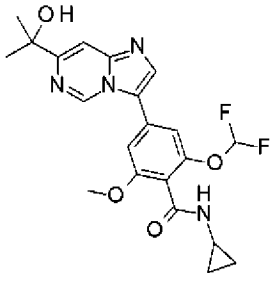
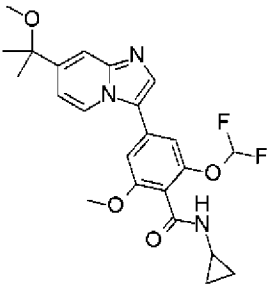
97		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-4-[3-(гидроксиметил)-азетидин-1-карбонил]-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 928038- 44-2	D2	470,5	471,3
98		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)-фенил]имидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]-2-метил-пропаннитрил	Int 78 + CAS# 148644- 09-1	D2	470,5	471,8
99		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]-гептан-2-карбонил)фенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 1203567- 11-6	D2	495,5	496,8
100		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо-[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропил-2,2,2-трифтор-этил)-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 75702- 99-7	D2	522,5	523,7

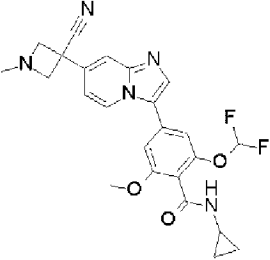
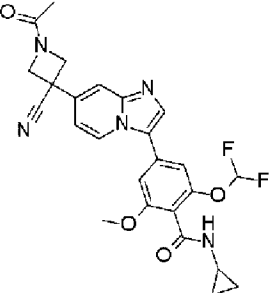
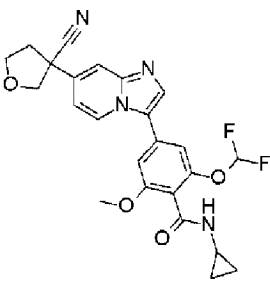
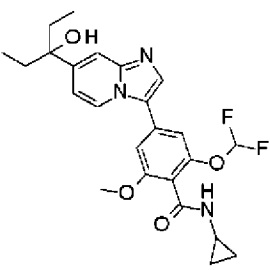
101		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-(1-циклопропил-этил)-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 78 + CAS# 42390-64-7	D2	468,5	469,8
102		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метокси-N-(оксетан-3-ил- метил)бензамид	Int 78 + CAS# 6246-05-5	D2	470,5	471,7
103		2-[3-[4-(3-амино азетидин-1-карбонил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Cpd 94	M1	455,5	456,3
104		2-[3-[3-(дифтор-метокси)-5-метокси-4-(2-метилазетидин-1-карбонил)фенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 1152113-37-5	D2	454,5	455,3

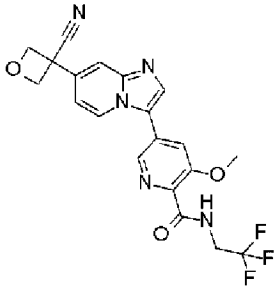
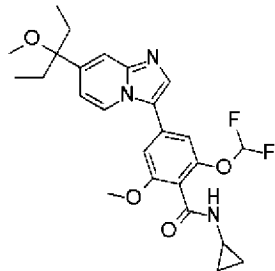
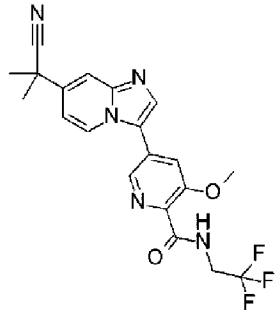
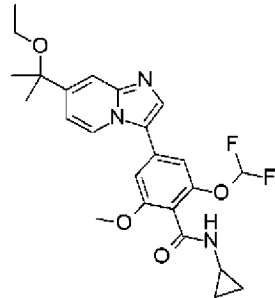
105		2-[3-[3-(дифторметокси)-4-[2-(гидроксиметил)-азетидин-1-карбонил]-5-метоксифенил-имидазо[1,2-a]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 78 + CAS# 250274- 91-0	D2	470,5	471,3
106		4-[7-(1-амино-1-метилэтил)-имидазо[1,2-a]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(диформетокси)-6-метоксибензамид	Cpd 19	V	430,4	431,3
107		4-[7-(4-циано-тетрагидропиран-4-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-2,6-диметокси-N-(2,2,2-трифторэтил)бензамид	Int 36 + CAS# 4295-99- 2	A9	488,5	489,3
108		N-циклопропил-2-(диформетокси)-6-метокси-4-(7-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-бензамид	Int 92	L	457,5	458,3

109		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-тетрагидропиран-4-илимидазо[1,2-с]пиримидин-3-ил)бензамид	Int 93 + Int 4	E	458,5	459,7
110		4-[7-(3-циано-азетидин-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 95	M1	453,4	454,3
111		2-[3-(7-метокси-1-оксо-изоиндолин-5-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2-метилпропаннитрил	Int 58 + CAS# 20870-90-0	E	346,4	347,3
112		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(6-тетрагидропиран-4-илпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-бензамид	Int 97 + Int 7	C	457,5	458,3

113		метил 1-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-циклопропанкарбоксилат	Int 100 + Int 4	E	471,5	472,6
114		1-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-циклопропанкарбоновая кислота	Cpd 113	D2i	457,4	458,5
115		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(гидроксиметил)циклопропил]имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 114	Пр. 2.78	443,4	444,4
116		4-[7-(4-цианотетрагидропиран-4-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 101 + Int 4	E	482,5	483,4

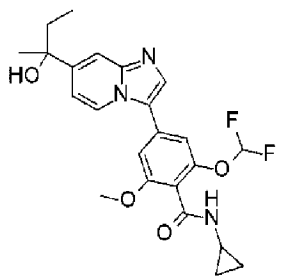
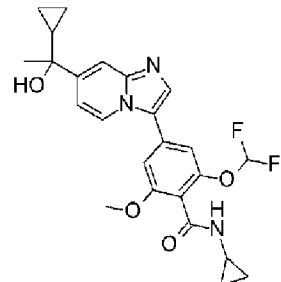
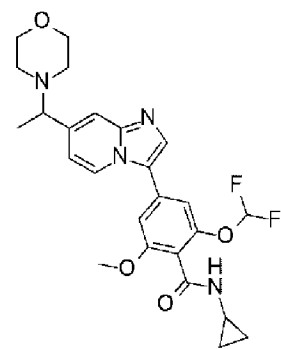
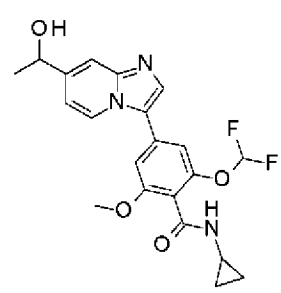
117		4-[7-(3-циано-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 102 + Int 4	E	454,4	455,3
118		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-с]-пиримидин-3-ил]-бензамид	Int 103 + Int 4	E	446,4	447,6
119		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-с]-пиримидин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 104 + Int 4	E	432,4	433,6
120		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 105 + Int 4	E	445,5	446,5

121		4-[7-(3-циано-1-метилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 107 + Int 4	E	467,5	468,5
122		4-[7-(1-ацетил-3-цианоазетидин-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 108	J	495,5	496,5
123		4-[7-(3-циано-тетрагидрофуран-3-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 111 + Int 4	E	468,5	469,3
124		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этил-1-гидроксипропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 112 + Int 4	E	459,5	460,5

125		5-[7-(3-циано-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-пиридин-2-карбоксамид	Int 109 + Int 102	E	431,4	432,5
126		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этил-1-метоксипропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 110 + Int 4	E	473,5	474,5
127		5-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-3-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-пиридин-2-карбоксамид	Int 58 + Int 109	E	417,4	418,5
128		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-этокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 113 + Int 4	E	459,5	460,5

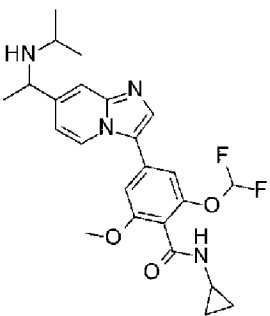
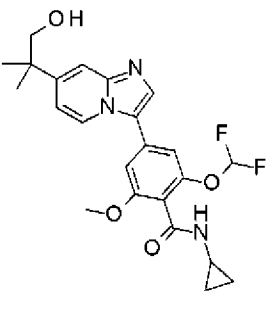
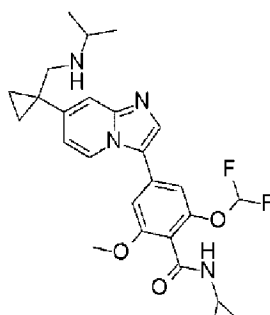
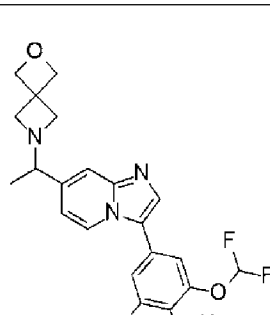
129		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(2,2,2-трифтор-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид	Int 114 + Int 4	E	485,4	486,4
130		4-[7-(3-циано-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 115 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1ii	472,4	473,4
131		метил 2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2,2-дифторацетат	Cpd 132	Пр. 2.79	481,4	482,4
132		2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-2,2-дифтор-уксусная кислота	Int 116 + Int 4	Пр. 2.80	467,4	468,4

133		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-фтор-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 117 + Int 4	E	433,4	434,2
134		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-тетрагидро-пиран-4-илэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 118 + Int 4	E	501,5	502,5
135		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1,2-диметил-пропил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 119 + Int 4	E	459,5	460,3
136		N-циклопропил-4-[7-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Cpd 131	Пр. 2.81	453,4	454,4

137		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метилпропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 120 + Int 4	E	445,5	446,5
138		N-циклопропил-4-[7-(1-цикло-пропил-1-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 121 + Int 4	E	457,5	458,4
139		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-морфолино-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид	Int 122 + Int 4	E	486,5	487,3
140		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 76	N1	417,4	418,3

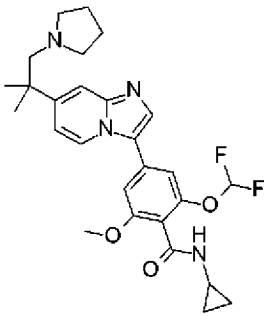
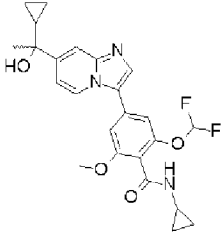
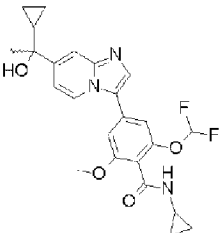
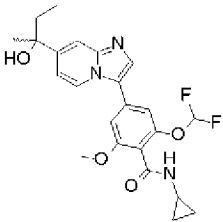
141		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(морфолин-4-карбонил)циклопропил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Cpd 114 + CAS# 110-91-8	D1ii	526,5	527,5
142		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-метокси-этилкарбамоил)-циклопропил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 114 + CAS# 109-85-3	D1ii	514,5	516,4
143		N-циклопропил-4-[7-[1-(диэтилкарбамоил)циклопропил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Cpd 114 + CAS# 109-89-7	D1ii	512,5	513,3
144		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)-циклопропил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 114 + CAS# 45347-82-8	D1ii	512,5	513,6

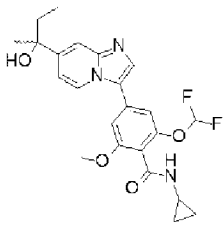
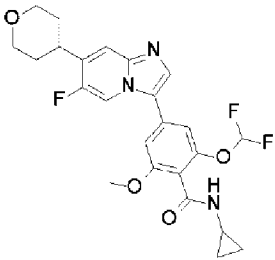
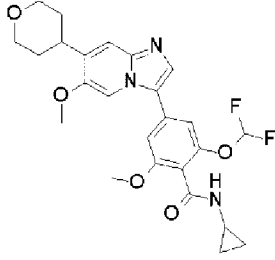
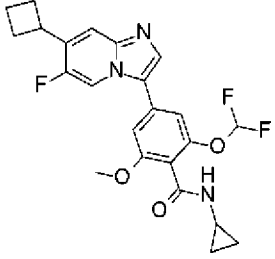
145		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(морфолино-метил)циклопропил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 123	Пр. 2.82	512,5	513,6
146		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(1-пиперидил)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 76 + CAS# 110-89-4	K2	484,5	485,4
147		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(2-гидроксиэтил-карбамоил)циклопропил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Cpd 114 + CAS# 141-43-5	D1ii	500,5	501,5
148		N-циклопропил-4-[7-[1-(диэтил-амино)этил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 76 + CAS# 109-89-7	K2	472,5	473,3

149		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(изопропиламино)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 76 + CAS# 75-31-0	K2	458,5	459,3
150		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 124 + Int 4	E	445,5	446,5
151		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-[(изопропил-амино)метил]-циклопропил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 123 + CAS# 75-31-0	K3	484,5	485,5
152		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-окса-6-азаспиро[3,3]-гептан-6-ил)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 76 + CAS# 174-78-7	K2	498,5	499,3

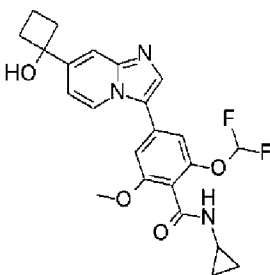
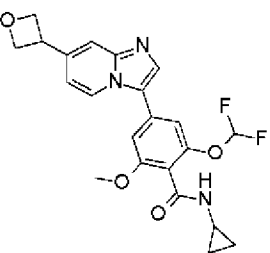
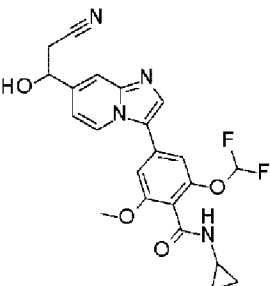
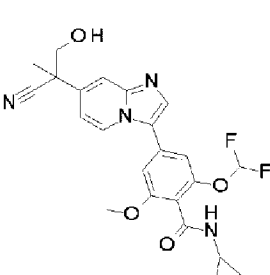
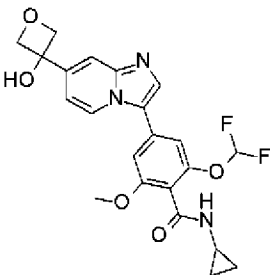
153		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-пирролидин-1-илэтил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 76 + CAS# 123-75-1	K2	470,5	471,3
154		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-[2-гидроксиэтил-(метил)амино]-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 76 + CAS# 109-83-1	K2	474,5	475,5
155		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 76 + CAS# 18621-18-6	K2	472,5	471,3
156		N-циклопропил-4-[7-[1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 76 + CAS# 288315-03-7	K2	492,5	499,3

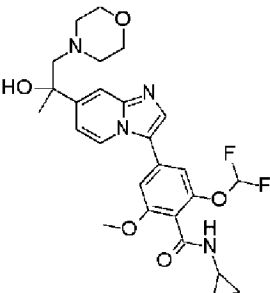
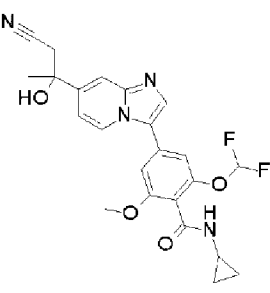
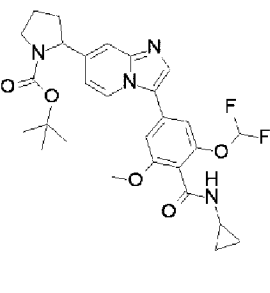
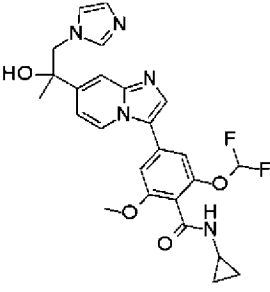
157		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-((2S)-2-(гидроксиметил)-морфолин-4-ил]-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 76 + CAS# 1313584- 92-7	K2	516,5	517,5
158		третбутил 3-[3-[4-(циклопропил-карбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-6-фторимидазо-[1,2-а]пиридин-7-ил]азетидин-1-карбоксилат	Int 125 + Int 4	E	546,5	547,5
159		4-(7-циклобутил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 127 + Int 4	E	427,4	428,3
160		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-морфолино-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 128 + Int 4	E	514,6	515,5

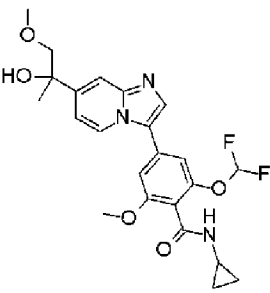
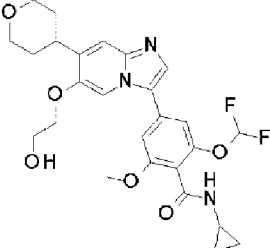
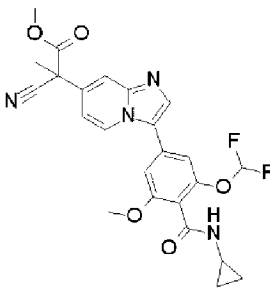
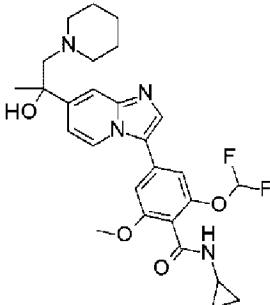
161		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1,1-диметил-2-пирролидин-1-ил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 130 + CAS# 123-75-1	K3	498,6	499,4
162	 элюируемое первым	N-циклопропил-4-[7-(1-цикло-пропил-1-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Cpd 138	Пр. 2.83	457,5	458,2
163	 элюируемое вторым	N-циклопропил-4-[7-(1-цикло-пропил-1-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Cpd 138	Пр. 2.83	457,5	458,3
164	 элюируемое первым	N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метилпропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 137	Пр. 2.84	445,5	446,3

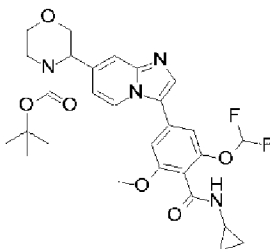
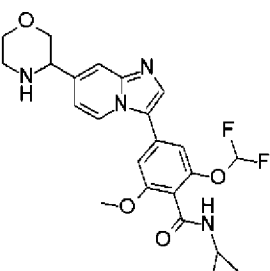
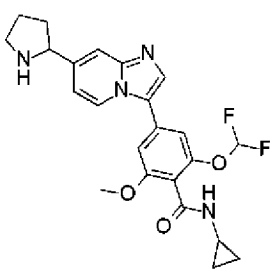
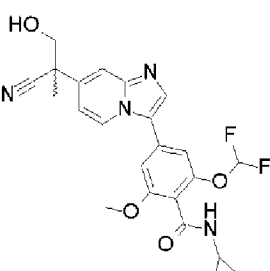
165	 элюируемое вторым	N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метилпропил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 137	Пр. 2.84	445,5	446,3
166		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-(6-фтор-7-тетрагидропиран-4-ил-имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил)-6-метокси-бензамид	Int 131	L	475,5	476,3
167		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(6-метокси-7-тетрагидропиран-4-ил-имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил)бензамид	Int 133	L	487,5	488,4
168		4-(7-циклобутил-6-фторимидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил)-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 136 + Int 4	E	445,4	446,3

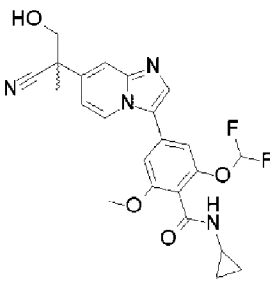
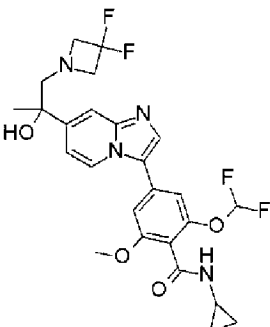
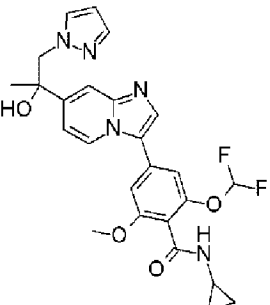
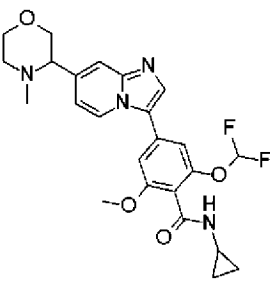
169		4-[7-(1-ацетил-азетидин-3-ил)-6-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 265	J	488,5	489,3
170		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(4-гидрокси тетрагидропиран-4-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 137 + Int 4	E	473,5	474,4
171		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-пирролидин-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 188	K1	456,5	457,4
172		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1-диметил-пропил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 140	N1	459,5	460,4

173		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидроксициклобутил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 141 + Int 4	E	443,4	444,3
174		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 142 + Int 4	E	429,4	430,4
175		4-[7-(2-циано-1-гидроксиэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 143 + Int 4	E	442,4	443,4
176		4-[7-(1-циано-2-гидрокси-1-метил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 145 + Int 4	E	456,4	457,3
177		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3-гидрокси оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 146 + Int 4	E	445,4	446,4

178		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-2-морфолиноэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 147 + Int 4	E	516,5	517,4
179		4-[7-(2-циано-1-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 148 + Int 4	E	456,4	457,3
180		третбутил 2-[3-[4-(циклопропил-карбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-пирролидин-1-карбоксилат	Int 149 + Int 4	E	542,6	543,5
181		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-2-имидазол-1-ил-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 151 + Int 4	E	497,5	498,4

182		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-2-метокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 152 + Int 4	E	461,5	462,4
183		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-(2-гидрокси-этокси)-7-тетра-гидропиран-4-ил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 153	L	517,5	518,4
184		метил 2-циано-2-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифтор-метокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-пропаноат	Int 157 + Int 4	E	484,5	485,3
185		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-гидрокси-1-метил-2-(1-пиперидил)этил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 76 + CAS# 110-89-4	N3	514,6	515,5

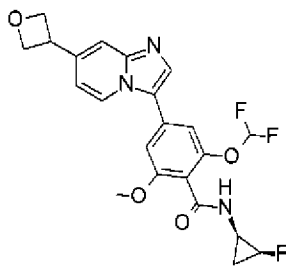
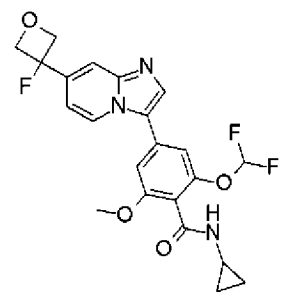
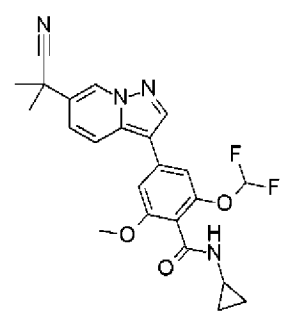
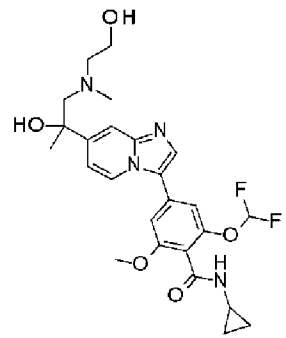
186		третбутил 3-[3-[4-(циклопропилкарбамоил)-3-(дифторметокси)-5-метоксифенил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-7-ил]-морфолин-4-карбоксилат	Int 158 + Int 4	E	558,6	559,4
187		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-морфолин-3-ил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-бензамид	Cpd 186	M1	458,5	459,4
188		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-(7-пирролидин-2-ил-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил)-бензамид	Cpd 180	M1	442,5	443,4
189	 элюируемое первым	4-[7-(1-циано-2-гидрокси-1-метил-этил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Cpd 176	Пр. 2.85	456,4	457,3

190	 элюируемое вторым	4-[7-(1-циано-2-гидрокси-1-метил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Cpd 176	Пр. 2.85	456,4	457,3
191		N-циклопропил-4-[7-[2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-гидрокси-1-метилэтил]-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 76 + CAS# 288315- 03-7	N3	522,5	523,4
192		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-гидрокси-1-метил-2-пиразол-1-ил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 76 + CAS# 288-13-1	N3	497,5	498,4
193		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(4-метилморфолин-3-ил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 160	I2	472,5	473,4

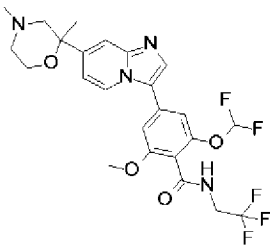
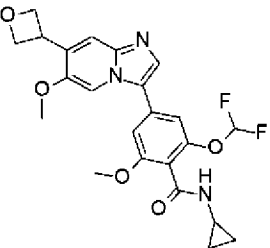
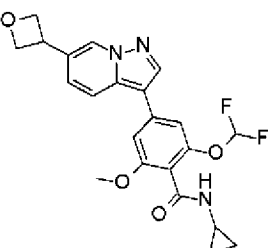
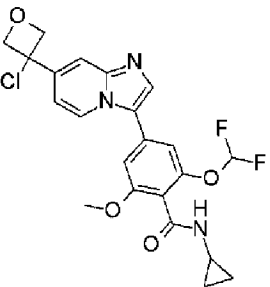
194		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-[1-гидрокси-1-метил-2-(1,2,4-триазол-1-ил)-этил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 76 + CAS# 288-88-0	N3	498,5	499,4
195		4-[7-(1-циано-2-метокси-1-метил-этил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 161 + Int 4	E	470,5	471,4
196		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-(2-метокси-этил)пирролидин-2-ил]имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]бензамид	Cpd 188	I2	500,5	501,4
197		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(1-изопропил пирролидин-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 188	Пр. 2.86	484,5	485,5

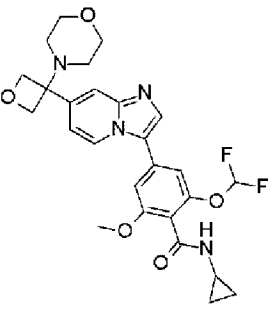
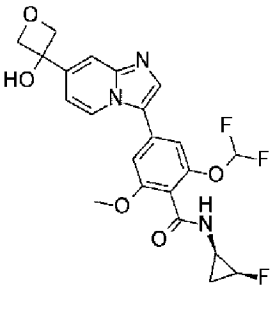
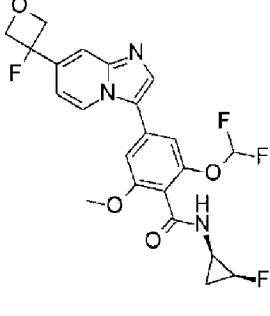
198		4-[7-(1-ацетил- пирролидин-2- ил)имидазо[1,2- а]пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Cpd 188	J	484,5	485,4
199		4-[7-[циклобутил- (гидрокси)метил]- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 162	N1	457,5	458,4
200		4-[7-(1-циано-1- метилэтил)-6- метоксиимидазо- [1,2- а]пиридин-3-ил]-N- цикло-пропил-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензамид	Int 164 + Int 4	E	470,5	471,4
201		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[7- (2-гидрокси-1,1- диметил- бутил)имидазо-[1,2- а]пиридин-3-ил]-6- метокси-бензамид	Int 140	Пр. 2.87	473,5	474,4

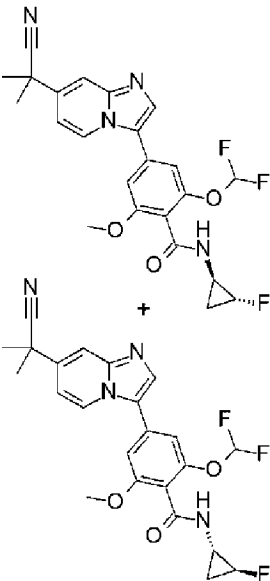
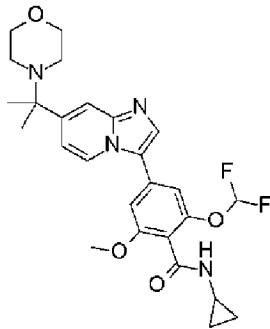
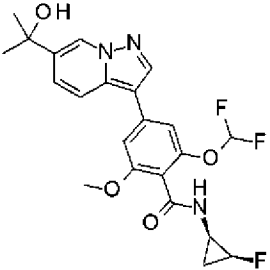
202		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2-гидрокси-1,1,3-триметил-бутил)имидазо-[1,2-а]пиридин-3-ил]-6-метокси-бензамид	Int 140	Пр. 2.87	487,5	488,5
203		4-[7-(азетидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Int 165	M1	428,4	429,4
204		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метилазетидин-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 203	K1	442,5	443,4
205		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-4-[7-(1-гидрокси-циклобутил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 167 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	461,4	462,4

206		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метокси-4-[7-(оксетан- 3-ил)-имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]- бензамид	Int 168 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1ii	447,4	448,4
207		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[7- (3-фтор оксетан-3-ил)- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Cpd 177	T	447,4	448,4
208		4-[6-(1-циано-1- метилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- меиоксибензамид	Int 169 + Int 7	C	440,4	441,3
209		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[7- [1-гидрокси-2-[2- гидроксиэтил (метил)амино]-1- метилэтил]- имидазо[1,2-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 76 + CAS# 109-83-1	N3	504,5	505,5

210		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(2,4-диметилморфолин-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 172 + Int 4	E	486,5	487,5
211		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-4-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 174 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	449,4	450,4
212		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-метокси-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 175 + Int 4	E	459,4	460,4
213		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[7-(3-гидрокси-тетрагидрофуран-3-ил)имидазо-[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 176 + Int 4	E	459,4	460,4

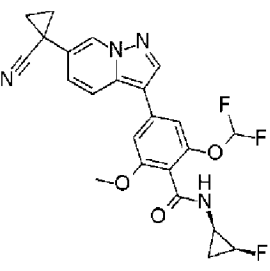
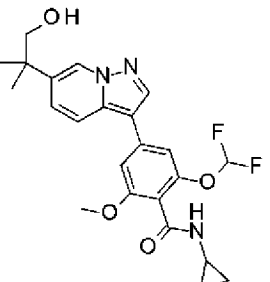
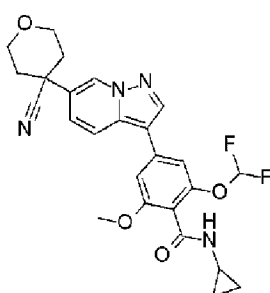
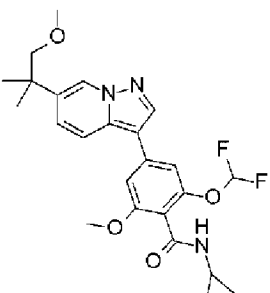
214		2-(дифтор-метокси)-4-[7-(2,4-диметил-морфолин-2-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метокси-N-(2,2,2-трифторэтил)-бензамид	Int 172 + Int 22	E	528,5	529,4
215		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-метокси-7-(оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 179 + Int 4	E	459,4	460,4
216		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[6-(оксетан-3-ил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 180 + Int 7	C	429,4	430,4
217		4-[7-(3-хлор-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метоксибензамид	Cpd 177	Пр. 2.88	463,9	464,3

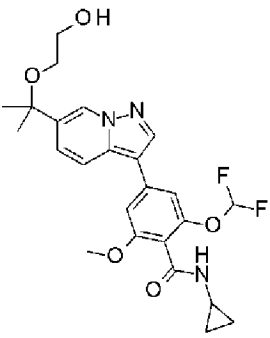
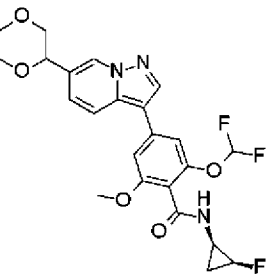
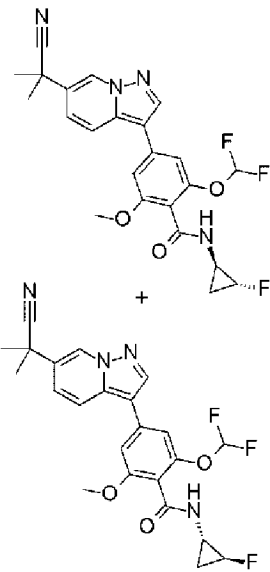
222		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(3-морфолино-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 217	Пр. 2.90	514,5	515,4
223		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-4-[7-(3-гидрокси-оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 187 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1ii	463,4	464,3
224		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-4-[7-(3-фтор оксетан-3-ил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Cpd 223	T	465,4	466,3

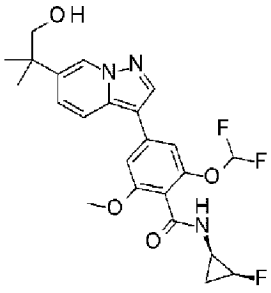
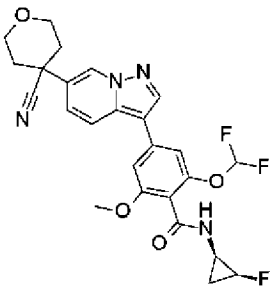
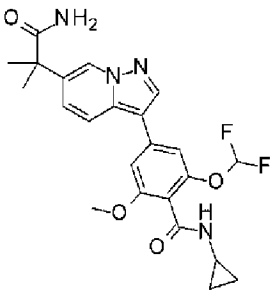
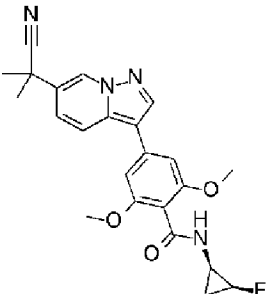
225		смесь 4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид/4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 188 + CAS# 1799439- 05-6	D1i + D1ii	458,4	459,4
226		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-(1-метил-1-морфолиноэтил)-имидазо[1,2-а]-пиридин-3-ил]-бензамид	Int 189 + Int 4	E	500,5	501,4
227		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-4-[6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 190 + Int 8	C	449,4	450,3

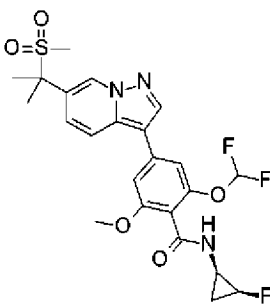
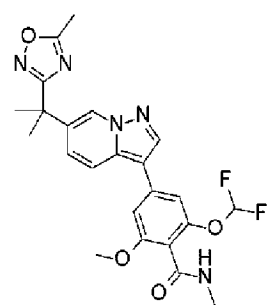
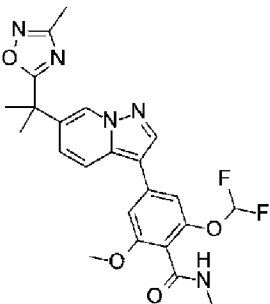
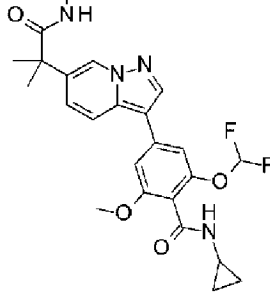
228		4-[7-(1-циано-1-метилэтил)-имидазо[1,2- <i>b</i>]-пиридазин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фтор-циклопропил]-6-метоксибензамид	Int 192 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1ii	459,4	460,7
229		<i>N</i> -циклопропил-2-(дифторметокси)-6-метокси-4-[7-[1-метил-1-(оксетан-2-ил)-этил]имидазо[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил]-бензамид	Cpd 150	Пр. 2.91	471,5	472,4
230		4-[7-[1-циано-2,2,2-три-дейтерио-1-(три-дейтериометил)-этил]имидазо-[1,2- <i>a</i>]пиридин-3-ил]- <i>N</i> -цикло-пропил-2-(дифтор-метокси)-6-метоксибензамид	Int 195 + Int 4	E	446,5	447,4
231		4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5- <i>a</i>]-пиримидин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)- <i>N</i> -[(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-фтор-циклопропил]-6-метоксибензамид	Int 196 + CAS# 143062-84-4	D1i + D1iii	459,4	460,4

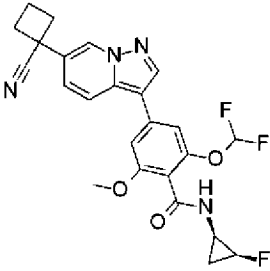
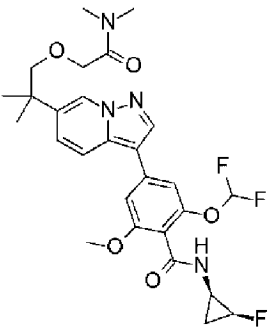
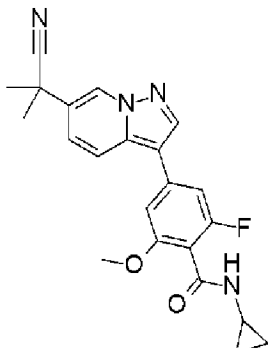
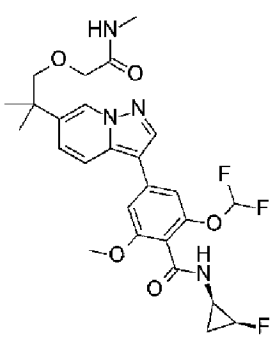
232		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[6- (1,4-диоксан-2-ил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 199 + Int 4	C	459,4	460,3
233		mixture 4-[6-(1-циано- 1-метилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид/4-[6- (1-циано-1- метилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1S,2R)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	Int 202 + CAS# 143062- 73-1	D1i + D1ii	458,4	459,4
234		4-[6-(1-циано-1- метилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1S,2R)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	Int 202 + CAS# 185225- 84-7	D1i + D1ii	458,4	459,4

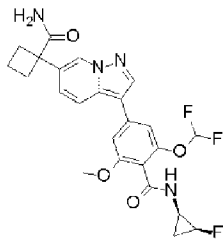
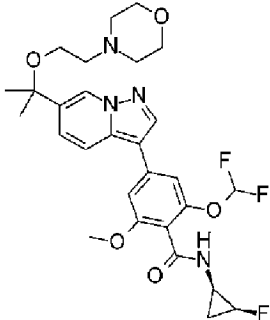
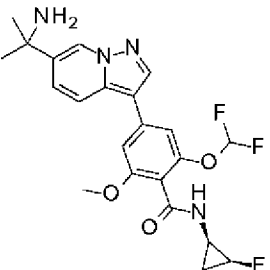
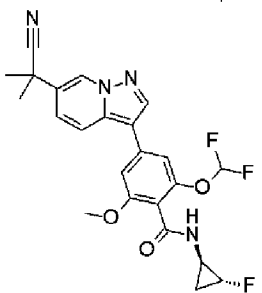
235		4-[6-(1-циано- циклопропил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	Int 204 + CAS# 143062- 84-4	D1ii	456,4	457,3
236		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[6- (2-гидрокси-1,1- диметилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 208 + Int 7	C	445,5	447,3
237		4-[6-(4-циано- тетрагидропиран-4- ил)пиразоло-[1,5- а]пиридин-3-ил]-N- цикло-пропил-2- (дифтор-метокси)-6- метоксибензамид	Int 211 + Int 7	C	482,5	483,4
238		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метокси-4-[6-(2- метокси-1,1- диметилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]- бензамид	Int 214 + Int 7	C	459,5	460,7

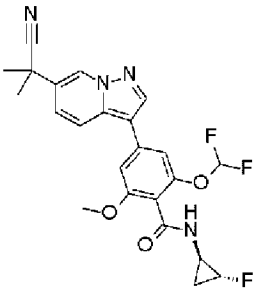
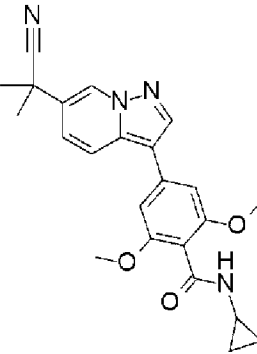
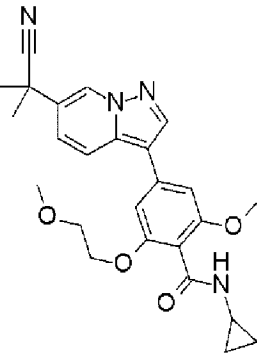
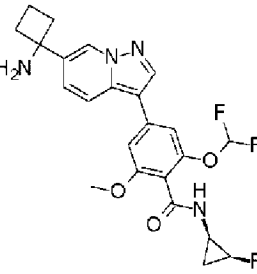
239		N-циклопропил-2-(дифторметокси)-4-[6-[1-(2-гидроксиэтокси)-1-метилэтил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-6-метоксибензамид	Int 215 + Int 7	C	475,5	476,3
240		2-(дифтор-метокси)-4-[6-(1,4-диоксан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 199 + Int 8	C	477,4	478,4
241		смесь 4-[6-(1-циано-1-метил-этил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2R)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид/4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1S,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 202 + CAS# 1799439- 05-6	D1i + D1ii	458,4	459,4

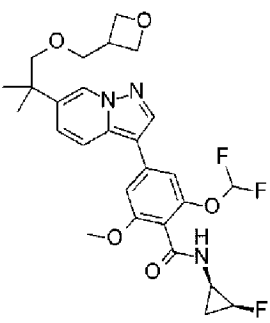
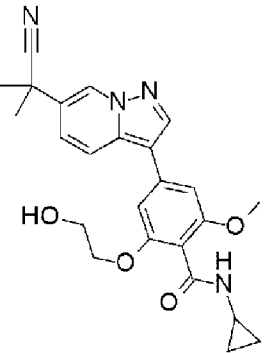
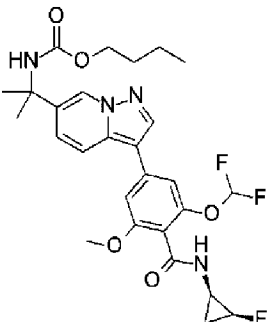
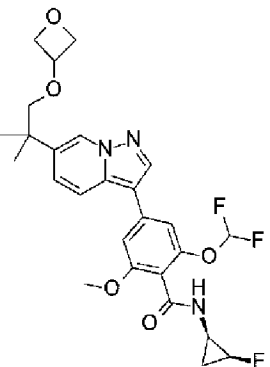
242		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-4-[6-(2- гидрокси-1,1- диметилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 217 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1iii	463,4	464,8
243		4-[6-(4-циано- тетрагидропиран-4- ил)пиразоло-[1,5- а]пиридин-3-ил]-2- (дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метоксибензамид	Int 218 + CAS# 143062- 84-4	D1i + D1iii	500,5	501,2
244		4-[6-(2-амино-1,1- диметил-2-оксэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метоксибензамид	Int 169 + Int 7	Пр. 2.92	458,5	459,3
245		4-[6-(1-циано-1-метил- этил)-пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-2,6- диметоксибензамид	Int 169 + Int 11	C	422,5	423,3

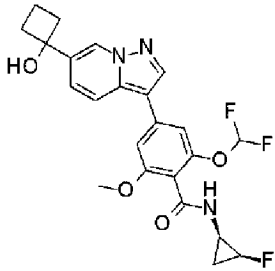
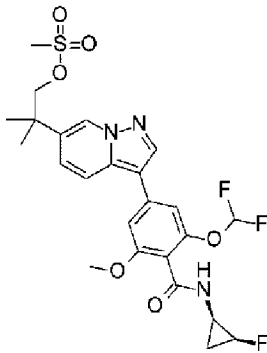
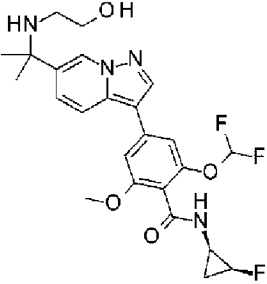
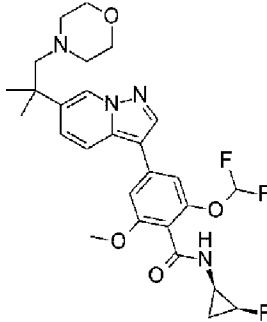
246		2-(дифторметокси)-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метокси-4-[6-(1-метил- 1-метил- сульфонилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]- бензамид	Int 219 + Int 8	C	511,5	512,2
247		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метокси-4-[6-[1-метил- 1-(5-метил-1,2,4- оксадиазол-3-ил)- этил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-3- ил]бензамид	Int 221 + Int 7	C	497,5	498,4
248		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-6- метокси-4-[6-[1-метил- 1-(3-метил-1,2,4- оксадиазол-5-ил)- этил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-3- ил]бензамид	Int 223 + Int 7	C	497,5	498,4
249		N-циклопропил-2- (дифторметокси)-4-[6- [2-(этил-амино)-1,1- диметил-2-оксо- этил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-3-ил]-6- метокси-бензамид	Int 225 + Int 7	C	486,5	487,3

250		4-[6-(1-циано- циклобутил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	Int 227 + Int 8	C	470,4	471,3
251		2-(дифтор-метокси)-4- [6-[2-[2-(диметил- амино)-2-оксо-этокси]- 1,1-диметилэтил]- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метоксибензамид	Int 236 + Int 8	C	548,6	549,3
252		4-[6-(1-циано-1- метилэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- циклопропил-2-фтор- 6-метокси-бензамид	Int 235 + Int 169	C	392,4	393,3
253		2-(дифтор-метокси)-4- [6-[1,1-диметил-2-[2- (метиламино)-2- оксоэтокси]- этил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-3-ил]-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	Int 237 + Int 8	C	534,5	535,3

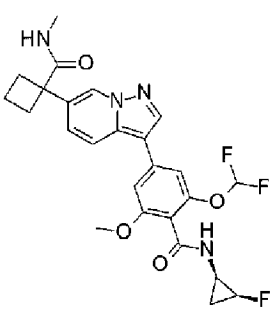
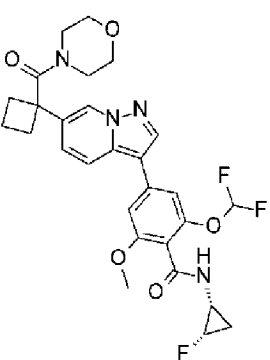
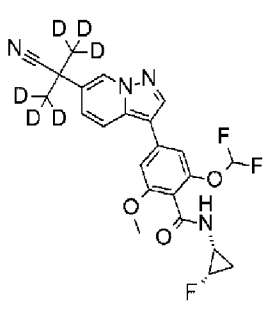
254		4-[6-(1-карбамоилциклобутил)пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-ил]-2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метоксибензамид	Int 238 + Int 8	C	488,5	489,3
255		2-(дифтор-метокси)-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метокси-4-[6-[1-метил-1-(2-морфолиноэтокси)-этил]пиразоло-[1,5-а]пиридин-3-ил]бензамид	Int 239 + Int 8	C	562,6	563,3
256		4-[6-(1-амино-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 241 + Int 8	C	448,4	449,3
257	 элюируемое первым	4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(2-фтор-циклопропил)-6-метоксибензамид	Cpd 241	Пр. 2.93	458,4	459,3

258	OR Энантиомер  элюируемое вторым	4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-(2-фтор-циклопропил)-6-метоксибензамид	Cpd 241	Пр. 2.93	458,4	459,3
259		4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2,6-диметоксибензамид	Cpd 252 + CAS# 124-41-4	Пр. 2.94	404,5	405,4
260		4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-метокси-6-(2-метоксиэтокси)-бензамид	Cpd 252 + CAS# 109-86-4	Пр. 2.95	448,5	449,4
261		4-[6-(1-амино-циклобутил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 242 + Int 8	C	460,4	461,3

262		2-(дифтор-метокси)-4-[6-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-ил-метокси)этил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метоксибензамид	Int 244 + Int 8	C	533,5	534,5
263		4-[6-(1-циано-1-метилэтил)-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-N-циклопропил-2-(2-гидроксиэтокси)-6-метоксибензамид	Cpd 252 + CAS# 107-21-1	Пр. 2.96	434,5	435,4
264		бутил N-[1-[3-[3-(диформетокси)-4-[[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-карбамоил]-5-метоксифенил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил]-1-метилэтил]-карбамат	Int 245 + Int 8	C	548,6	549,5
265		2-(дифтор-метокси)-4-[6-[1,1-диметил-2-(оксетан-3-ил-окси)этил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-N-[(1R,2S)-2-фтор-циклопропил]-6-метоксибензамид	Int 246 + Int 8	C	519,5	520,3

266		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-4-[6-(1- гидрокси- циклобутил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 247 + Int 8	C	461,4	462,3
267		[2-[3-[3-(дифтор- метокси)-4-[[1,2S)- 2-фтор- циклопропил]карбамо ил]-5-метокси- фенил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-6-ил]-2- метил-пропил]метан- сульфонат	Cpd 242	Пр. 2.97	541,5	542,2
268		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-4-[6-[1- (2-гидрокси- этиламино)-1- метилэтил]- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-6- метоксибензамид	Int 249	Пр. 2.98	492,5	493,4
269		2-(дифтор-метокси)-4- [6-(1,1-диметил-2- морфолиноэтил)- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метоксибензамид	Int 251 + Int 8	C	532,6	533,3

270		4-[6-[1-(циано-метиламино)-циклобутил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 252 + Int 8	C	499,5	500,3
271		4-[6-[1-(2,2-дифторэтиламино)-циклобутил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Int 256 + Int 8	C	524,5	525,3
272		метил N-[1-[3-[3-фторциклопропил]-карбамоил]-5-метоксифенил]-пиразоло[1,5-а]-пиридин-6-ил]-циклобутил]-карбамат	Int 258 + Int 8	C	518,5	519,3

273		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метокси-4-[6-[1- (метилкарбамоил)- циклобутил]- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]- бензамид	Int 260 + Int 8	C	502,5	503,3
274		2-(дифтор-метокси)-N- [(1R,2S)-2-фтор- циклопропил]-6- метокси-4-[6-[1- (морфолин-4- карбонил)цикло- бутил]пиразоло-[1,5- а]пиридин-3- ил]бензамид	Int 264 + Int 8	C	558,5	559,3
275		4-[6-[1-циано-2,2,2- три-дейтерио-1- (тридейтерио- метил)этил]- пиразоло[1,5-а]- пиридин-3-ил]-2- (дифторметокси)-N- [(1R,2S)-2- фторциклопропил]-6- метоксибензамид	CAS# 6443-85- 2	Пр. 2.99	464,5	465,2

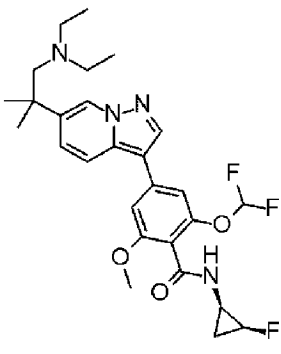
276		4-[6-[2-(диэтил-амино)-1,1-диметилэтил]-пиразоло[1,5-a]-пиридин-3-ил]-2-(дифторметокси)-N-[(1R,2S)-2-фторциклопропил]-6-метоксибензамид	Cpd 242	Пр. 2.100	518,6	519,8
-----	---	---	---------	--------------	-------	-------

Таблица IV. Данные ЯМР для иллюстративных примеров соединений по изобретению.

Cpd#	Данные ЯМР
19	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,67 (дд, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,74-7,73 (м, 1H), 7,42-7,06 (м, 1H), 7,23-7,22 (м, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,82-2,75 (м, 1H), 1,77 (с, 6H), 0,70-0,66 (м, 2H), 0,48-0,44 (м, 2H)
116	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (дд, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,78-7,77 (м, 1H), 7,42-7,05 (м, 1H), 7,24-7,21 (м, 2H), 7,08-7,07 (м, 1H), 4,10-4,01 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,72-3,66 (м, 2H), 2,85-2,74 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,20-2,07 (м, 2H), 0,75-0,62 (м, 2H), 0,51-0,45 (м, 2H)
117	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,75 (дд, 1H), 8,37 (д, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,89-7,88 (м, 1H), 7,42-7,05 (м, 1H), 7,24-7,23 (м, 2H), 7,08-7,07 (м, 1H), 5,22 (д, 2H), 4,98 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 2,83-2,76 (м, 1H), 0,73-0,62 (м, 2H), 0,51-0,39 (м, 2H)
150	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,50 (дд, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,21-7,15 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 1H), 6,92 (т, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 2,91-2,83 (м, 1H), 1,39 (с, 6H), 0,88-0,76 (м, 2H), 0,67-0,55 (м, 2H)
173	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,60 (дд, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64-7,63 (м, 1H), 7,42-7,04 (м, 1H), 7,20-7,19 (м, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 0,71-0,65 (м, 2H), 0,51-0,42 (м, 2H)
174	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,65 (дд, 1H), 8,36 (д, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63-7,59 (м, 1H), 7,44-7,04 (м, 1H), 7,20-7,19 (м, 1H), 7,14 (дд, 1H), 7,05-7,04 (м, 1H), 4,99 (дд, 2H), 4,68 (т, 2H), 4,42-4,30 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,85-2,74 (м, 1H), 0,73-0,62 (м, 2H), 0,51-0,38 (м, 2H)

219	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,81 (дд, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,08 (дд, 1H), 7,59 (дд, 1H), 7,25-7,18 (м, 2H), 7,15-7,01 (м, 1H), 4,84-4,61 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,90-2,79 (м, 1H), 1,80 (с, 6H), 1,18-1,03 (м, 1H), 1,02-0,86 (м, 1H)
227	^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,67 (дд, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,90 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,18 (д, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 6,88 (т, 1H), 4,84-4,61 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,96-2,87 (м, 1H), 1,62 (с, 6H), 1,28-1,14 (м, 1H), 1,10-0,96 (м, 1H)
228	^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD) δ 8,89 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,76-7,72 (м, 1H), 6,87 (т, 1H), 4,82-4,66 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,97-2,87 (м, 1H), 1,89 (с, 6H), 1,28-1,14 (м, 1H), 1,11-0,96 (м, 1H)
231	^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,02 (д, 1H), 8,92 (д, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,80 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 6,85 (т, 1H), 4,84-4,61 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 2,95-2,85 (м, 1H), 1,85 (с, 6H), 1,27-1,12 (м, 2H), 1,10-0,97 (м, 2H)

ПРИМЕРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Пример 3. In vitro исследования

3.1. Биохимические исследования

3.1.1. Анализ киназы с использованием радиоактивного изотопа ^{33}P

3.1.1.1. Общие сведения

[0594] Принцип анализа киназы с использованием радиоактивного изотопа ^{33}P основан на измерении введенного ^{33}P в субстратный пептид AMARA при фосфорилировании SIK1, SIK2 или SIK3 с использованием [^{33}P]-g-АТФ, что коррелирует с активностью киназы.

3.1.1.2. Протокол

[0595] Испытуемые соединения готовят в виде последовательных разведений для построения кривой зависимости "доза-эффект" по 10 точкам с шагом разбавления 1/5 в 100% DMSO, начиная с максимальной концентрации 2 мМ, затем разбавляют водой 1/20, и 5 мкл переносят в аналитические планшеты (Greiner, Cat # 651201).

[0596] В качестве отрицательного и положительного контролей используют конечные концентрации 1% DMSO и 10 мкМ стауроспорина.

[0597] В аналитические планшеты добавляют 11 мкл смеси фермент-субстрат. Реакции инициируют путем добавления в аналитические планшеты 9 мкл смеси АТФ, состоящей из не меченного и ^{33}P -меченного АТФ. Планшеты инкубируют при 30°C в течение интервалов времени, указанных в таблице V.

Таблица V. Условия проведения анализов SIK киназы человека с использованием радиоактивного изотопа ^{33}P

Киназа, [Киназа]	Субстрат, [Субстрат]	АТФ	Буфер для анализа	Время инкубации
------------------	-------------------------	-----	----------------------	--------------------

SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), 0,4 нг/мл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 7 мкМ	10 мкМ АТФ + 0,25 мккюри/25 мкл [γ - 33 P]АТФ	25 мМ Tris pH 7,5 0,01% Triton X-100 0,5 мМ EGTA 2,5 мМ DTT 10 мМ MgCl ₂	120 минут
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792), 0,0532 нг/мл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 5 мкМ	10 мкМ АТФ + 0,25 мккюри/25 мкл [γ - 33 P] АТФ	25 мМ Tris pH 7,5 0,01% Triton X-100 0,5 мМ EGTA 5 мМ MgCl ₂ 2,5 мМ DTT	120 минут
SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100), 0,4 нг/мл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 7 мкМ	15 мкМ АТФ + 0,50 мккюри/25 мкл [γ - 33 P] АТФ	25 мМ MOPS pH 7,5 0,01% Triton X-100 0,5 мМ EGTA 5 мМ MgCl ₂	80 минут

[0598] Реакции останавливают путем добавления в реакционные среды 25 мкл фосфорной кислоты (150 мМ).

[0599] Реакционные среды с полностью прерванными киназными реакциями переносят с использованием харвестера в предварительно увлажненные фильтрационные планшеты UniFilter-96 (UniFilter-96 GF/B, PerkinElmer Inc., Cat#6005177).

[0600] После переноса продуктов киназных реакций, фильтрационные планшеты промывают 6 раз фосфорной кислотой (75 мМ). Нижнюю крышку планшетов UniFilter-96 герметизируют, и добавляют в каждую лунку 40 мкл MicroScint-20 (PerkinElmer Inc., Cat#6013621). Верхнюю крышку планшета герметизируют с помощью TopSeal-A. Проводят считывание планшетов на приборе TopCount (PerkinElmer Inc.).

3.1.1.3. Анализ данных и результаты

[0601] После считывания, выполненного на приборе TopCount, генерируют исходные данные и строят для каждого гомолога SIK кривые "доза-эффект" для расчета процента ингибирования (PIN) и средней величины IC₅₀, значения которых представлены

в таблице ниже.

Таблица VI. Величины IC_{50} для иллюстративных примеров соединений по изобретению, полученные анализом SIK киназы с использованием радиоактивного изотопа ^{33}P

* > 500 нМ

** > 100-500 нМ

*** > 10-100 нМ

**** 0,01-10 нМ

NA=не измеряли

Cpd#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
1	*	*	*
2	*	**	**
3	*	**	**
4	*	*	**
5	*	*	**
6	*	*	**
7	*	*	*
8	*	*	**
9	*	*	**
10	*	*	**
11	*	*	*
12	*	*	**
13	*	*	*
14	*	*	*
15	*	*	*
16	*	**	****
17	*	*	****

Cpd#	SIK1 IC_{50}	SIK2 IC_{50}	SIK3 IC_{50}
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
21	*	**	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	***
27	*	*	***
28	*	*	***
29	*	*	***
30	*	*	**
31	*	*	**
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	*	***

3.1.2. Анализ киназы АДФ-Glo™

3.1.2.1. Общие сведения

[0602] Анализ киназы АДФ-Glo™ представляет собой анализ с использованием люминесцентного метода, который позволяет измерять АДФ, образующийся в результате киназной реакции. В этом конкретном исследовании, киназные реакции представляли собой фосфорилирование пептидного субстрата AMARA (SignalChem, Cat# A11-58) с участием SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792) или SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100). На второй стадии, киназные реакции прерывают, и весь оставшийся АТФ исчерпывают. На заключительной стадии, АДФ

превращают в АТФ, и этот вновь синтезированный АТФ измеряют с использованием реакции люцифераза/люциферин. Генерируемый свет измеряют на планшет-ридере Envision, где полученный люминесцентный сигнал положительно коррелирует с активностью киназы.

3.1.2.2. Протокол

[0603] Испытуемые соединения готовят в виде последовательных разведений для построения кривой зависимости "доза-эффект" по 10 точкам с шагом разбавления 1/5 в 100% DMSO, начиная с максимальной концентрации 2 мМ, затем разбавляют водой 1/20, и 1 мкл переносят в аналитические планшеты (PerkinElmer Inc., Cat# 6007290).

[0604] В качестве отрицательного и положительного контролей используют конечные концентрации 1% DMSO и 10 мкМ стауроспорина.

[0605] В аналитические планшеты добавляют 2 мкл смеси фермент-субстрат.

[0606] Реакции инициируют путем добавления в аналитические планшеты 2 мкл разбавленного АТФ. Планшеты центрифугируют в течение нескольких секунд при 1000 об/мин и осторожно встряхивают в течение 2 минут, затем инкубируют при комнатной температуре в течение 120 минут.

[0607] Реакции останавливают, и непрореагировавший АТФ исчерпывают путем добавления в реакционную смесь 5 мкл реагента АДФ-Glo (Promega, Cat# V912B). Планшеты центрифугируют в течение нескольких секунд при 1000 об/мин и инкубируют при комнатной температуре в течение 40 минут (исчерпывание АТФ).

[0608] АДФ превращают в АТФ, и вводят в реакционную смесь люциферазу и люциферин для детекции АТФ, добавляя 10 мкл реагента для детекции киназы Kinase Detection Reagent (Promega, Cat# V913B+V914B). Планшеты центрифугируют в течение нескольких секунд при 1000 об/мин и инкубируют при комнатной температуре в течение 30 минут (детекция АДФ).

[0609] Люминесценции измеряют на планшет-ридере Envision (PerkinElmer Inc.).

Таблица VII. Условия проведения анализов SIK киназы человека с использованием анализов АДФ-GloTM

Киназа, [Киназа]	Субстрат, [Субстрат]	АТФ	Буфер для анализа	Время инкубации
SIK1 (Carna Biosciences, Cat# 02-131), 0,25 нг/мкл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 мкМ	5 мкМ АТФ (Promega, Cat# V915B)	25 мМ Tris pH 7,5 0,01% Triton X-100 0,5 мМ EGTA 2,5 мМ DTT 5 мМ MgCl ₂	120 минут

Киназа, [Киназа]	Субстрат, [Субстрат]	АТФ	Буфер для анализа	Время инкубации
SIK2 (ThermoFisher Scientific, Cat# PV4792), 0,0625 нг/мкл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 мкМ	5 мкМ АТФ (Promega, Cat# V915B)	25 мМ Tris pH 7,5 0,01% Triton X- 100 0,5 мМ EGTA 5 мМ MgCl ₂ 2,5 мМ DTT	120 минут
SIK3 (SignalChem, Cat# S12-11G-100), 0,5 нг/мкл	AMARA (SignalChem, Cat# A11-58), 45 мкМ	5 мкМ АТФ (Promega, Cat# V915B)	25 мМ Tris pH 7,5 0,01% Triton X- 100 0,5 мМ EGTA 5 мМ MgCl ₂ 2,5 мМ DTT	120 минут

3.1.2.3. Анализ данных и результаты

[0610] После считывания, выполненного на планшет-ридере Envision (PerkinElmer Inc.), генерируют исходные данные и строят для каждого гомолога SIK кривые "доза-эффект" для расчета процента ингибирования (PIN) и средней величины IC₅₀, значения которых представлены в таблице ниже.

Таблица VIII. Величины IC₅₀ для иллюстративных примеров соединений по изобретению, полученные анализом SIK киназы с использованием ADP-Glo™.

* > 500 нМ

** > 100-500 нМ

*** > 10-100 нМ

**** 0,01-10 нМ

NA=не измеряли

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
10	*	*	**
11	*	*	**
17	*	*	***
18	*	*	***
19	*	*	****
20	*	*	***
22	*	**	***
23	*	**	***
24	*	**	***
25	*	*	***
26	*	**	****
27	*	*	***
28	*	*	***
30	*	*	***
32	*	*	***
33	**	***	****
34	*	**	****
35	*	*	***
36	*	*	***
37	*	**	***
38	*	*	*
39	*	*	****
40	*	*	*
41	*	*	*
42	*	*	**
43	*	*	***
44	*	*	***
45	*	*	**
46	*	*	*

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
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	*	**	****

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
76	*	**	****
77	*	*	****
78	*	*	***
79	*	**	****
80	*	*	*
81	*	*	*
82	*	*	*
83	*	*	*
84	*	*	**
85	*	*	**
86	*	*	***
87	*	*	*
88	*	*	***
89	*	*	***
90	*	*	***
91	*	**	***
92	*	*	***
93	*	*	***
94	*	*	*
95	*	**	****
96	*	*	****
97	*	*	***
98	*	*	***
99	*	*	**
100	*	*	*
101	*	*	**
102	*	*	***
103	*	*	***
104	*	*	*
105	*	*	**
106	*	*	****
107	*	*	****
108	**	***	****
109	*	*	*
110	*	*	***

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
111	*	*	***
112	*	***	****
113	*	*	****
114	*	*	***
115	**	***	****
116	*	*	****
117	*	*	****
118	*	*	***
119	*	*	**
120	*	*	****
121	*	*	***
122	*	*	***
123	*	*	***
124	*	*	**
125	*	*	*
126	*	*	***
127	*	*	**
128	*	*	***
129	*	*	***
130	*	*	****
131	*	*	****
132	**	**	****
133	**	**	***
134	*	*	***
135	*	*	***
136	*	**	****
137	*	*	***
138	*	*	***
139	*	*	***
140	**	**	***
141	*	*	**
142	*	*	***
143	*	*	**
144	*	*	***
145	*	*	**

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
146	*	*	***
147	*	*	***
148	*	*	***
149	*	*	***
150	*	*	****
151	*	*	**
152	*	*	***
153	*	*	***
154	*	*	***
155	*	*	***
156	*	*	***
157	*	*	***
158	**	**	***
159	***	***	****
160	*	*	***
161	*	*	***
162	*	*	***
163	*	*	***
164	*	*	***
165	*	*	***
166	*	**	****
167	*	**	***
168	**	***	****
169	*	**	***
170	*	*	***
171	*	*	***
172	*	*	***
173	*	**	***
174	**	***	****
175	*	**	***
176	*	*	***
177	*	*	***
178	*	*	***
179	****	****	****
180	**	**	***

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
181	*	*	***
182	*	*	***
183	*	**	***
184	*	*	*
185	*	*	***
186	*	*	*
187	*	*	***
188	*	**	***
189	*	*	***
190	*	*	***
191	*	*	***
192	*	*	***
193	*	*	***
194	*	*	**
195	*	*	***
196	**	***	***
197	**	***	***
198	*	*	***
199	*	*	***
200	*	**	***
201	*	*	***
202	*	*	***
203	*	**	***
204	*	*	***
205	*	**	****
206	**	***	****
207	*	**	****
208	*	*	***
209	*	*	***
210	*	*	***
211	*	**	****
212	*	*	***
213	*	*	***
214	*	*	**
215	**	**	***

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
216	**	**	***
217	*	**	***
218	**	***	****
219	*	*	****
220	*	*	***
221	*	*	***
222	*	*	**
223	*	**	***
224	**	***	****
225	*	*	****
226	*	*	***
227	*	**	****
228	*	**	****
229	*	*	***
230	*	**	****
231	*	*	****
232	*	**	****
233	*	*	****
234	*	*	***
235	**	***	****
236	*	*	***
237	*	*	****
238	*	*	***
239	*	*	***
240	**	***	****
241	*	*	****
242	*	*	****
243	*	*	****
244	*	*	***
245	*	*	***
246	*	*	***

Cpd#	SIK1 IC ₅₀	SIK2 IC ₅₀	SIK3 IC ₅₀
247	*	*	***
248	*	*	***
249	*	*	***
250	*	**	****
251	*	*	****
252	*	*	**
253	*	*	****
254	*	*	****
255	*	*	***
256	*	*	****
257	*	*	***
258	*	*	****
259	*	*	***
260	*	*	**
261	*	*	****
262	*	*	****
263	*	*	**
264	*	*	***
265	*	*	***
266	*	**	****
267	*	*	****
268	*	*	***
269	*	*	****
270	*	*	***
271	*	*	***
272	*	*	***
273	*	*	***
274	*	*	**
275	*	*	****
276	*	*	***

3.2. Клеточные анализы

3.2.1. Анализ MdM (образовавшихся из моноцитов макрофагов): LPS (липополисахаридами)-стимулированные TNF α /IL-10 (ELISA)

3.2.1.1. Общие сведения

[0611] Ингибирование SIK ингибирует TNF α и увеличение высвобождения IL-10 в LPS-стимулированных образовавшихся из моноцитов макрофагах (M ϕ M) и дендритных клетках (M ϕ DCs) (Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015). Этот анализ позволяет оценить способность иллюстративных примеров соединений по изобретению ингибировать LPS-индуцированный TNF α и LPS- стимулированную секрецию IL-10 в образовавшихся из моноцитов макрофагах.

3.2.1.2. Протоколы

[0612] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяют из образцов крови человека (лейкоцитарной пленки). Лейкоцитарную пленку в стерильных условиях переносят в коническую пробирку типа Falcon объемом 50 мл и разводят на 1/2 в PBS. Пробирки типа Falcon заполняют 20 мл среды с градиентом плотности Lymphoprep™, поверх которой осторожно добавляют 25 мл лейкоцитарной пленки, пробирки центрифугируют в течение 35 мин при 400 g в центрифуге без тормоза с регулируемой температурой при 25°C. PBMC аспирируют из белого межфазного слоя между образцом и средой Lymphoprep™. PBMC промывают пять раз в PBS. Клетки ресуспендируют в полной среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 1% P/S, и определяют плотность клеток с помощью гематологического анализатора (Sysmex XS-500i).

[0613] PBMC центрифугируют при 300 $\times$ g в течение 10 минут и ресуспендируют при плотности $1,0 \times 10^7$ клеток/80 мкл буфера фирмы Miltenyi (PBS, pH 7,4, 1% FBS, 2 mM EDTA).

3.2.1.2.1 Положительное мечение CD14⁺ моноцитов.

[0614] Начиная с этого пункта протокола, все стадии выполняют на льду. На $1,0 \times 10^7$ клеток добавляют 20 мкл микросфер CD14⁺, смесь в пробирке перемешивают и инкубируют в течение 15 минут в холодильнике при 4°C. Объем клеточной суспензии доводят до суммарного объема 100 мл с помощью буфера фирмы Miltenyi, осторожно перемешивают и затем центрифугируют в течение 10 минут при 300 $\times$ g. Надосадочную жидкость отбрасывают, и осадок клеток ресуспендируют в 12 мл буфера фирмы Miltenyi.

3.2.1.2.2 Магнитная сортировка клеток

[0615] Четыре колонки LS помещают в магнитный сепаратор клеток MACS (магнит) фирмы Miltenyi Biotec, и предварительно их увлажняют путем споласкивания 3 мл буфера MACS на колонку. В колонку добавляют три миллилитра клеточной суспензии (максимум 1×10^8 меченых клеток/колонка), затем колонки промывают 3 раза с помощью 3 мл буфера фирмы Miltenyi.

[0616] Колонки удаляют из магнитов, и добавляют в колонку 5 мл буфера фирмы Miltenyi для вымывания фракции CD14⁺ путем проталкивания поршня в колонку. Промытые фракции собирают в свежую пробирку объемом 50 мл типа Falcon, и объем доводят до 30 мл с помощью буфера фирмы Miltenyi, клетки центрифугируют в течение 10 минут при 300 $\times$ g. Полученный осадок клеток ресуспендируют в 10 мл среды RPMI без FBS, и определяют плотность клеток с помощью гематологического анализатора

(Sysmex XS-500i). Высевают 100000 клеток на лунку в 96-луночном планшете для дифференциации до MdM в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 1% P/S и 100 нг/мл rhM-CSF. На 5-й день, среду обновляют с помощью 100 мкл среды RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 1% P/S и 100 нг/мл rhM-CSF.

[0617] На 10-й день, стимулируют MdMs и добавляют соединение.

[0618] Проводят в планшете разбавление соединения в 100% DMSO путем 3-кратного разбавления 10 мМ исходного раствора. Проводят в планшете промежуточное разбавление (10х конечная концентрация) путем 50-кратного разбавления соединения в планшете в среде RPMI.

[0619] Среду осторожно удаляют из планшетов с помощью многоканальной пипетки и заменяют на 80 мкл свежей среды. Добавляют к клеткам 10 мкл соединения с 10-кратной конечной концентрацией и инкубируют в течение 1 часа при 37°C, затем добавляют стимулятор. Условия при отсутствии стимулятора/условия в присутствии стимулятора дополняют равными конечными концентрациями DMSO, составляющими 0,2% DMSO. Во все лунки добавляют 10 мкл раствора 10 х LPS (конечная концентрация 200 нг/мл), кроме "лунок без стимулятора", в которые добавляют 10 мкл среды. Собирают надосадочную жидкость через 2 часа (для определения IL-10) и через 20 часов (для определения TNF α) после стимуляции с помощью LPS.

3.2.1.2.3 TNF α ELISA (ферментный иммуносорбентный анализ)

[0620] В лунки 384-луночного планшета Lumitrac 600 Greiner наносят слой 40 мкл иммобилизованного антитела (BD Pharmingen, Cat# 551220), достигая конечной концентрации 1 мкг/мл в 1х PBS, и хранят в течение ночи при 4°C.

[0621] Затем планшет промывают один раз с помощью PBST (PBS+0,05% Tween20) и один раз с помощью PBS, затем добавляют 100 мкл блокирующего буфера (1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) - 5% сахарозы), и планшеты герметизируют и инкубируют в течение, по меньшей мере, 4 часов при комнатной температуре. После промывки планшета один раз с помощью PBST и один раз с помощью PBS, добавляют 40 мкл стандарта или образца (калибровочную кривую для TNF α строят с использованием 1/2 серийного разведения, начиная с 16000 пг/мл; разбавления проводят в буфере для разбавления (PBS+1% BSA)). Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл идентифицирующего антитела (конечная концентрация 0,25 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления), и планшеты инкубируют в течение, по меньшей мере, 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл конъюгата Strep-HRP (конечная концентрация 0,5 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления). Планшеты инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, 45 минут, но не более 1 часа. Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS. После этого, в каждую лунку добавляют 50 мкл субстрата люминола (приготовленного в соответствии с инструкциями фирмы-производителя) и инкубируют в течение 5 минут при комнатной температуре в темноте.

Хемилюминесценцию измеряют на приборе Envision 2104.

3.2.1.2.1 IL-10 ELISA (ферментный иммуносорбентный анализ)

[0622] В лунки 96-луночного планшета Immulon 2HB (Thermo Electron Co., Cat# 3455) наносят слой 40 мкл иммобилизованного антитела (конечная концентрация 2 мкг/мл, разбавленная в Tris буфере (50 mM Tris; 150 mM NaCl; pH 9 (доведенная с помощью HCl)) и хранят в течение ночи при 4°C. На следующий день, планшет промывают три раза с помощью PBST, и затем добавляют 200 мкл блокирующего буфера (1% BSA+5% сахарозы в PBS-T). После инкубации в течение 30 минут при 37°C, планшет промывают три раза с помощью PBST, и добавляют 100 мкл стандарта или образца (калибровочную кривую для IL-10 строят с использованием 1/2 серийного разведения, начиная с 1000 пг/мл; разбавления проводят в буфере для разбавления (PBS+1% BSA)). После 1 часа инкубации при 37°C, планшеты промывают три раза с помощью PBST, после чего добавляют 100 мкл идентифицирующего антитела (BD Pharmingen, Cat# 554499) (конечная концентрация 0,25 мкг/мл, разбавленная в Tris буфере), и планшеты инкубируют в течение, по меньшей мере, 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывают три раза с помощью PBST, после чего добавляют 100 мкл конъюгата Strep-HRP (конечная концентрация 0,5 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления). Планшеты инкубируют в темноте при 37°C в течение 30 минут. Планшеты промывают три раза с помощью PBST. Готовят раствор субстрата с суммарным объемом 20 мл, 18 мл H₂O; 2 мл цитратного-ацетатного буфера; смешивают 200 мкл смеси TMB (тетраметилбензидин (TMB) 101 мг, DMSO 10 мл, хранят при 4°C); 2,5 мкл 30% H₂O₂. В каждую лунку добавляют 100 мкл раствора субстрата и инкубируют до тех пор, пока не проявляется ярко-синяя окраска. Реакцию останавливают путем добавления 50 мкл 1 M раствора H₂SO₄, после чего измеряют поглощение при 450 нм на микропланшетном мультidetекторе SpectraMax i3 фирмы Molecular Devices.

3.2.1.3. Анализ данных и результаты

3.2.1.3.1 Расчет ингибирования TNF α

[0623] Для измерения ингибирования LPS-индуцированного TNF α , рассчитывают величины процента ингибирования (PIN) для всех испытываемых концентраций относительно контролей. Не стимулированные образцы (в отсутствии стимулятора/плацебо (0,2% DMSO)) используют в качестве отрицательного контроля (100% ингибирование). В качестве положительного контроля (0% ингибирования) используют стимулированные образцы (стимулятор/плацебо)).

$$PIN = \frac{(RLU_p - RLU_{\text{испытываемое соединение}})}{RLU_p - RLU_n} \times 100$$

[0624] Где RLU=относительные единицы хемилюминесцентного света (с вычитанием фона), и подстрочные индексы p и n относятся к среднему значению положительного и отрицательного контролей, соответственно.

[0625] Величины PIN наносят на кривую "концентрация-эффект" и получают величины EC₅₀, используя программное обеспечение GraphPad Prism Software, применяя

для аппроксимирующей кривой 4-параметрическую нелинейную (сигмоидальная) регрессионную модель. В силу того, что четкое нижнее плато не достигается, вносится ограничение, что нижняя часть кривой равна 0.

3.2.1.3.2 Расчет индуцирования IL-10

[0626] IL-10 индуцируется при ингибировании SIK. Для количественного определения этих индукций, рассчитывают кратность изменений (FC) по сравнению с "только LPS" для каждой испытуемой концентрации, и рассчитывают максимальную FC (IL-10FCmax):

$$IL - 10 FC_{max} = \frac{\max ABS_{испытуемое соединение}}{ABS_{стимулятор}}$$

где ABS=поглощение, измеренное при 450 нм.

[0627] Регистрируют медиану максимальных FC для испытуемых соединений по двум или более анализам (IL-10FCmax медиана).

3.2.1.3.3 Результаты и выводы

[0628] Полученные данные по воздействию иллюстративных примеров соединений по изобретению представлены в таблице ниже.

Таблица IX. Ингибирование TNF α MdM и индуцирования IL-10 иллюстративными примерами соединений по изобретению.

* > 5000 нМ	+ $\leq$ 1,5
** > 1000-5000 нМ	++ > 1,5-4,5
*** > 100-1000 нМ	+++ > 4,5
**** 0,1-100 нМ	NA не измеряли

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
16	*	NA
17	***	NA
19	***	+
20	**	NA
24	**	NA
25	**	NA
26	***	NA
27	***	NA
28	***	NA
33	***	NA
34	***	NA
35	***	NA
39	***	NA
53	***	NA
63	**	NA
64	***	NA
67	***	NA
68	**	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	NA
79	***	NA
93	**	NA
95	**	NA
96	***	NA
106	***	NA
107	**	NA

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
113	***	NA
116	**	NA
117	***	NA
120	***	NA
123	**	NA
128	***	NA
129	***	NA
130	***	NA
135	***	NA
136	***	NA
137	***	NA
138	***	NA
140	**	NA
146	**	NA
150	***	NA
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
168	***	NA
170	**	NA
171	**	NA
172	***	NA
173	***	NA
174	***	NA

Cpd#	TNF α EC ₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
175	**	NA
176	**	NA
189	**	NA
190	**	NA
193	**	NA
195	***	NA
205	***	NA
206	***	NA
207	***	NA
208	***	+
211	***	NA
216	***	NA
218	***	NA
219	***	+
224	***	NA
227	***	++
228	***	+

Cpd#	TNF α EC ₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
231	***	++
232	***	NA
235	***	NA
236	***	NA
237	**	NA
242	***	+
243	***	+
245	***	+
254	**	+
256	**	++
257	***	NA
258	***	NA
261	**	+
266	***	NA
267	***	NA
269	***	NA
275	***	+

3.2.2. Анализ моноцитов: LPS-стимулированные TNF α /IL-10 (ELISA)

3.2.2.1. Общие сведения

[0629] Ингибирование SIK ингибирует TNF α и увеличение высвобождения IL-10 в LPS-стимулированных образовавшихся из моноцитов макрофагах (M ϕ M) и дендритных клетках (M ϕ DCs) (Clark et al. 2012; Sundberg et al. 2014; Ozanne et al. 2015). Этот анализ позволяет оценить способность иллюстративных примеров соединений по изобретению ингибировать LPS-индуцированный TNF α и LPS- стимулированную секрецию IL-10 в моноцитах.

3.2.2.2. Протоколы

[0630] Мононуклеарные клетки периферической крови (PBMC) выделяют из образцов крови человека (лейкоцитарной пленки). Лейкоцитарную пленку в стерильных условиях переносят в коническую пробирку типа Falcon объемом 50 мл и разводят на 1/2 в PBS. Пробирки типа Falcon заполняют 20 мл среды с градиентом плотности Lymphoprep™, поверх которой осторожно добавляют 25 мл лейкоцитарной пленки, пробирки центрифугируют в течение 35 мин при 400 g в центрифуге без тормоза с регулируемой температурой при 25°C. PBMC аспирируют из белого межфазного слоя между образцом и средой Lymphoprep™. PBMC промывают пять раз в PBS. Клетки ресуспендируют в

полной среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 1% P/S, и определяют плотность клеток с помощью гематологического анализатора (Sysmex XS-500i).

[0631] PBMC центрифугируют при $300 \times g$ в течение 10 минут и ресуспендируют при плотности $1,0 \times 10^7$ клеток/80 мкл буфера фирмы Miltenyi (PBS, pH 7,4, 1% FBS, 2 mM EDTA).

3.2.2.2.1 Положительное мечение CD14+ моноцитов.

[0632] Начиная с этого пункта протокола, все стадии выполняют на льду. На $1,0 \times 10^7$ клеток добавляют 20 мкл микросфер CD14+, смесь в пробирке перемешивают и инкубируют в течение 15 минут в холодильнике при 4°C. Объем клеточной суспензии доводят до суммарного объема 100 мл с помощью буфера фирмы Miltenyi, осторожно перемешивают и затем центрифугируют в течение 10 минут при $300 \times g$. Надосадочную жидкость отбрасывают, и осадок клеток ресуспендируют в 12 мл буфера фирмы Miltenyi.

3.2.2.2.2 Магнитная сортировка клеток

[0633] Четыре колонки LS помещают в магнитный сепаратор клеток MACS (магнит) фирмы Miltenyi Biotec, и предварительно их увлажняют путем споласкивания 3 мл буфера MACS на колонку. В колонку добавляют три миллилитра клеточной суспензии (максимум 1×10^8 меченых клеток/колонка), затем колонки промывают 3 раза с помощью 3 мл буфера фирмы Miltenyi.

[0634] Колонки удаляют из магнитов, и добавляют в колонку 5 мл буфера фирмы Miltenyi для вымывания фракции CD14+ путем проталкивания поршня в колонку. Промытые фракции собирают в свежую пробирку объемом 50 мл типа Falcon, и объем доводят до 30 мл с помощью буфера фирмы Miltenyi, клетки центрифугируют в течение 10 минут при $300 \times g$. Полученный осадок клеток ресуспендируют в 10 мл среды RPMI без FBS, и определяют плотность клеток с помощью гематологического анализатора (Sysmex XS-500i). Высевают 100000 клеток в 80 мкл на лунку в 96-луночном планшете в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 1% P/S.

[0635] Проводят в планшете разбавление соединения в 100% DMSO путем 3-кратного разбавления 10 mM исходного раствора. Проводят в планшете промежуточное разбавление (10х конечная концентрация) путем 50-кратного разбавления соединения в планшете в среде RPMI.

[0636] Добавляют к клеткам 10 мкл соединения с 10-кратной конечной концентрацией и инкубируют в течение 1 часа при 37°C, затем добавляют стимулятор. Условия при отсутствии стимулятора/условия в присутствии стимулятора дополняют равными конечными концентрациями DMSO, составляющими 0,2% DMSO. Во все лунки добавляют 10 мкл раствора $10 \times$ LPS (конечная концентрация 200 нг/мл), кроме "лунок без стимулятора", в которые добавляют 10 мкл среды. Собирают надосадочную жидкость через 4 часа после стимуляции с помощью LPS.

3.2.2.2.3 TNF α ELISA

[0637] В лунки 384-луночного планшета Lumitrac 600 Greiner наносят слой 40 мкл иммобилизованного антитела (BD Pharmingen, Cat# 551220), достигая конечной концентрации 1 мкг/мл в 1х PBS, и хранят в течение ночи при 4°C.

[0638] Затем планшет промывают один раз с помощью PBST (PBS+0,05% Tween20) и один раз с помощью PBS, затем добавляют 100 мкл блокирующего буфера (1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) - 5% сахарозы), и планшеты герметизируют и инкубируют в течение, по меньшей мере, 4 часов при комнатной температуре. После промывки планшета один раз с помощью PBST и один раз с помощью PBS, добавляют 100 мкл блокирующего буфера (1% бычьего сывороточного альбумина (BSA) - 5% сахарозы), и планшеты герметизируют и инкубируют в течение, по меньшей мере, 4 часов при комнатной температуре. Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл идентифицирующего антитела (конечная концентрация 0,25 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления), и планшеты инкубируют в течение, по меньшей мере, 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл конъюгата Strep-HRP (конечная концентрация 0,5 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления). Планшеты инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, 45 минут, но не более 1 часа. Планшеты промывают два раза с помощью PBST и один раз с помощью PBS. После этого, в каждую лунку добавляют 50 мкл субстрата люминола (приготовленного в соответствии с инструкциями фирмы-производителя) и инкубируют в течение 5 минут при комнатной температуре в темноте. Хемилюминесценцию измеряют на приборе Envision 2104.

3.2.2.2.4 IL-10 ELISA

[0639] В лунки 384-луночного планшета Lumitrac 600 Greiner наносят слой 40 мкл иммобилизованного антитела (конечная концентрация 1 мкг/мл в 1х PBS) и хранят в течение ночи при 4°C. На следующий день, планшет промывают три раза с помощью PBST (PBS+0,05% Tween20) и один раз с помощью PBS, затем добавляют 100 мкл блокирующего буфера (1% BSA - 5% сахарозы), и планшеты герметизируют и инкубируют в течение, по меньшей мере, 4 часов при комнатной температуре. После промывки планшета один с помощью PBST и один раз с помощью PBS, добавляют 40 мкл стандарта или образца (калибровочную кривую для IL-10 строят с использованием 1/2 серийного разведения, начиная с 2000 пг/мл; разбавления проводят в буфере для разбавления (PBS+1% BSA)). Планшеты промывают два раза с помощью PBST, и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл идентифицирующего антитела (конечная концентрация 0,143 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления), и планшеты инкубируют в течение, по меньшей мере, 2 часов при комнатной температуре. Планшеты промывают два раза с помощью PBST, и один раз с помощью PBS, после чего добавляют 35 мкл конъюгата Strep-HRP (конечная концентрация 0,5 мкг/мл, разбавленная в буфере для разбавления). Планшеты инкубируют в темноте при комнатной температуре в течение, по меньшей мере, 45 минут, но не более чем 1 час. Планшеты промывают два

раза с помощью PBST, и один раз с помощью PBS. После чего, в каждую лунку добавляют 50 мкл субстрата люминола (приготовленного в соответствии с инструкциями фирмы-производителя) и инкубируют в течение 5 минут при комнатной температуре в темноте. Хемилюминесценцию измеряют на приборе Envision 2104.

3.2.2.3. Анализ данных и результаты

3.2.2.3.1 Расчет ингибирования $\text{TNF}\alpha$

[0640] Для измерения ингибирования LPS-индуцированного $\text{TNF}\alpha$, рассчитывают величины процента ингибирования (PIN) для всех испытываемых концентраций относительно контролей. Не стимулированные образцы (в отсутствие стимулятора/плацебо (0,2% DMSO)) используют в качестве отрицательного контроля (100% ингибирования). В качестве положительного контроля (0% ингибирования) используют стимулированные образцы (стимулятор/плацебо)).

$$\text{PIN} = \frac{(\text{RLU}_p - \text{RLU}_{\text{испытываемое соединение}})}{\text{RLU}_p - \text{RLU}_n} \times 100$$

[0641] Где RLU =относительные единицы хемилюминесцентного света (с вычитанием фона), и подстрочные индексы p и n относятся к среднему значению положительного и отрицательного контролей, соответственно.

[0642] Величины PIN наносят на кривую "концентрация-эффект" и получают величины EC_{50} , используя программное обеспечение GraphPad Prism Software, применяя для аппроксимирующей кривой 4-параметрическую нелинейную (сигмоидальная) регрессионную модель. В силу того, что четкое нижнее плато не достигается, вносится ограничение, что нижняя часть кривой равна 0.

3.2.2.3.2 Расчет индуцирования IL-10

[0643] LPS-индуцируемый IL-10 увеличивается при ингибировании SIK. Для количественного определения этих увеличения, рассчитывают кратность изменений (FC) по сравнению с "только LPS" для каждой испытываемой концентрации, и рассчитывают максимальную FC (IL-10FCmax):

$$\text{IL - 10 FCmax} = \max \frac{(\text{RLU}_{\text{испытываемое соединение}})}{\text{RLU}_{\text{стимулятор}}}$$

[0644] Регистрируют медиану максимальных FC для испытываемых соединений по двум или более анализам (IL-10FCmax медиана).

3.2.2.3.3 Результаты и выводы

[0645] Полученные данные по воздействию иллюстративных примеров соединений по изобретению представлены в таблице ниже.

Таблица X. Ингибирование $\text{TNF}\alpha$ моноцитов и индуцирования IL-10 иллюстративными примерами соединений по изобретению.

* > 5000 нМ	$+\leq 1,5$
** > 1000-5000 нМ	$++ > 1,5-4,5$
*** > 100-1000 нМ	$+++ > 4,5$

**** 0,1-100 нМ

NA не измеряли

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
19	***	+
27	***	+
28	***	NA
33	****	NA
35	***	++
39	***	++
62	**	NA
63	***	NA
64	***	NA
69	***	NA
70	***	NA
77	***	++
79	****	++
93	***	NA
95	***	NA

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
96	***	NA
106	***	NA
107	***	++
113	***	NA
116	***	++
117	***	++
121	**	NA
123	***	++
128	***	NA
129	***	++
130	***	++
133	***	++
136	***	++
137	***	+
138	***	NA

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
139	**	NA
140	***	NA
146	**	NA
150	***	+
160	***	NA
162	***	NA
163	***	NA
164	***	NA
165	***	NA
166	***	NA
167	**	NA
168	***	++
169	**	NA
170	**	++
171	**	++
172	***	+
173	***	++
174	***	++
175	**	++
176	***	++
177	***	+
178	***	NA
179	****	NA
181	**	+
182	***	+
183	**	+
185	***	NA
188	***	NA
189	***	+
190	**	+
191	**	+
192	***	NA
193	***	NA
195	***	+

Cpd#	TNFα EC₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
200	***	+
205	***	++
206	***	++
207	***	+
208	****	+
211	***	++
212	***	NA
213	***	NA
216	***	+
218	****	++
219	****	+
221	***	NA
223	***	NA
224	***	++
225	***	+
227	***	+
228	***	+
229	***	NA
230	***	+
231	***	+
232	***	+
233	***	+
234	***	+
235	****	NA
236	***	+
237	***	+
238	***	+
240	***	++
241	***	+
242	****	+
243	***	+
245	***	+
248	***	NA
250	***	NA

Cpd#	TNF α EC ₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
251	***	NA
253	***	NA
254	***	+
255	***	NA
256	***	+
257	***	++
258	***	+
261	***	+
262	***	NA

Cpd#	TNF α EC ₅₀ (нМ)	IL-10 FCmax медиана
265	***	NA
266	***	+
267	****	NA
268	***	NA
269	***	++
272	***	NA
273	***	NA
275	***	++

Пример 4. In vivo исследования

4.1. Воспалительное заболевание кишечника: модель (на мышах), индуцированная воздействием DSS (декстринсульфата натрия)

[0646] Модель хронического DSS-индуцированного воспалительного заболевания кишечника у мышей (IBD) является хорошо проверенной моделью воспалительное заболевания кишечника (Wirtz et al. 2007; Sina et al. 2009).

[0647] Для индуцирования хронического колита, самкам мышей линии BALB/c дают питьевую воду, содержащую 4% декстринсульфата натрия (DSS), в течение 4 дней, а затем в течение 3 дней обычную питьевую воду. Этот цикл повторяют до момента умерщвления на 12 или 18 день. Животных подразделяют на несколько групп:

- интактная вода; только одно плацебо, n=10),
- заболевшие животные (DSS; только одно плацебо, n=10),
- сульфасалазин, используемый для сравнения (DSS; 20 мг/кг/сутки, перорально, n=10) и
- испытуемое соединение (DSS; например, 1, 3, 10, 30 мг/кг/сутки, перорально, n=10).

[0648] Клинические параметры представляет собой сложный показатель, объединяющий индивидуальные оценки в баллах потери массы тела, консистенцию кала и присутствие крови в испражнениях. Мышей умерщвляют в соответствии с протоколом, предложенным Sina et al. (2009) (Sina et al. 2009). Во время умерщвления, удаляют полностью толстую кишку и промывают ее стерильным PBS. Иссекают сегменты дистальных отделов толстой кишки для гистологического анализа, анализа экспрессии генов и измерения уровня белка.

4.2. Модель CIA (коллаген-индуцированного артрита)

4.2.1. Материалы

[0649] Полный адъювант Фрейнда (CFA) и неполный адъювант Фрейнда (IFA)

приобретали у фирмы Difco. Бычий коллаген типа II (CII), липополисахарид (LPS) и Enbrel® (этанерцепт) приобретали у фирмы Chondrex (L'Isle d'Abeau, France); фирмы Sigma (P4252, L'Isle d'Abeau, France), фирмы Wyeth (шприц для инъекций 25 мг, France), соответственно. Все остальные использовавшиеся реагенты имели квалификацию "химически чистые", а все растворители имели квалификацию "чистые для анализа".

4.2.2. Животные

[0650] Мышей линии DBA1/J (самцов в возрасте 7-8 недель) получали от фирмы Charles River Laboratories (Écullly, France). Мышей содержали при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживали на уровне 22°C, и обеспечивали доступ к корму и воде без ограничения.

4.2.3. Коллаген-индуцированный артрит (CIA)

[0651] За один день до проведения эксперимента, готовили раствор CII (2 мг/мл) с 0,05 М AcOH и хранили его при 4°C. Непосредственно перед иммунизацией, равные объемы адъюванта (IFA) и CII смешивали с помощью гомогенизатора в предварительно охлажденной стеклянной колбе на бане с ледяной водой. В случае, если эмульсия не образуется, может потребоваться дополнительное количества адъюванта и более длительная гомогенизация. Каждой мыши на 1-й день вводили внутрикожно в основание хвоста 0,2 мл эмульсии, вторую внутрикожную бустер-инъекцию (раствор CII 2 мг/мл в 0,1 мл CFA в физиологическом растворе) проводили на 9-й день. Этот метод иммунизации был модифицирован по сравнению с опубликованными методами (Jou et al. 2005; Sims et al. 2004).

4.2.4. Дизайн исследования

[0652] На модели CIA на мышах исследовали терапевтические эффекты соединений. Мышей случайным образом подразделяли на равные группы, и каждая группа содержала по 10 мышей. Всех мышей иммунизировали в 1-й день и повторно иммунизировали на 21-й день. Группе отрицательного контроля вводили плацебо (МС 0,5%), а группе положительного контроля вводили Enbrel® (10 мг/кг, 3 раза в неделю, подкожно). Представляющее интерес соединение обычно испытывали при 3 пероральных дозах. На 32-й день проводили рандомизацию между группами на основании клинической оценки в баллах, и проводили терапевтическое лечение животных в соответствии с их группой до 47-го дня. Массу тела и клиническую оценку регистрировали, по меньшей мере, два раза в неделю.

4.2.5. Клиническая оценка артрита

[0653] Артрит оценивают по методике Khachigian 2006, Lin et al 2007 и Nishida et al. 2004 (Khachigian 2006; Lin et al. 2007; Nishida et al. 2004). Опухание каждой из четырех лап оценивают по бальной шкале артрита следующим образом: 0 - отсутствие симптомов; 1 - легкое, но четко выраженное покраснение и отек одного типа сустава, такого как лодыжка или запястье, или явное покраснение и припухлость, ограниченные отдельными пальцами, независимо от количества пораженных пальцев; 2 - умеренное покраснение и припухлость двух и более типов суставов; 3 - сильное покраснение и припухлость всей

лапы, включая пальцы; 4 - максимально воспаленная конечность с поражением нескольких суставов (максимальная совокупная клиническая оценка артрита для одного животного составляет 16 баллов) (Nishida et al. 2004).

4.2.5.1. Изменение массы тела (%) после начала артрита

[0654] С клинической точки зрения, с артритом связана потеря массы тела (Argilés & López-Soriano 1998; Rall & Roubenoff 2004; Shelton et al. 2005; Walsmith et al. 2004). Следовательно, изменения массы тела после начала артрита можно использовать в качестве неспецифической конечной точки для оценки воздействия терапевтических средств в модели на мышах. Изменение массы тела (%) после начала артрита рассчитывали следующим образом:

$$\text{Мышь: } \frac{\text{Масса тела (неделя 6)} - \text{Масса тела (неделя 5)}}{\text{Масса тела (неделя 5)}} \times 100\%$$

4.2.5.2. Рентгенологическое исследование

[0655] Были сделаны рентгеновские снимки задних лап каждого животного в отдельности. Каждой фотографии был присвоен случайным слепым методом идентификационный номер, и степень эрозии кости оценивали в баллах два независимых эксперта с помощью системы радиологической оценки Ларсена следующим образом: 0 - нормальное состояние с неповрежденными очертаниями костей и нормальной суставной щелью; 1 - легкая патология одной или двух внешних плюсневых костей, демонстрирующая легкую степень эрозии кости; 2 - четко выраженная ранняя патология любых трех-пяти наружных плюсневых костей, демонстрирующая эрозию кости; 3 - средняя деструктивная патология всех внешних плюсневых костей, а также одной или двух внутренних плюсневых костей, демонстрирующая четко выраженные костные эрозии; 4 - тяжелая деструктивная патология, при которой все плюсневые кости демонстрируют определенную эрозию кости и, по меньшей мере, один из внутренних плюсневых суставов полностью разрушен, оставляя частично сохраненные очертания костных суставов; 5 - калечащая патология без костных очертаний. Эта система оценки в баллах является модификацией системы, описанной Salvemini et al., 2001; Bush et al., 2002; Sims et al., 2004; Jou et al., 2005 (Bush et al. 2002; Jou et al. 2005; Salvemini et al. 2001; Sims et al. 2004).

4.2.5.3. Фармакокинетика в равновесном состоянии

[0656] На 7-й день, собирали образцы крови в ретроорбитальном синусе мышей с гепарином лития в качестве антикоагулянта в следующие моменты времени: перед дозированием, через 1, 3 и 6 часов. Образцы цельной крови центрифугировали, и полученные образцы плазмы хранили при -20°C до проведения анализа. Концентрации каждого испытуемого соединения в плазме определяли методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), при котором масс-спектрометр работал в режиме положительного электрораспыления.

4.2.6. Результаты

При проведении исследования в соответствии с этим протоколом, соединение Crpd

174, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 60 мг/кг, соединение Crd 261, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 30 мг/кг, и соединение Crd 219, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 3 мг/кг, демонстрировали статистически значимое снижение клинической оценки в баллах степени заболевания по сравнению с группой плацебо.

4.3. Модель на мышах подобной псориазу эпидермальной гиперплазии, индуцированной местным нанесением имиквимода, агониста TLR7/8.

4.3.1. Материалы

[0657] Крем Aldara[®], содержащий 5% имиквимода, приобретают у фирмы MEDA.

[0658] Очищенное антитело (C17,8) против мышинового IL 12/IL 23 p40 (Cat# 16 7123 85) приобретают у фирмы eBioscience (Frankfurt, Germany).

4.3.2. Животные

[0659] Мышей линии Balb/cJ (самок, масса тела 18-20 г) приобретают у фирмы Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживают на уровне $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, и обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.3.3. Дизайн исследования

[0660] Дизайн исследования основан на публикации Van der Fits L. et al. (van der Fits et al. 2009).

[0661] В первый день, у мышей под легким наркозом выбривают шерсть вокруг ушей.

[0662] Как на внутреннюю, так и на внешнюю поверхность каждого уха, в течение 4 дней подряд наносят 30 мг имеющегося в продаже содержащего имиквимод крема (крема Aldara[®] 5%), что соответствует суточной дозе 1,5 мг действующего соединения. Контрольные животные получали такое же количество вазелина.

[0663] В течение с 1 по 5 день мышам вводят перорально два раза в сутки испытуемое соединение в дозе 10 или 30 мг/кг в метилцеллюлозе 0,5%, затем наносят имиквимод (на 5-й день мышам вводят однократную дозу за 2 часа до умерщвления).

[0664] В положительной контрольной группе, животным вводили две интраперитонеальные инъекции антитела против мышинового IL-12/IL-23 p40 в дозе 10 мг/кг в 1-й день и накануне за 3 дня до 1-го дня.

4.3.4. Оценка заболевания

[0665] Ежедневно измеряют толщину обеих ушей толщиномером (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547 321). Массу тела оценивают в начале эксперимента и при умерщвлении. На 5 день, через 2 часа после последнего дозирования, мышей умерщвляют. Отрезают ушные раковины, исключая хрящи. Ушные раковины взвешивают и затем погружают во флакон, содержащий 1 мл раствора RNeasy[®], для оценки экспрессии гена.

[0666] Результаты представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\pm$ SEM), и проводят статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета в

сравнении с группой, в которой наносят среду, используемую для приготовления препарата имиквимода.

4.3.5. Анализ экспрессии генов

[0667] Уши удаляют из раствора RNeasy[®] и после разрушения керамическими шариками диаметром 1,4 мм в устройстве Precellys[®] помещают в раствор Trizol[®]. Затем очищают тотальную РНК с помощью набора NucleoSpin[®] RNA. Готовят кДНК, и проводят количественную ПЦР с ген-специфическими праймерами от фирмы Qiagen с использованием технологии SYBR Green в системе ПЦР в реальном времени ViiA7 (Applied Biosystems). Рассчитывают уровни экспрессии каждого гена относительно уровня экспрессии конститутивного гена циклофилина А. Данные представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\pm$ SEM) относительного количества. Используемый статистический тест представляет собой однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Даннета в сравнении с группой, в которой наносят среду, используемую для приготовления препарата имиквимода.

4.4. Модель на мышах подобной псориазу эпидермальной гиперплазии, индуцированной путем интрадермальных инъекций IL-23

4.4.1. Материалы

[0668] Мышиный не содержащий носителя рекомбинантный IL-23 (Cat# 14-8231) поставлен фирмой e-Bioscience (Frankfurt, Germany).

4.4.2. Животные

[0669] Мышей линии Balb/cJ (самок, масса тела 18-20 г) приобретали у фирмы Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержали при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживают на уровне 22°C, и обеспечивали доступ к корму и воде без ограничения.

4.4.3. Дизайн исследования

[0670] Дизайн исследования основан на публикации Rizzo HL. et al. (Rizzo et al. 2011).

В первый день (D1), у мышей выбривали шерсть вокруг двух ушей. В течение 4 дней подряд (с D1 по D4) мышам вводили ежедневно интрадермальную дозу мышинового рекомбинантного IL 23 (1 мкг/20 мкл в PBS/0,1% BSA) в правую ушную раковину и 20 мкл PBS/0,1% BSA в левую ушную раковину под анестезией.

[0671] В течение от D1 по D5, мышам вводили испытуемое соединение или плацебо за 1 час до инъекции IL-23.

4.4.4. Оценка заболевания

[0672] Ежедневно измеряли толщину обеих ушей с помощью автоматического штангенциркуля. Массу тела оценивали в начале исследования и при умерщвлении. На пятый день, через 2 часа после последнего дозирования, мышей умерщвляли. Отрезали ушные раковины за исключением хряща. Ушные раковины помещали во флакон, содержащий 1 мл раствора RNeasy[®].

[0673] На день D4, также собирали образцы крови из ретроорбитального синуса мышей для определения фармакокинетического (ПК) профиля непосредственно перед дозированием (T0) и через 1 час, 3 часа, 6 часов после дозирования.

[0674] Группа состояла из 8 мышей. Результаты представляли в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\pm$ SEM), и проводили статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета в сравнении с группой, в которой вводили среду, используемую для приготовления раствора IL-23.

4.4.5. Анализ экспрессии генов

[0675] Половину ушей удаляли из раствора RNeasy[®] и помещали в раствор Trizol[®] после разрушения керамическими шариками диаметром 1,4 мм в устройстве Precellys[®]. Затем очищали тотальную РНК с помощью набора NucleoSpin[®] RNA. Готовили кДНК, и проводили количественную ПЦР с ген-специфическими праймерами от фирмы Qiagen с использованием технологии SYBR Green в системе ПЦР в реальном времени ViiA7 (Applied Biosystems). Рассчитывали уровни экспрессии каждого гена относительно уровня экспрессии конститутивного гена циклофилина А. Данные представляли в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\pm$ SEM) относительного количества. Используемый статистический тест представлял собой однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным тестом Даннета в сравнении с группой, в которой вводили среду, используемую для приготовления раствора IL-23.

4.4.6. Результаты

[0676] При проведении исследования в соответствии с этим протоколом, соединение Crd 174, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 3 мг/кг, соединение Crd 19, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 10 мг/кг, и соединение Crd 117, вводимое перорально два раза в сутки в дозе 30 мг/кг, демонстрировали статистически значимое снижение толщины уха по сравнению с группой, в которой вводили среду, используемую для приготовления раствора IL-23.

4.5. Модель на мышах системной красной волчанки, индуцированной путем кожных аппликаций имиквимода

4.5.1. Материалы

[0677] Крем Aldara[®], содержащий 5% имиквимода, приобретают у фирмы MEDA.

[0678] Наборы мышинных антител против двухцепочечной ДНК для проведения ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) приобретают у фирмы Alpha Diagnostic International (Cat# 5120). Наборы для проведения ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) мышинного мочевого альбумина приобретают у фирмы Abcam (Cat# ab108792). Наборы для проведения анализа креатинина в моче приобретают у фирмы Abnova (Cat# KA4344).

4.5.2. Животные

[0679] Мышей линии BALB/cJ (самок, масса тела 18-20 г) приобретают у фирмы Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле

день/ночь. Температуру поддерживают на уровне $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$, и обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.5.3. Дизайн исследования

[0680] Дизайн исследования основан на публикации Yokogawa M. et al. (Yokogawa et al. 2014).

[0681] В первый день (D1), у мышей выбривают шерсть вокруг правых ушей.

[0682] Мышам наносят 1,25 мг имиквимода 3 раза в неделю на кожу правой ушной раковины в течение 12 последовательных недель (от D1 до D86). Контрольной группе наносят аналогичное количество вазелина.

[0683] От D1 до D86, мышам вводят испытуемое соединение (30 мг/кг, перорально, один раз в сутки в 0,5% метилцеллюлозы) или среду (10 мл/кг).

4.5.4. Оценка заболевания

[0684] Измеряют толщину ушей один раз в неделю автоматическим измерительным прибором (Mitutoyo, Absolute Digimatic, 547-321).

[0685] Массу тела оценивают в начале эксперимента и один раз в неделю вплоть до момента умерщвления. При аутопсии, также измеряют массу селезенки. Мышей умерщвляют через 2 часа после последнего дозирования.

[0686] В различные моменты времени (например, в дни D28, D56 и D84), мышей индивидуально помещают в метаболическую клетку для проведения анализа мочи и оценки протеинурии (отношения альбумина к креатинину).

[0687] Собирают в различные моменты времени образцы сыворотки крови (например, в день D28, D56 и D86) для оценки уровней IgG против двухцепочечной ДНК.

[0688] В день D13, также собирают образцы крови из ретроорбитального синуса для получения фармакокинетического (PK) профиля непосредственно перед дозированием (T0) и через 1 час, 3 часа и 6 часов после дозирования.

[0689] Группы состоят из 8-19 мышей. Результаты представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($\pm$ SEM), и проводят статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета в сравнении с группами, в которых наносят среду, используемую для приготовления препарата имиквимода.

4.5.5. Количественное определение уровней соединения в плазме

[0690] Определяют концентрации в плазме каждого испытуемого соединения методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), при котором масс-спектрометр работает в режиме положительного электрораспыления.

4.5.5.1. Гистопатология

[0691] В каждом клубочке, оценивают по шкале баллов от 0 до 2 и затем суммируют 4 различных показателя, включая мезангиопролиферацию, эндокапиллярную пролиферацию, расширение мезангиального матрикса и сегментарный склероз. Для каждой почки проводят оценку приблизительно 50 клубочков и затем результаты оценок усредняют, получая одну оценку поражения клубочков (Yokogawa et al. 2014). Данные

представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и статистический анализ проводят с использованием теста Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным тестом Данна в сравнении с группой, в которой наносят среду, используемую для приготовления препарата имиквимода.

4.5.5.2. Подсчет клеток

[0692] Для каждого типа клеток проводят иммуногистохимический анализ с использованием анализа изображений (программное обеспечение CaloPix, TRIBVN Healthcare) на всем срезе ткани при 20-кратном увеличении. Данные представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и статистический анализ проводят с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Даннета в сравнении с группой, в которой наносят среду, используемую для приготовления препарата имиквимода.

4.5.5.3. Анализ экспрессии генов

[0693] При умерщвлении, вторую часть левых почек помещают в пробирки, содержащие керамические шарики диаметром 1,4 мм, и разрушают в 1% буфере для лизиса DTT RLT (Qiagen, Cat# 79216) с помощью гомогенизатора Bertin Instruments Precellys[®]. Затем очищают тотальную РНК с помощью QIAcube, используя набор RNeasy[®] 96 QIAcube[®] HT (Qiagen, Cat# 74171). Приготавливают кДНК и проводят количественную ПЦР с ген-специфическими праймерами фирмы Qiagen с использованием технологии SYBR Green в системе ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems). Рассчитывают уровни экспрессии каждого анализируемого гена (GOI=CD3, CD68, CD20, OAS1, Mx1, IFIT1, CXCL11 и Usp18) относительно уровней экспрессии конститутивных генов циклофилина, GAPDH и β -актина.

[0694] При умерщвлении, одну треть селезенки помещают в пробирки, содержащие керамические шарики диаметром 1,4 мм, и разрушают в Trizol[®] с помощью гомогенизатора Bertin Instruments Precellys[®]. Тотальную РНК экстрагируют с использованием процесса фенол/хлороформ и затем очищают с помощью QIAcube с использованием набора RNeasy[®] 96 QIAcube[®] HT (Qiagen, Cat# 74171). Приготавливают кДНК и проводят количественную ПЦР с ген-специфическими праймерами фирмы Qiagen с использованием технологии SYBR Green в системе ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems). Рассчитывают уровни экспрессии каждого анализируемого гена относительно уровней экспрессии конститутивных генов циклофилина, GAPDH и β -актина.

4.6. Модель системной красной волчанки на мышах линии NZB/WF1/J

[0695] Целью этого исследования является оценка активности испытуемых соединений по изобретению при лечении системной красной волчанки (SLE). Модель NZB/W F1 является первой описанной мышью моделью для волчаночного нефрита, которая состоит из F1 гибрида черных новозеландских (New Zealand Black) мышей и белых новозеландских (New Zealand White) мышей (NZB/W). У этих мышей может развиваться лимфаденопатия, спленомегалия и повышенные уровни антинуклеарных

аутоиммунных антител (ANA) в сыворотке крови. В частности, у них развивается поражение почек, которые являются в значительной степени схожими с патологией, описанной при волчанке у человека (Tejon et al. 2019; Zampeli et al. 2017).

4.6.1. Материалы

[0696] Испытуемые соединения хранят в виде сухих веществ в темноте и еженедельно приготавливают их в виде суспензий, используя магнитное перемешивание в среде (5% водном растворе метилцеллюлозы). Полученную суспензию хранят при магнитном перемешивании в защищенном от света месте.

[0697] Дексаметазон (DEX; VetOne, Cat# 501012) приготавливают в 1% растворе карбоксиметилцеллюлозы для перорального введения в дозе 10 мл/кг.

4.6.2. Животные

[0698] Мышей линии NZBW/F1/J (самок в возрасте 20 недель) и мышей линии NZW (самок в возрасте 8 недель) приобретают у фирмы Jackson laboratory (USA). На момент проведения первого лечения, возраст мышей составляет 28 недель.

4.6.3. Дизайн исследования

[0699] В момент времени, когда возраст мышей составляет 27 недель (день исследования 0), мышей с развивающимся заболеванием распределяют случайным образом в каждую группу по массе их тела.

[0700] Лечение начинают после случайного распределения по группам, когда возраст животных достигает 28 недель, и продолжают до того момента, когда животных умерщвляют в возрасте 39 недель.

[0701] Проводят ежедневное наблюдение за животными на предмет наличия значимых клинических признаков, частоты заболеваний и смертности.

[0702] Активность испытуемых соединений по изобретению оценивают по массе тела, уровням протеинурии, массе тканей при аутопсии (почек, селезенки и лимфоузлов); уровням антител (Ab) против dsDNA, Igs, цитокинов/хемокинов и экспрессии генов; и по результатам гистопатологического и иммуногистохимического исследований.

[0703] Исследование проводят в следующих группах (15 мышей/группа):

Группа (n=15)	Лечение	Уровень дозы (мг/кг)	Способ дозиров ания	Схема дозирова ния	Объем дозы (мл/кг) ³	Концентрац ия дозы (мг/мл)
1	Контроль с плацебо без проведения лечения	N/A	Перорал ьно	Два раза в сутки [*]	5	N/A

2	Контроль с плацебо при проведении лечения	N/A	Перорально	Два раза в сутки*	5	N/A
3	Положительный контроль с DEX	1	Перорально	Один раз в сутки*	10	0,1
4	Испытуемое соединение	10	Перорально	Два раза в сутки*	5	2,0

*Дозирование два раза в сутки проводят приблизительно с интервалами 10-12 часов, дозирование один раз в сутки проводят приблизительно с интервалами 24 часа

Дозы испытуемого соединения, которые должны быть введены, рассчитывают ежедневно в мг/кг с учетом последнего определения массы тела животного.

4.6.4. Конечные точки

[0704] Оценку в баллах протеинурии проводят для всех животных один раз в неделю, начиная с 28-й по 39-ю неделю, на основе анализа свежих образцов мочи с использованием колориметрических тест-полосок Albustix®. (Siemens, Cat# 2872A).

[0705] Результирующую оценку получают путем сопоставления цвета тест-полоски с кодом цветовой шкалы в течение 1-2 минут после анализа, что дает следующие конечные точки:

0=отсутствует

1=1-30 мг/дл

2=31-99 мг/дл

3=100-299 мг/дл

4=300-1999 мг/дл

5=> 2000 мг/дл

[0706] Массу тела регистрируют один раз в неделю для всех животных от 28-й по 39-ую неделю.

[0707] Кровь собирают под анестезией на 27-ую, 33-ию и 38-ую неделю у всех животных для анализа на dsDNA Ab и Igs.

[0708] Кровь собирают для анализа фармакокинетики (PK) в группе животных, подвергаемых лечению испытуемым соединением, на 29-ую неделю в следующие моменты времени: перед дозированием и через 0,25 часа, 1 час, 3 часа и 6 часов после дозирования.

[0709] При умерщвлении, взвешивают селезенку, почки и лимфатические узлы и хранят их для анализа уровней антител (Ab) против dsDNA, Igs, цитокинов/хемокинов и экспрессии генов, и для проведения гистопатологического и иммуногистохимического исследований.

4.6.5. Статистический анализ

[0710] На основе исходных данных для индивидуальных животных, определяют средние значения для каждой группы и рассчитывают процент изменения по сравнению с контрольными группами заболевших животных. Подвергнутые лечению группы сравнивают с контрольными группами заболевших животных с использованием однофакторного дисперсионного анализа (1-way ANOVA) с апостериорным анализом Даннета для измеренных (параметрических) данных или с использованием теста Краскела-Уоллиса с апостериорным анализом Данна для оцененных по бальной системе (непараметрических) данных.

[0711] Данные представляют в виде 1) для всех животных, включая тех животных, которые умерли в промежуточные моменты времени, и в виде 2) только для тех животных, которые выжили до момента завершения исследования (для выживших животных). Статистический анализ проводят с помощью программы Prism 6,0d (GraphPad).

[0712] Устанавливают уровень значимости для всех тестов $p < 0,05$, и значения p округляют до третьего десятичного знака. Процент ингибирования рассчитывается по следующей формуле:

$$\text{процент изменения} = \frac{\text{среднее [лечение]} - \text{среднее[контроль]}}{0 - \text{среднее [контроль]}} * 100$$

4.7. Мышиная модель псориатического артрита, индуцированного сверхэкспрессией IL-23

4.7.1. Материалы

[0713] Вектор эписомальной экспрессии мышинового IL-23 (EEV) приобретали у фирмы System Biosciences (Cat# EEV651A-1). Наборы для анализа мышинового IL-23 Quantikine ELISA приобретали у фирмы R&D Systems (Cat# M2300). ProSense[®] 680 и OsteoSense[®] 750EX были поставлены фирмой PerkinElmer (Cat# NEV10003 и NEV10053EX). RNAlater[®] приобретали у фирмы Ambion (Cat# AM7021). Imalgene[®] 1000 (Merial) и Rompun[®] 2% (Bayer) были поставлены фирмой Centravet (Cat# IMA004-6827812 и ROM001-6835444).

4.7.2. Животные

[0714] Мышей линии B10.RIII (самцов в возрасте 8 недель) приобретали у фирмы Charles River (Écully, France). Мышей содержали при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживали на уровне $22 \pm 2^\circ\text{C}$, и обеспечивали доступ к корму и воде без ограничения.

4.7.3. Дизайн исследования

[0715] Дизайн исследования основан на публикации Sherlock JP. et al. (Sherlock et al. 2012).

[0716] В первый день (D1), мышам вводили гидродинамически в хвостовую вену раствор Рингера или IL-23 EEV в растворе Рингера.

[0717] Со дня D5, два раза в неделю оценивали в баллах у мышей клинические симптомы вплоть до окончания эксперимента.

[0718] На день D5, собирали кровь путем прокола поднижнечелюстной вены для оценки концентрации IL-23 в сыворотке крови.

[0719] На день D9, мышам из всех групп вводили зонд ProSense® 680 (0,8 нмоль/10 г, интраперитонеально). На день D10, мышей анестезировали. Затем измеряли инфильтрацию гранулоцитов, используя in vivo молекулярную визуализацию (систему визуализации Bruker In-Vivo Xtreme).

[0720] На день D11, проводили рандомизацию в соответствии с данными молекулярной визуализации ProSense® 680 и оценки в баллах.

[0721] Со дня D12, мышам вводили испытуемое соединение или плацебо.

[0722] На день D19, собирали образцы крови в моменты времени T 0, T 1 час, T 3 часа и T 6 часов после последнего дозирования. Отделяли плазму и хранили при 20°C до момента проведения биоанализа.

[0723] На день D36, мышей из всех групп умерщвляли через 2 часа после последнего введения соединения.

[0724] Собирали цельную кровь в пробирку для сыворотки крови и перемешивали путем осторожного переворачивания 8-10 раз. После свертывания крови, образцы крови центрифугировали 10 минут при $1800 \times g$. После центрифугирования, сыворотку хранили при -80°C.

4.7.4. Оценка заболевания

[0725] Массу тела оценивали в момент начала проведения исследования, затем два раза в неделю и при умерщвлении.

[0726] Два раза в неделю оценивали в баллах клинические признаки воспаления: 0 - для здоровой лапы; 1 - в случае опухания одного пальца; 2 - в случае опухания двух или более пальцев; 3 - в случае опухания всей лапы. Суммировали оценки в баллах для всех конечностей с получением общей оценки.

[0727] На день D32, мышам из всех групп вводили зонд ProSense® 680 (0,8 нмоль/10 г, интраперитонеально) и зонд OsteoSense® 750EX (0,8 нмоль/10 г, интраперитонеально). На день D33, мышей анестезировали и измеряли инфильтрацию гранулоцитов и ремоделирование кости, используя in vivo молекулярную визуализацию (система визуализации Bruker In-Vivo Xtreme).

[0728] Каждая группа состояла из 10 мышей. Данные представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и статистический анализ проводят с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным тестом Даннета в сравнении с группой, в которой вводили плацебо при

проведении лечения, в случае данных для оценки в баллах и анализа изображений, и в сравнении с группой, в которой имитировали лечение путем введения плацебо, в случае данных по массе тела.

4.7.5. Результаты

[0729] При проведении исследования в соответствии с этим протоколом, соединение Crd 19, вводимое при 10 мг/кг перорально два раза в сутки, соединение Crd 219, вводимое при 3 мг/кг перорально два раза в сутки, и соединение Crd 174, вводимое при 30 мг/кг перорально два раза в сутки, демонстрировали статистически значимое уменьшение количества баллов при клинической оценки в сравнении с группой, в которой вводили плацебо.

4.8. Мышиная модель индуцированного специфичными антителами коллагена, вызывающего артрит (CAIA)

4.8.1. Материалы

[0730] Коктейль из антител ArthritoMabTM для индуцирования артрита и липополисахарид (LPS) из *Escherichia coli* серотипа O55: B5 приобретают у фирмы MD Biosciences (Oakdale, MN, USA, Cat# CIA-MAB-50); PBS 1X (GIBCO, Cat# 140190-086) поставляет фирма ThermoFisher Scientific, Enbrel® (этанерцепт) приобретают у фирмы Chondrex (L'Isle d'Abeau, France, Cat# 3771910).

4.8.2. Животные

[0731] Самок мышей линии BALB/c в возрасте от пяти до семи недель приобретают у фирмы Janvier Labs ((Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживают при 22°C, обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.8.3. Дизайн исследования

[0732] Терапевтические эффекты соединений по изобретению исследуют на мышях модели CAIA (MD Biosciences 2008; Nandakumar et al. 2003). В день 1 (D1), мышей случайным образом подразделяют на равные группы по 10 мышей. Всех мышей, включая группу плацебо, за исключением группы, в которой не проводится лечение, иммунизируют коктейлем ArthritoMabTM (100 мг/кг, внутривенно, 200 мкл/мышь) и начинают проведение лечения путем введения соединения или плацебо. Проводят оценку массы тела и оценку течения заболевания в баллах для каждой мыши каждый день, кроме выходных дней, до конца исследования. В день D4, всем мышам, за исключением группы, не получавшей лечения, вводят стимул LPS (2,5 мг/кг, интраперитонеально). В день D11, всех мышей умерщвляют, и собирают кровь в пробирку для сыворотки. После центрифугирования, сыворотку собирают и замораживают при -80°C для использования в дальнейшем для анализа (например, анализа уровней цитокинов, экспрессии генов, уровней соединений). Для проведения гистологических анализов, правую и левую задние лапы по отдельности собирают во флаконы (минимум 25 мл), заполненные 4% забуференным формальдегидом, для хранения до момента проведения анализа в течение минимально от 24 часов до максимально 4 дней при комнатной температуре.

4.8.4. Клиническая оценка артрита

[0733] Артрит оценивают методом, описанным Khachigian 2006; Lin et al 2007 и Nishida et al. 2004 (Khachigian 2006; Lin et al. 2007; Nishida et al. 2004). Опухание каждой из четырех лап оценивают по артритному показателю следующим образом:

Баллы	Определение
0	отсутствие симптомов
1	легкое, но четко выраженное покраснение и опухание одного типа сустава, такого как лодыжка или запястье, или выраженное покраснение и опухание, ограниченные отдельными пальцами, независимо от количества пораженных пальцев
2	умеренное покраснение и опухание двух и более типов суставов
3	сильное покраснение и опухание всей лапы, включая пальцы
4	максимально воспаленная конечность с поражением нескольких суставов

[0734] Окончательная клиническая оценка представляет собой совокупную оценку для четырех лап (максимальная совокупная оценка клинического артрита составляет 16 баллов на животное) (Nishida et al. 2004). Для каждой группы строят кривую совокупной клинической оценки в баллах, и рассчитывают площадь под кривой. Результаты выражают в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и проводят статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Даннета в сравнении с группами, в которых вводили плацебо.

4.9. Мышиная терапевтическая модель атопического дерматита, индуцированного путем местного нанесения MC903

4.9.1. Материалы

[0735] Раствор 0,5% метилцеллюлозы (Cat# AX021233) приобретают у фирмы VWR. MC903 (кальципотриол, Cat# 2700/50) поставляет фирма Tocris Bioscience (Bristol, UK). ProSense[®] 680 (Cat# NEV10003) приобретают у фирмы PerkinElmer (Massachusetts, USA). RNeasy[®] (Cat# AM7021) поставляет фирма Ambion (California, USA).

4.9.2. Животные

[0736] Мышей линии BALB/cN (самок, масса тела 18-20 г) или мышей линии CD1/Swiss (самок, масса тела 24-26 г) приобретают у фирмы Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживают при $22 \pm 2^\circ\text{C}$, обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.9.3. Дизайн исследования

[0737] Дизайн исследования основан на публикации Li M. et al. (Li et al. 2006). В первый день (D1), мышей подвергают анестезии и выбривают шерсть вокруг двух ушей. Начиная со дня D1, на каждое ухо мышей каждый день местно наносят 20 мкл EtOH или 2 нмоль MC903 (в 20 мкл EtOH) вплоть до дня D9, D11 или D15 (кроме выходных дней).

[0738] Начиная с дня D5, мышам вводят испытуемое соединение (15 или 30 мг/кг, перорально два раза в день в 0,5% растворе метилцеллюлозы) или дексаметазон (5 мг/кг, перорально один раз в день в 0,5% растворе метилцеллюлозы) или плацебо вплоть до дня D10, D12 или D16.

4.9.4. Количественное определение уровней соединения в плазме

[0739] Концентрации каждого испытуемого соединения в плазме определяют методом жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (LC-MS/MS), в котором масс-спектрометр работает в режиме положительного или отрицательного электрораспыления.

4.9.5. Определение фармакокинетических параметров

[0740] Фармакокинетические параметры рассчитывают с использованием программного обеспечения Phoenix[®] WinNonlin[®] (Pharsight[®], USA).

4.9.6. Оценка заболевания

[0741] Измеряют толщину каждого уха непосредственно перед первым нанесением MC903 (начальный уровень) три раза в неделю и при умерщвлении, используя толщиномер (Mitutoyo, Absolute Digimatic, Cat# 547 321).

[0742] Оценивают массу тела непосредственно перед первым нанесением EtOH (начальный уровень) три раза в неделю и при умерщвлении.

[0743] На день D8, D10 или D11, мышам во всех группах вводят зонд ProSense[®] 680 (0,8 нмоль/10 г, интраперитонеально). На следующий день (D9, D11 или D12), мышей анестезируют. Затем измеряют инфильтрацию гранулоцитов, используя in vivo молекулярную визуализацию (система визуализации Bruker In-Vivo Xtreme, длина волны возбуждения: 630 нм, длина волны излучения: 700 нм, время экспозиции: 5 секунд).

[0744] На день D10, D12 или D16, через 2 часа после последнего дозирования, мышей умерщвляют, собирают цельную кровь в пробирки с нанесенным слоем EDTA, и замораживают плазму для последующих измерений (включающих циркуляцию соединения).

[0745] Собирают ушные раковины. Одно ухо продольно разрезают на 2 половины. Одну половину фиксируют в 3,7% формальдегидном буфере для гистологии, другую половину погружают в RNAlater[®] для оценки экспрессии генов.

[0746] Каждая группа состоит из 8 мышей. Результаты представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и проводят статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Даннета при сравнении с группами, в которых вводят плацебо (мыши, которым наносят MC903 и вводят плацебо), в случае данных для толщины и массы уха, и/или при сравнении с группой, в которой вводят плацебо (мыши, которым наносят EtOH и вводят плацебо), в случае данных для массы тела.

4.9.7. Гистология

[0747] После умерщвления, собирают половинки ушей и фиксируют их в 3,7% формальдегиде перед заливкой в парафин. Срезы толщиной 4 мкм подвергают

окрашиванию иммуногистохимическим методом с помощью антитела против CD3. Измеряют площадь иммуноокрашенных клеток из целого среза для каждой мыши с помощью анализа изображений (программное обеспечение CaloPix software, TRIBVN Healthcare, France). Данные представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и проводят статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Даннета при сравнении с группой мышей, которым наносят MC903 и вводят плацебо.

4.9.8. Анализ экспрессии генов

[0748] Уши удаляют из раствора RNeasy[®] и помещают в Trizol[®] после разрушения керамическими шариками диаметром 1,4 мм в гомогенизаторе Bertin Instruments Precellys[®]. Экстрагируют тотальную РНК с использованием протокола фенол/хлороформ и очищают с помощью QIAcube, используя набор RNeasy[®] 96 QIAcube[®] НТ (Qiagen, Cat # 74171). Готовят кДНК, и проводят количественную ПЦР с ген-специфическими праймерами фирмы Qiagen с использованием технологии SYBR Green в системе ПЦР в реальном времени ViiA 7 (Applied Biosystems). Рассчитывают уровни экспрессии каждого представляющего интерес гена (GOI=IL4, IL5, IL13, TSLP, IL33, ST2, IL25, IL31, IFN γ , IL6, IL10, LCN2, S100A8 и S100A9) относительно уровней экспрессии конститутивного гена (HPRT, GAPDH и β -актина).

Все данные, полученные методом количественной ПЦР, представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, нормализованного относительно количества (NRQ), рассчитанного в соответствии со следующими стадиями:

1 - Рассчитывают среднее геометрическое NRQ для каждой группы животных

$$NRQ_{\text{образец}} = \frac{2^{-Cq_{GOI}}}{\text{Среднее геометрическое}(2^{-Cq_{HPRT}}, 2^{-Cq_{GAPDH}}, 2^{-Cq_{\beta-actin}})}$$

$$NRQ_{\text{образец}} = \frac{2^{-Cq_{GOI}}}{\text{Среднее геометрическое}(2^{-Cq_{HPRT}}, 2^{-Cq_{GAPDH}}, 2^{-Cq_{\beta-actin}})}$$

2 - Рассчитывают NRQ-нормализованное по сравнению с группой, в которой наносят MC903 и вводят плацебо,

$$NRQ_{\text{нормализованное}} = \frac{NRQ_{\text{образец}}}{\text{Среднее геометрическое (NRQ}_{\text{образцы группы MC903 и плацебо}})}$$

[0749] Используемый статистический тест представляет собой дисперсионный анализ с апостериорным тестом Даннета при сравнении с группой, в которой наносят EtOH и вводят плацебо, и/или с группой, в которой наносят MC903 и вводят плацебо.

4.10. LPS-индуцированный эндотоксический шок у мышей

[0750] Инъекция липополисахарида (LPS) индуцирует быстрое высвобождение в периферию растворимого фактора некроза опухолей (TNF α). Эту модель используют для оценки перспективных блокаторов высвобождения TNF α in vivo.

4.10.1. Материалы

[0751] Липополисахарид (LPS) из Escherichia Coli серотипа O111:B4 приобретают у фирмы Sigma Aldrich (Cat# L2630).

4.10.2. Животные

[0752] Мышей линии BALB/cAnNCrl (самок, масса тела 18-20 г) поставляет фирма Charles River (Calco, Italy). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживали при $22 \pm 2^\circ\text{C}$, обеспечивали доступ к корму и воде без ограничения.

4.10.3. Дизайн исследования

[0753] Мышам однократно перорально (p.o.) или подкожно (sc) вводят дозу испытуемого соединения, приготовленного в соответствующей среде.

[0754] При Tmax соединения, мышам вводят интраперитонеально 100 мкг LPS (в H₂O). В исследовании принимает участие контрольная группа, в которой вводят плацебо (среду) без стимуляции LPS.

[0755] Мышей умерщвляют через 90 минут после стимуляции LPS, и собирают кровь в гепаринизированные пробирки. Получают плазму путем центрифугирования в течение 15 минут при $2000 \times g$ и при $+4^\circ\text{C}$, и замораживают при -80°C до проведения анализа цитокинов.

4.10.4. Оценка заболевания

[0756] В плазме количественно определяют TNF α и IL-10 с использованием наборов для анализа AlphaLISA, приобретенных у фирмы PerkinElmer (Massachusetts, USA), Cat# AL505C и AL502C, соответственно.

[0757] Статистический анализ проводят с использованием программного обеспечения Prism 5.03 (GraphPad).

[0758] Активными соединениями считают соединения, демонстрирующие статистически значимое снижение TNF α совместно или без статистически значимого индуцирования IL-10.

4.11. Модель (на мышах) с удаленным геном множественной лекарственной резистентности (MDRa1)

4.11.1. Принцип исследования

[0759] У мышей с дефицитом Abcb1a (MDRa1) развивается спонтанный колит, развитие которого может быть ускорено инфицированием с помощью *Helicobacter bilis*. Эту модель используют для оценки возможности использования соединения для лечения или предотвращения колита (Maxwell et al. 2015).

4.11.2. Материалы

[0760] Стерильный PBS (Gibco, Cat# 20012027) приобретают у фирмы ThermoFisher Scientific (Massachusetts, USA), агар для культивирования бруцелл Brucella Agar (Cat# 211086) поставляет фирма Becton Dickinson (New Jersey, USA), основу бульона для бруцелл Brucella Broth Base (Cat# B3051-500g) приобретают у фирмы Sigma Aldrich (Missouri, USA). Дефибрированную овечью кровь (Cat# SR0051) и кампиген (Cat# CN0025) поставляет фирма ThermoFisher Scientific (Massachusetts, USA). *H. bilis* ATCC 51360 поставляет фирма LGC Standards (Molsheim, France), и Combur testE (Cat# 11896857) приобретают у фирмы Roche Diagnostics (Basel, Switzerland).

4.11.3. Животные

[0761] Самок мышей линии MDR1a (FVB, 129P2-Abcb1atm1Bor N7) в возрасте от семи до девяти недель приобретают у фирмы Taconic (Rensselaer, NY, USA), и самок мышей линии FVB в возрасте от семи до девяти недель приобретают у фирмы Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Температуру поддерживают при 22°C, обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.11.4. Приготовление инокулята *H. bilis*

[0762] Замороженный флакон с *H. bilis* размораживают, помещают *H. bilis* в бульон Brucella Broth и инкубируют в скошенном агаре Brucella Agar, содержащем 5% дефибринированной овечьей крови, в условиях для микроаэрофилов при 37°C в течение 4-5 дней. В день D1, непосредственно перед введением, часть культуры *H. bilis* разбавляют в PBS для получения 10^7 КОЕ/мышь, а вторую часть помещают в свежий бульон Brucella Broth и инкубируют, как и ранее, в течение 7 дней. В день D8, непосредственно перед введением, культуру *H. bilis* разбавляют в PBS для получения 10^7 КОЕ/мышь.

4.11.5. Дизайн исследования

[0763] После периода акклиматизации в течение 10 дней, определяют индекс активности заболевания для каждой мыши MDR1a, чтобы сформировать среди групп однородные группы с точки зрения показателя DAI (индекса активности заболевания). Затем всем мышам (10 мышей в группе), за исключением группы плацебо ($n=10$), перорально вводят инокулят *H. bilis* (10^7 КОЕ/мышь), и начинают лечение в соответствии с протоколом в течение шести недель. Через семь дней после начала лечения, проводят повторное введение *H. bilis*. В течение всего периода лечения, определяют два раза в неделю индекс активности заболевания. Через шесть недель после начала лечения, мышей умерщвляют, собирают образцы крови, собирают полностью толстую кишку и промывают стерильным PBS. Собранные толстые кишки измеряют и взвешивают для определения соотношения массы и длины толстой кишки, и на образцах проводят гистологический анализ, анализ экспрессии генов, измерение уровня белка и/или FACs иммунофенотипический анализ. Результаты представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего, и выполняют статистический анализ с использованием однофакторного дисперсионного анализа с последующим апостериорным тестом Даннета при сравнении с группами плацебо.

4.11.6. Определение индекса активности заболевания (DAI)

[0764] В течение всего периода лечения проводят мониторинг показателя DAI для каждой мыши (суммы баллов по потере массы, консистенции кала и кровотечению из прямой кишки), и строят кривую прогрессирования показателя DAI.

DAI	Изменение массы	Консистенция кала	Кровотечение из прямой кишки*
0 баллов	Отсутствие потери	Хорошо сформированный кал	

	массы (относительно дня D1)		
1 балл	1-5%	Полумягкий кал	
2 балла	5-10%	Мягкий кал, который не прилипает к анальному отверстию	
3 балла	10-20%	Полужидкий кал, не прилипающий к анальному отверстию	
4 балла	> 20%	Жидкий кал, прилипающий к анальному отверстию	

*Небольшой кусочек кала помещают во флакон, содержащий 1 мл D-PBS, и гомогенизируют, наносят на тест-полоску (Combur TestE), появляется окрашивание тест-полоски в соответствии с степенью присутствия крови в стуле, дают оценку от 0 до 4 баллов в соответствии с интенсивностью окрашивания тест-полоски.

4.12. Мышиная модель индуцированного ионизирующим излучением фиброза

4.12.1. Общее описание исследования

[0765] Пневмонит и фиброз легких являются основными индуцированными ионизирующим излучением осложнениями после торакальной лучевой терапии, которая является одним из основных методов лечения рака легких и рака молочной железы, лимфом и кондиционирования гемопоэтических трансплантатов. Целью использования данной модели является оценка воздействия соединения по изобретению при фиброзе легких, индуцированном ионизирующим излучением у мышей (Favaudon et al. 2014), в частности, воздействия на функциональность легких (система flexiVent®) и маркер фиброза (коллаген типа I).

4.12.2. Животные

[0766] Самок мышей линии C57BL/6J в возрасте 7 недель (с массой тела 18-22 г) фирмы Charles River (Écully, France), номер партии S1672) содержат при 12-часовом цикле день/ночь при 22°C с доступом к корму и воде без ограничения.

4.12.3. Материалы

[0767] Испытуемые соединения перед использованием растворяют/суспендируют в соответствующей среде и хранят в защищенном от света месте при перемешивании при комнатной температуре.

[0768] Аликвоту препарата (~ 200 мкл) замораживают в день T0 (день приготовления), и все препараты проверяют (ежедневно) на предмет любых изменений их внешнего вида.

[0769] Величина вводимой дозы составляет 10 мл/кг, и эту величину адаптируют в соответствии со средней величиной массы тела (BW) в группе следующим образом: 200

мкл в случае, если средняя величина $BW < 22,5$ г, 250 мкл, в случае, если средняя величина $BW \geq 22,5$ г, 300 мкл, в случае, если средняя величина $BW > 27,5$ г.

4.12.4. In vivo методика эксперимента

[0770] В день 1 недели 1, животных подвергают облучению грудной клеткой в дозе 17 грей под анестезией изофлураном.

[0771] В начале 18-й недели после облучения (D1), животных случайным образом распределяют по 6 исследуемым группам (по 15 животных в группе): 1) симуляция (плацебо: 0,5% раствор метилцеллюлозы (MC)), 2) больные (плацебо: 0,5% раствор метилцеллюлозы (MC)), 3) положительный контроль (нинтеданиб в дозе 60 мг/кг в 0,1% NatrosolTM) и 4) 3 группы лечения испытуемым соединением (60 мг/кг в 0,5% растворе метилцеллюлозы (MC)), и животных в этих группах дозируют перорально два раза в сутки вплоть до дня D23 (неделя 21).

[0772] Массу тела регистрируется один раз в неделю, и на день D23 проводят измерение функции легких под анестезией с помощью системы flexiVent® (Devos et al., 2017) для всех групп (6 успешных измерений на группу) перед умерщвлением.

[0773] Легкие собирают и фиксируют в 4% растворе формальдегида в течение 24 часов перед заливкой в парафин. Проводят иммунное окрашивание срезов толщиной 4 мкм с помощью антитела против коллагена I (LSBio, 2401 Fourth Avenue Suite 900, Seattle WA 98121, USA, Cat# LS-343921). Срезы депарафинируют, и перед инкубацией проводят обработку в течение одного часа путем теплового демаскирования антигена с помощью первичного антитела. Проводят детекцию антитела против коллагена I и амплифицируют с помощью набора ImmPress (Vector Laboratories, 3, Accent Park, Bakewell Road, Orton Southgate, Peterborough, PE2 6XS, United Kingdom, Cat # MP-7401). Иммуноокрашенные срезы затем сканируют (Nanozoomer, Hamamatsu) перед количественной оценкой методом анализа изображений (программное обеспечение CaloPix, TRIBVN Healthcare). Данные представляют в виде процента площади коллагена I относительно площади легочной ткани.

[0774] Полученные значения для всех мышей из одной группы усредняют. Данные представляют в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего и сравнивают с помощью однофакторного дисперсионного анализа с использованием логарифмически преобразованных данных и апостериорного теста Даннета. Уровни значимости определяют как * ($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) или *** ($p < 0,001$) по сравнению с подвергнутой облучению контрольной группой.

4.13. Индуцированный блеомицином фиброз легких у мышей

4.13.1. Общее описание исследования

[0775] Целью исследования является определение эффективности испытуемого соединения при трех различных дозах в 14-дневной модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей.

4.13.2. Животные

[0776] Это исследование проводят на самцах мышей линии C527BL/6N,

приобретенных у фирмы Charles River (Calco, Italy), которых акклиматизируют в течение, по меньшей мере, 5 дней в окружающей среде с поддерживаемой температурой 22°C, относительной влажностью 55% и кратностью воздухообмена 15-20 раз в час при 12-часовом цикле день/ночь. Мышам обеспечивают доступ к гранулированному корму и воде без ограничения.

[0777] По меньшей мере, за один день до начала эксперимента, всех животных распределяют случайным образом по группам, указанным в таблице ниже.

Таблица XI. Исследуемые группы

Группы	Назначение	n	Доза	Схема лечения дни (частота)	Способ введения	Среда
1 PBS+среда	контроль	15	-	D0-D14 (два раза в сутки)	NA	NA
2 BLM+среда	контроль	15	-	D0-D14 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400/MC 0,5% 20/80 (по объему)
3 BLM+пирфенидон	контроль	15	50 мг/кг	D0-D14 (два раза в сутки)	пероральн о	0,1% Natrosol™
4 BLM+испытываемое соединение	лечебное действие	15	1 мг/кг	D0-D14 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400/MC 0,5% 20/80 (по объему)
5 BLM+испытываемое соединение	лечебное действие	15	3 мг/кг	D0-D14 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400/MC 0,5% 20/80 (по объему)
6 BLM+испытываемое соединение	лечебное действие	15	10 мг/кг	D0-D14 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400/MC 0,5% 20/80 (по объему)

7						
BLM+испыт уемое соединение дополни- тельно для фармако- кинетики	лечебное действие	10	10 мг/кг	D0-D7 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400/МС 0,5% 20/80 (по объему)

4.13.3. Материалы

[0778] Растворитель для испытуемых раствором приготавливают путем добавления 0,5 г гидроксиэтилцеллюлозы (Natrosol™) в 500 мл дистиллированной воды (0,1%) при непрерывном перемешивании без нагревания в течение 5 часов на магнитном перемешивающем устройстве.

[0779] Для приготовления раствора для интраназального (i.n.) стимулирования, исходные растворы 0,8 мг/мл блеомицина (Cat# BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., USA) размораживают и разбавляют в 330 мкл физиологического раствора.

[0780] Перед интраназальным введением, мышей интраназально анестезируют.

[0781] Ежедневно приготавливают свежий препарат пирфенидона в виде композиций в 0,1% Natrosol™ с конечной концентрацией 5 мг/мл. Перед дозированием, животных взвешивают, и вводимое количество пирфенидона корректируют с учетом их массы тела в соответствии со схемой дозирования 10 мл/кг массы тела, два раза в сутки, перорально, с 7,5-часовыми интервалами между двумя введениями.

[0782] И наконец, приготавливают растворы испытуемого соединения путем растворения соответствующего количества указанного испытуемого соединения в PEG 400 (20% от конечного объема), затем в МС 0,5% (80% от конечного объема) для достижения конечных концентраций 1 мг/мл, 0,3 мг/мл и 0,1 мг/мл, что обеспечивает введение соединения в дозах 10 мг/кг, 3 мг/кг и 1 мг/кг. Перед дозированием, животных взвешивают, и вводимое количество соединения корректируют в соответствии с массой тела конкретного животного.

[0783] Применяемый объем исследуемых доз соответствует 10 мл/кг массы тела, и испытуемые соединения вводят перорально два раза в сутки с 7,5-часовыми интервалами между двумя введениями.

4.13.4. Исследование

[0784] Животных подвергают клиническому осмотру два раза в сутки, и регистрируют клинические признаки и параметры. Животных ежедневно взвешивают, начиная со дня D0.

[0785] На день 14, через 2 часа после дозирования плацебо (среды), пирфенидона или испытуемого соединения, мышей умерщвляют.

[0786] У каждой мыши вырезают легкие и взвешивают их. Для всех групп, полностью верхнюю долю правого легкого помещают в пробирку Precellys[®], содержащую крупинки силикагеля, и немедленно быстро замораживают в жидком азоте и проводят анализ экспрессии генов.

[0787] Все оставшиеся легкие помещают в маркированные колбы, содержащие 10% забуференный формалин, для последующего патологогистологического анализа.

4.14. Мышиная 21-дневная модель фиброза легких, индуцированного в результате применения в терапевтических целях блеомицина

[0788] Целью исследования является определение эффективности испытуемого соединения при трех различных дозах в мышинной 21-дневной модели фиброза легких, индуцированного в результате применения в терапевтических целях блеомицина.

4.14.1. Животные

[0789] Это исследование проводят на самцах мышей линии C527BL/6N, приобретенных у фирмы Charles River (Calco, Italy), которых акклиматизируют в течение, по меньшей мере, 5 дней в окружающей среде с поддерживаемой температурой 22°C, относительной влажностью 55% и кратностью воздухообмена 15-20 раз в час при 12-часовом цикле день/ночь. Мышам обеспечивают доступ к гранулированному корму и воде без ограничения.

[0790] По меньшей мере, за один день до начала эксперимента, всех животных распределяют случайным образом по группам, указанным в таблице ниже.

Таблица XII. Исследуемые группы

Группы	Назначение	n	Доза	Схема лечения дни (частота)	Способ введения	Среда
1 PBS+среда	контроль	15 или 6	-	D7-D21 (два раза в сутки)	NA	NA
2 BLM+среда	контроль	15	-	D7-D21 (два раза в сутки)	пероральн о	PEG400 или PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему)
3 BLM+нинтеда ниб	контроль	15	60 мг/кг	D7-D21 (один раз или два раза в сутки)	пероральн о	0,1% Natrosol TM

4	BLM+испытуемое соединение	лечебное действие	15	1 мг/кг	D7-D21 (два раза в сутки)	перорально	PEG400 или PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему)
5	BLM+испытуемое соединение	лечебное действие	15	3 мг/кг	D7-D21 (два раза в сутки)	перорально	PEG400 или PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему)
6	BLM+испытуемое соединение	лечебное действие	15	10 мг/кг	D7-D21 (два раза в сутки)	перорально	PEG400 или PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему)
7	BLM+испытуемое соединение дополнительно для фармакокинетики	лечебное действие	10	10 мг/кг	D7-D14 (два раза в сутки)	перорально	PEG400 или PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему)

4.14.2. Материалы

[0791] Растворитель для испытуемых раствором приготавливают путем добавления 0,5 г гидроксипропилцеллюлозы (Natrosol™) в 500 мл дистиллированной воды (0,1%) при непрерывном перемешивании без нагревания в течение 5 часов на магнитном перемешивающем устройстве.

[0792] Для приготовления раствора для интраназального (i.n.) стимулирования, исходные растворы 0,8 мг/мл блеомицина (Cat# BML-AP302-0010, Enzo Life Sciences, Inc., USA) размораживают и разбавляют в 330 мкл физиологического раствора. Перед интраназальным введением, мышей интраназально анестезируют.

[0793] Ежедневно приготавливают свежий препарат нинтеданиба в виде композиций в 0,1% Natrosol™ с конечной концентрацией 5 мг/мл. Перед дозированием, животных взвешивают, и вводимое количество нинтеданиба корректируют с учетом их массы тела в соответствии со схемой дозирования 10 мл/кг массы тела, один раз в сутки, перорально.

[0794] И наконец, приготавливают растворы испытуемого соединения путем растворения соответствующего количества указанного испытуемого соединения в PEG 400 или PEG 200 (20% от конечного объема), затем в МС 0,5% (80% от конечного объема)

для достижения конечных концентраций 1 мг/мл, 0,3 мг/мл и 0,1 мг/мл, что обеспечивает введение соединения в дозах 10 мг/кг, 3 мг/кг и 1 мг/кг. Перед дозированием, животных взвешивают, и вводимое количество соединения корректируют в соответствии с массой тела конкретного животного.

[0795] Применяемый объем исследуемых доз соответствует 10 мл/кг массы тела, и испытуемые соединения вводят перорально два раза в сутки с 7,5-часовыми интервалами между двумя введениями.

4.14.3. Исследование

[0796] Животных подвергают клиническому осмотру два раза в сутки, и регистрируют клинические признаки и параметры. Животных ежедневно взвешивают, начиная со дня D0.

[0797] На день 21, на день 14, через 2 часа после дозирования плацебо (среды), нинтеданиба или испытуемого соединения, мышей умерщвляют.

[0798] У каждой мыши вырезают легкие и взвешивают их. Для всех групп, полностью верхнюю долю правого легкого помещают в пробирку Precellys[®], содержащую крупинки силикагеля, и немедленно быстро замораживают в жидком азоте и проводят анализ экспрессии генов.

[0799] Все оставшиеся легкие помещают в маркированные колбы, содержащие 10% забуференный формалин, для последующего патологогистологического анализа.

4.14.4. Анализ образцов, обработка данных и статистический анализ

[0800] Данные по массе тела и массе легких обрабатывают с использованием программы MS Excel. Статистический анализ и графическое представление данных выполняют с использованием программы GraphPad Prism. Однофакторный дисперсионный анализ или тест Манна-Уитни используют для данных по массе легких. Двухфакторный дисперсионный анализ используют для данных по изменениям массы тела.

[0801] Различия между группами считают статистически значимыми при $p < 0,05$.

[0802] Для патологогистологической оценки, все легкие (за исключением образца верхнего правого легкого) заливают парафином и окрашивают по методу трихрома Мэллори.

[0803] Гистологические изменения легких оценивают с использованием шкалы Эшворта, модифицированной Мацусэ (Ashcroft et al. 1988; Matsuse et al. 1999). Статистический анализ и графическое представление выполняют с использованием программы GraphPad Prism. Применяют тест Манна-Уитни.

[0804] Различия между группами считают статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка в баллах по шкале Эшворта	Определение
1	Нормальные легкие (фиброз отсутствует)

Оценка в баллах по шкале Эшворта	Определение
2	Минимальное фиброзное утолщение стенок альвеол или бронхов (сеть тонких коллагеновых фибрилл)
3	Умеренное фиброзное утолщение стенок без очевидного повреждения архитектуры легких
4	Фиброз с повреждением легочной структуры (грубые фиброзные тяжи или мелкие фиброзные массы, внутриальвеолярные коллагеновые фибриллы.)
5	Большая фиброзная область с серьезным искажением структуры легких

4.14.5. Фармакокинетический анализ - группа 7

4.14.5.1. Протокол

[0805] Животных в группе 7 (n=10) используют только для исследования фармакокинетики, и для них оценку клинических признаков не проводят.

[0806] У этих животных индуцирует заболевание в начале лечения в день 0 (D0), и их последовательно умерщвляют в день D7 через 1 час, 3 часа, 6 часов, 8 часов, 24 часа после первого введения испытуемого соединения.

[0807] Образец крови (50 мкл) отбирают из хвостовой вены в пробирки с антикоагулянтом Li-гепарином для каждого момента времени и хранят на льду до проведения разделения. В течение не более 30 минут после сбора, образцы крови центрифугируют при $2000 \times g$ в течение 10 минут при 4°C , и полученные образцы плазмы собирают в полипропиленовые пробирки (1×25 мкл). Образцы хранят замороженными при -20°C до момента проведения анализа.

[0808] Легочную ткань собирают при умерщвлении после взятия образцов крови у каждого животного, затем взвешивают и помещают в полипропиленовые пробирки перед замораживанием. Образцы хранят замороженными при -80°C до момента проведения анализа.

4.14.5.2. Концентрация в плазме и фармакокинетический анализ

Концентрации в плазме и в легких измеряют методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC-MS/MS). Образцы для анализа методом LC-MS/MS готовят путем осаждения белка. Концентрации в плазме, измеренные ниже нижнего предела количественного определения (LLOQ), указывают как концентрации ниже предела количественного определения (BLQ). Концентрации испытуемого соединения в плазме выражают в нг/мл. Рассчитывают средние концентрации в плазме. Для расчета среднего значения, концентрации ниже LLOQ считают равными нулю. Поэтому, средние значения могут представлять собой BLQ. В таблице приводят стандартное отклонение

(SD), стандартную ошибку среднего значения (SE) и коэффициент вариации (CV,%) в том случае, когда, по меньшей мере, три значения концентрации в плазме выше LLOQ.

[0809] Проводят некомпартментный анализ индивидуальных концентраций в плазме с использованием Phoenix™ WinNonlin® 6,3 (Pharsight Corporation) для определения, по меньшей мере, следующих фармакокинетических параметров:

- Максимальная концентрация в плазме, C_{max} (мкг/мл) с соответствующим временем, t_{max} (ч),

- Площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени до последней поддающейся количественной оценке концентрации AUC_{0-t} или вплоть до 24 часов AUC_{0-24h} (мкг·ч/мл) (если соединение поддается количественному определению вплоть до 24 часов после введения дозы), и/или вплоть до бесконечности $AUC_{0-\infty}$, (мкг·ч/мл) рассчитывают путем интегрирования линейно-логарифмическим методом трапеций. При необходимости, может быть рассчитана неполная AUC. Концентрации ниже предела количественного определения (BLQ) считают равными нулю. AUC не рассчитывают, если имеется менее трех поддающихся количественной оценке временных точек. $AUC_{0-\infty}$ принимают во внимание, если $\%AUC_{extra} < 20\%$,

- Регистрируют только явный терминальный период полувыведения, $t_{1/2}$ (ч), в том случае, если для линейной регрессии используют три или более временных точек, исключая t_{max} , и если скорректированное значение $R^2 > 0,80$.

- Нормализуют AUC и C_{max} дозы.

- Рассчитывают средние значения фармакокинетических параметров. Представляют в таблице стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV,%) в том случае, если доступны, по меньшей мере, три значения.

4.14.6. Результаты

[0810] При проведении исследования в соответствии с этим протоколом, соединение Crd 219, дозируемое при 10 мг/кг перорально два раза в сутки в среде PEG200/МС 0,5% 20/80 (по объему) демонстрировало статистически значимое снижение количества баллов по шкале Эшворта при сравнении с группой плацебо (в которой вводили только среду) (метаанализ двух объединенных идентичных испытаний).

4.15. Модель переноса Т-клеток (на мышах)

4.15.1. Материалы

[0811] DynaMag (Cat# 12321D и 123203D) приобретают у фирмы Life Technologies Invitrogen (California, USA); DynabeadsFlowComp Mouse CD4+CD25-treg клетки (Cat# 11463D) поставляет фирма Life Technologies Invitrogen (California, USA), фетальную бычью сыворотку (GIBCO), Cat# 10270-106; среду RPMI (Gibco) Cat# 32404-014 и D-PBS 1X без $CaCl_2$ без $MgCl_2$ (GIBCO), Cat# 14190-086 приобретают у фирмы ThermoFisher Scientific (Massachusetts, USA). Red Blood Cell (RBC) лизирующий буфер 10 X, Cat# BLE420301 поставляет фирма Ozyme (Montigny-le-Bretonneux, France). Клеточное сито (сито 70 мкм), Cat# 352350 приобретают у фирмы Corning (New York, USA). Бычий сывороточный альбумин (BSA), Cat# A9647-50g и EDTA, Cat# EDS-100g поставляет

фирма Sigma Aldrich (Missouri, USA) и Combur testE, Cat# 11896857 приобретают у фирмы Roche Diagnostics (Basel, Switzerland).

4.15.2. Животные

[0812] Самок мышей линии BALBc/N в возрасте от пяти до семи недель и самок мышей линии SCID в возрасте от пяти до семи недель поставляет фирма Janvier Labs (Le Genest-Saint-Isle, France). Мышей содержат при 12-часовом цикле день/ночь. Поддерживают температуру 22°C, обеспечивают доступ к корму и воде без ограничения.

4.15.3. Дизайн исследования

[0813] Исследуют терапевтические эффекты соединений на мышинной модели переноса Т-клеток (Lindebo Holm et al. 2012). После 7-дневного периода акклиматизации, мышей BALBc/N умерщвляют, удаляют селезенки и их гомогенизируют, промывают с помощью D-PBS и центрифугируют. Осадки клеток ресуспендируют в буфере для выделения лизиса эритроцитов (D-PBS, EDTA, BSA, 1/1/1) и центрифугируют, затем ресуспендируют в буфере для выделения и обрабатывают в соответствии с инструкцией с помощью набора Dynabeads CD4+CD25-treg cells DynabeadsFlowComp Mouse в соответствии с инструкцией. Полученные клетки ресуспендируют в RPMI и вводят 0,2 мл интраперитонеально мышам SCID. Мышам в группе имитации вводят только RPMI.

[0814] Через четырнадцать дней после инъекции клеток, у каждой мыши отбирают 100 мкл крови в условиях анестезии для определения уровня CD4. Лечение начинают на следующий день, проводят распределение по группам, исходя из уровня индекса активности заболевания (DAI). Индекс активности заболевания определяют два раза в неделю. Через четыре-шесть недель после начала лечения, мышей умерщвляют, отбирают образцы крови, удаляют всю толстую кишку, и промывают ее стерильным PBS, измеряют и взвешивают для определения отношения масса/длина толстой кишки. Сегменты толстой кишки препарируют для гистологического анализа, анализа экспрессии генов, измерения уровня белка и/или берут полностью образец для FACs иммунофенотипического анализа.

[0815] Группа состоит из 12 мышей. Результаты представляют в виде среднего значение $\pm$ стандартная ошибка среднего, и выполняют статистический анализ с использованием непараметрического критерия Краскела-Уоллиса с критерием множественного сравнения Данна при сравнении с группами плацебо (в которых вводят среду).

4.15.4. Определение индекса активности заболевания (DAI)

[0816] В течение всего периода лечения проводят мониторинг показателя DAI для каждой мыши (суммы баллов по потере массы, консистенции кала и кровотечению из прямой кишки), и строят кривую прогрессирования показателя DAI.

DAI	Изменение массы	Консистенция кала	Кровотечение из прямой кишки*
0 баллов	Отсутствие потери массы	Хорошо сформированный кал	

	(относительно дня D1)		
1 балл	1-5%	Полумягкий кал	
2 балла	5-10%	Мягкий кал, который не прилипает к анальному отверстию	
3 балла	10-20%	Полужидкий кал, не прилипающий к анальному отверстию	
4 балла	> 20%	Жидкий кал, прилипающий к анальному отверстию	

*Небольшой кусочек кала помещают во флакон, содержащий 1 мл D-PBS, и гомогенизируют, наносят на тест-полоску (Combur TestE), появляется окрашивание тест-полоски в соответствии с степенью присутствия крови в стуле, дают оценку от 0 до 4 баллов в соответствии с интенсивностью окрашивания тест-полоски.

4.16. Мышиная модель остеоартрита путем проведения хирургической дестабилизации медиального мениска (DMM)

[0817] В эксперименте оценивают эффект лекарственного средства, модифицирующего течение остеоартрита (DMOAD), путем проведения профилактического лечения соединениями, которые ингибируют прогрессирования заболевания с морфологическими проявлениями, остеоартрита (OA), и, в идеальном случае, также улучшают симптомы и/или функцию.

[0818] Хирургическую дестабилизацию медиального мениска выполняют на правом колене самцов мышей линии C57BL/6 в возрасте 10 недель. Для исследования профилактического действия, системное (пероральное) лечение начинают во время операции. Мышей умерщвляют через 8 недель после операции, а другую группу умерщвляют через 12 недель после операции. Собирают колени для детальной патологогистологической оценки (Glasson et al. 2007). Таким образом, модель дестабилизации медиального мениска (DMM) уникальным образом отражает хронический прогрессирующий характер остеоартрита (OA) и связанную с ним сенсibilизацию и связанное с болью поведение. Колени собирают для гистологического анализа, проводимого стандартными методами (Miller et al., 2016) (Miller et al. 2016).

4.17. Модель на мышах после овариэктомии (OVX)

[0819] Модель OVX широко используют для исследования проблем, связанных с потерей костной массы в постменопаузальный период, которая является основным фактором риска развития остеопороза.

[0820] Группу самок мышей линии C57Bl6 в возрасте 12 недель подвергают имитируемой хирургической операции или OVX. Животных содержат в течение периода

8 недель, в течение которого устанавливают гипогонадную потерю костной массы. Затем в возрасте 20 недель (8 недель после имитируемой хирургической операции или операции OVX) мышей OVX подвергают лечению один раз в день в течение 4 недель (Dempster et al. 2013).

[0821] По завершении 4-недельного периода лечения, используют следующие ориентированные на скелет конечные точки: микрокомпьютерная томография (μ -СТ) бедренной кости и позвонков L5 для оценки костной массы и микроархитектуры.

4.18. Модель хронической склеродермальной реакции "трансплантат против хозяина" (сGvHD) у мышей

4.18.1. Общее описание

[0822] В этой модели сGvHD, у мышей линии BALB/c (H2d) индуцируют фиброз путем аллогенной трансплантации клеток костного мозга и спленоцитов от мышей-доноров B10.D2 (H2d) (с незначительным несоответствием HLA). У мышей-реципиентов развиваются вызываемые воспалением фиброз кожи и фиброз легких, подобно пациентам с быстро прогрессирующим диффузным кожным системным склерозом (Zerr et al. 2012).

[0823] Лечение проводят только при появлении первых клинических симптомов склеродермальной сGvHD.

4.18.2. Исследуемые группы

[0824] В этом исследовании используют следующие группы, состоящие из восьми мышей

- Контрольная группа с сингенной трансплантацией и лечением плацебо:

Трансплантация сингенного костного мозга и спленоцитов (BALB/c (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Применение 0,5% метилцеллюлозы с 21 по 56 день после трансплантации

- Группа с фиброзом, подвергаемая введению среды: Трансплантация аллогенного костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Применение 0,5% метилцеллюлозы с 21 по 56 день после трансплантации

- Контрольная группа для оценки до начала лечения уровней фиброза, индуцированного аллогенной трансплантацией: Трансплантация аллогенного костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Умерщвление на день 21, до начала лечения в других группах.

- Подвергаемая лечению группа: Трансплантация аллогенного костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Применение испытуемого соединения по изобретению в дозе 10 мг/кг перорально два раза в сутки в 0,5% метилцеллюлозе со дня 21 до дня 56 после трансплантации.

- Группа положительного контроля: Трансплантация аллогенного костного мозга и спленоцитов (B10.D2 (H2^d) → BALB/c (H2^d)). Применение 50 мг/кг один раз в сутки нинтеданиба со дня 21 до дня 56 после трансплантации.

4.18.3. Фармакокинетика в равновесном состоянии

[0825] На день 20, в группах, получавших тестируемые соединения, берут кровь из хвостовой вены с антикоагулянтом Li-гепарином у 2 животных в каждый из следующих

моментов времени: перед дозированием, через 1, 3 и 6 часов после дозирования.

[0826] Образцы крови хранят на льду и центрифугируют при приблизительно 3500 × g в течение 10 минут при +4°C, в пределах 1 час после забора крови; плазму переносят в маркированные полипропиленовые пробирки и хранят при -20°C.

4.18.4. Взятие образцов и их анализ

[0827] Животных умерщвляют через 2 часа после последнего дозирования, и собирают образцы кожи (3-миллиметровая пункционная биопсия), легких, селезенки и крови для гистологии и анализа экспрессии генов.

4.18.5. Основные показатели

[0828] Антифиброзные воздействия на кожу анализируют путем определения толщины дермы, количественной оценки пораженного коллагена и окрашивания миофибробластов.

[0829] В случае обнаружения положительных воздействий на фиброз кожи, проводят анализ воздействия на фиброз легких с помощью шкалы Эшкрофта, анализ содержания гидроксипролина и количественную оценку покрытой коллагеном области с использованием окрашивания SirCol.

4.18.6. Анализ

На основе исходных данных по конкретным животным определяют средние значения для каждой группы и рассчитывают процентное изменение по сравнению с контрольными группами не подвергавшихся лечению больных животных. Группы подвергавшихся лечению животных сравнивают с контрольными группами не подвергавшихся лечению больных животных с использованием однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным анализом Даннета для измеренных (параметрических) данных или теста Краскела-Уоллиса с апостериорным анализом Данна для данных в баллах (непараметрических).

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

[0830] Специалистам в данной области техники является очевидным, что приведенные выше описания носят иллюстративный и пояснительный характер и предназначены для иллюстрации изобретения и его предпочтительных вариантов осуществления. С помощью рутинных экспериментов специалист может выявить очевидные модификации и вариации, которые могут быть осуществлены без отхода от сущности изобретения. Предполагается, что все такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определяется не приведенным выше описанием, а следующими далее пунктами формулы изобретения и их эквивалентами.

[0831] Полное содержание всех процитированных в изобретении публикаций, включая, но этим не ограничивая, патенты и заявки на патенты, включено в настоящее изобретение путем ссылки на них, также как если бы полное содержание каждой отдельной специально и индивидуально указанной публикации включалось в изобретение путем ссылки на нее.

[0832] Следует иметь в виду, что такие факторы, как дифференциальная способность различных соединений проникать в клетки, могут способствовать несоответствию между результатами исследований по активности соединений при использовании биохимических и клеточных анализов *in vitro*.

[0833] По меньшей мере, некоторые из химических названий соединений по настоящему изобретению, приведенные и сформулированные в этом изобретении, могли быть сгенерированы в автоматическом режиме с использованием коммерчески доступной компьютерной программы для присвоения названий химическим веществам и не были независимо проверены. Типичные программы, выполняющие эту функцию, включают программу Lexichem фирмы OpenEye Scientific Software, Inc., и программу Autonom Software, фирмы MDL, Inc. В случае, когда указанное химическое название и изображенная структура различаются, изображенная структура будет иметь преимущественную силу.

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

Argilés JM, López-Soriano FJ. 1998. Catabolic proinflammatory cytokines. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 1, 245-251.

Ashcroft T, Simpson JM, Timbrell V. 1988. Simple method of estimating severity of pulmonary fibrosis on a numerical scale. *J. Clin. Pathol.* 41, 467-470.

Ashour Ahmed A et al. 2010. SIK2 is a centrosome kinase required for bipolar mitotic spindle formation that provides a potential target for therapy in ovarian cancer. *Cancer Cell* 18, 109-121.

Bundgaard H. 1985. Design of prodrugs, Elsevier.

Bush KA et al. 2002. Reduction of joint inflammation and bone erosion in rat adjuvant arthritis by treatment with interleukin-17 receptor IgG1 Fc fusion protein. *Arthritis Rheum.* 46, 802-805.

Charoenfuprasert S et al. 2011. Identification of salt-inducible kinase 3 as a novel tumor antigen associated with tumorigenesis of ovarian cancer. *Oncogene* 30, 3570-3584.

Clark K et al. 2012. Phosphorylation of CRTC3 by the salt-inducible kinases controls the interconversion of classically activated and regulatory macrophages. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 16986-16991.

Darling NJ et al. 2017. Inhibition of SIK2 and SIK3 during differentiation enhances the anti-inflammatory phenotype of macrophages. *Biochem. J.* 474, 521-537.

Dempster DW et al. 2013. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J. Bone Miner. Res. Off. J. Am. Soc. Bone Miner. Res.* 28, 2-17.

Devos FC et al. 2017. Forced expiration measurements in mouse модель of obstructive and restrictive lung diseases. *Respir. Res.* 18, 123.

Favaudon V et al. 2014. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Sci. Transl. Med.* 6, 245ra93.

van der Fits L et al. 2009. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is

mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J. Immunol.* 182, 5836-5845.

Glasson SS, Blanchet TJ, Morris EA. 2007. The surgical destabilization of the medial meniscus (DMM) модель of osteoarthritis in the 129/SvEv mouse. *Osteoarthritis Cartilage* 15, 1061-1069.

Jou I-M et al. 2005. Thrombospondin 1 as an effective gene therapeutic strategy in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 52, 339-344.

Katoh Y et al. 2004. Salt-inducible kinase (SIK) isoforms: their involvement in steroidogenesis and adipogenesis. *Mol. Cell. Endocrinol.* 217, 109-112.

Khachigian LM. 2006. Collagen antibody-induced arthritis. *Nat. Protoc.* 1, 2512-2516.

Kumagai A et al. 2011. A Potent Inhibitor of SIK2, 3, 3', 7-Trihydroxy-4'-Methoxyflavon (4'-O-Methylfisetin), Promotes Melanogenesis in B16F10 Melanoma Cells. *PLoS ONE* 6.

Li M et al. 2006. Topical vitamin D3 and low-calcemic analogs induce thymic stromal lymphopoietin in mouse keratinocytes and trigger an atopic dermatitis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103, 11736-11741.

Lin H-S et al. 2007. Anti-rheumatic activities of histone deacetylase (HDAC) inhibitors in vivo in collagen-induced arthritis in rodents. *Br. J. Pharmacol.* 150, 862-872.

Lindebo Holm T et al. 2012. Pharmacological Evaluation of the SCID T Cell Transfer Модель of Colitis: As a Модель of Crohn's Disease. *Int. J. Inflamm.* 2012, 412178.

Liu JZ et al. 2013. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies nine new risk loci for primary sclerosing cholangitis. *Nat. Genet.* 45, 670-675.

Matsuse T et al. 1999. ICAM-1 mediates lung leukocyte recruitment but not pulmonary fibrosis in a murine модель of bleomycin-induced lung injury. *Eur. Respir. J.* 13, 71-77.

Maxwell JR et al. 2015. Differential Roles for Interleukin-23 and Interleukin-17 in Intestinal Immunoregulation. *Immunity* 43, 739-750.

MD Biosciences Inc. 2008. Monoclonal Antibody Induced Arthritis: a shorter, more synchronized alternative to the classic CIA модель. *BioTechniques* 44, 279-280.

Miller RE et al. 2016. Therapeutic effects of an anti-ADAMTS-5 antibody on joint damage and mechanical allodynia in a murine модель of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 24, 299-306.

Nandakumar KS, Svensson L, Holmdahl R. 2003. Collagen Type II-Specific Monoclonal Antibody-Induced Arthritis in Mice. *Am. J. Pathol.* 163, 1827-1837.

Nishida K et al. 2004. Histone deacetylase inhibitor suppression of autoantibody-mediated arthritis in mice via regulation of p16INK4a and p21WAF1/Cip1 expression. *Arthritis Rheum.* 50, 3365-3376.

Nixon M et al. 2016. Skeletal muscle salt inducible kinase 1 promotes insulin resistance in obesity. *Mol. Metab.* 5, 34-46.

Ozanne J, Prescott AR, Clark K. 2015. The clinically approved drugs dasatinib and bosutinib induce anti-inflammatory macrophages by inhibiting the salt-inducible kinases. *Biochem. J.* 465, 271-279.

Rall LC, Roubenoff R. 2004. Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities,

mechanisms and interventions. *Rheumatology* 43, 1219-1223.

Remington JP. 1985. *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*. in Gennaro AR, (Ed.) *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Pub. Co., Easton, PA 18042.

Rizzo HL et al. 2011. IL-23-Mediated Psoriasis-Like Epidermal Hyperplasia Is Dependent on IL-17A. *J. Immunol.* 186, 1495-1502.

Salvemini D et al. 2001. Amelioration of joint disease in a rat модель of collagen-induced arthritis by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *Arthritis Rheum.* 44, 2909-2921.

Sasaki T et al. 2011. SIK2 Is a Key Regulator for Neuronal Survival after Ischemia via TORC1-CREB. *Neuron* 69, 106-119.

Shelton DL et al. 2005. Nerve growth factor mediates hyperalgesia and cachexia in autoimmune arthritis. *Pain* 116, 8-16.

Sherlock JP et al. 2012. IL-23 induces spondyloarthropathy by acting on ROR- γ t+ CD3+CD4-CD8- enthesal resident T cells. *Nat. Med.* 18, 1069-1076.

Sims NA et al. 2004. Targeting osteoclasts with zoledronic acid prevents bone destruction in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.* 50, 2338-2346.

Sina C et al. 2009. G Protein-Coupled Receptor 43 Is Essential for Neutrophil Recruitment during Intestinal Inflammation. *J. Immunol.* 183, 7514-7522.

Sundberg TB et al. 2014. Small-molecule screening identifies inhibition of salt-inducible kinases as a therapeutic strategy to enhance immunoregulatory functions of dendritic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 12468-12473.

Tejon G et al. 2019. A Spontaneous Mouse Модель of Lupus: Physiology and Therapy. *Lupus - New Adv. Chall.*

Walsmith J et al. 2004. Tumor necrosis factor-alpha production is associated with less body cell mass in women with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 31, 23-29.

Wein MN et al. 2016. SIKs control osteocyte responses to parathyroid hormone. *Nat. Commun.* 7, 13176.

Wirtz S et al. 2007. Chemically induced mouse модель of intestinal inflammation. *Nat. Protoc.* 2, 541-546.

Wuts PGM, Greene TW. 2006. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* 4th ed., Wiley-Interscience.

Yao C et al. 2013. Prostaglandin E₂ promotes Th1 differentiation via synergistic amplification of IL-12 signalling by cAMP and PI3-kinase. *Nat. Commun.* 4, 1685.

Yokogawa M et al. 2014. Epicutaneous Application of Toll-like Receptor 7 Agonists Leads to Systemic Autoimmunity in Wild-Type Mice: A New Модель of Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 66, 694-706.

Yu J et al. 2013. Salt-inducible kinase 1 is involved in high glucose-induced mesangial cell proliferation mediated by the ALK5 signaling pathway. *Int. J. Mol. Med.* 32, 151-157.

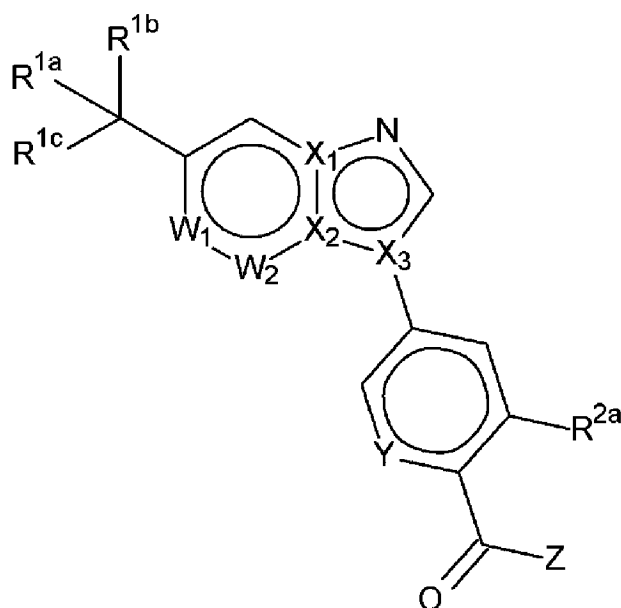
Zampeli E et al. 2017. A comprehensive evaluation for the treatment of lupus nephritis. *J. Autoimmun.* 78, 1-10.

Zerr P et al. 2012. Combined Inhibition of c-Abl and PDGF Receptors for Prevention and

Treatment of Murine Sclerodermatous Chronic Graft-versus-Host Disease. *Am. J. Pathol.* 181, 1672-1680.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение I, соответствующее формуле I:



I

где

W_1 представляет собой N или CR^3 , и W_2 представляет собой N или CH, при условии, что W_1 и W_2 не могут представлять собой оба N;

один из X_1 , X_2 и X_3 представляет собой N, а другие два представляют собой C;

Y представляет собой N или CR^{2b} ;

Z представляет собой

- $NR^{4a}R^{4b}$,

- NR^{4c} , где атом N и R^{2a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют конденсированный 5-6 членный гетероциклоалкенил, включающий одну двойную связь, или

- N-связанный 4-7 членный моноциклический или спироциклический гетероциклоалкил, дополнительно включающий ноль, один или два дополнительных гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, необязательно замещенный с помощью одной или более независимо выбранных групп R^5 ;

R^{1a} выбирают из

- H,

- галогена,

- -OH,

- -CN,

- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^6 ,

- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более -OH или 5-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три

гетероатома, независимо выбранных из N, O и S,

- -C(=O)-R^7 ,

- $\text{-NR}^{8a}\text{R}^{8b}$,

- $\text{-S(=O)}_2\text{-C}_{1-4}$ алкила,

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

R^{1b} и R^{1c} независимо выбирают из

- галогена,

- -OH ,

- -CN ,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -OH , -CN или C_{2-4} алкенила,

- C_{3-7} циклоалкила,

- 4-8 членного моноциклического или спироциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^9 , и

- $\text{-NR}^{10a}\text{R}^{10b}$,

или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют C_{3-6} циклоалкил,

или R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одной или более независимо выбранных групп R^{11} ;

R^{2a} и R^{2b} независимо выбирают из

- галогена,

- C_{1-4} алкила,

- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -OH или C_{1-4} алкокси,

- $\text{-NR}^{12a}\text{R}^{12b}$, и

- -OH ;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-4} алкокси, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -OH или C_{1-4} алкокси;

R^{4a} представляет собой H или C_4 алкил;

R^{4b} выбирают из

- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^{13} ,

- C_{3-7} циклоалкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных R^{14a} ,

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных R^{14b} , и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила;

R^{4c} представляет собой H, C_{3-7} циклоалкил или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галогена или -CN;

каждый R^5 независимо выбирают из

- оксо,
- галогена,
- -CN,
- -OH,
- $-NR^{15a}R^{15b}$,
- фенила,
- C_{3-7} циклоалкила,
- C_{2-4} алкинила,
- $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси,
- C_{1-4} алкокси, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена или фенила,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -OH или C_{1-4} алкокси, и

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^6 независимо выбирают из

- галогена,
- $-OR^{16}$,
- $-NR^{17a}R^{17b}$,
- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранного галогена;

R^7 представляет собой -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, $-NR^{18a}R^{18b}$, или 4-6 членный моноциклический гетероциклоалкил, включающий один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероциклоалкил необязательно замещен с помощью одного или более -OH;

R^{8a} и R^{8b} представляют собой независимо H, $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси или C_{1-4} алкил,

необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных галоген, -CN или -ОН;

каждый R^9 представляет собой независимо галоген, -ОН или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{10a} и R^{10b} представляет собой независимо Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более -ОН;

каждый R^{11} независимо выбирают из

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных -CN или C_{1-4} алкокси,

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкила, и

- $-C(=O)-C_{1-6}$ алкокси;

каждый R^{12a} и R^{12b} представляет собой независимо Н или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного -ОН или C_{1-4} алкокси;

каждый R^{13} независимо выбирают из

- галогена,

- -CN,

- $-NR^{19a}R^{19b}$,

- -ОН,

- C_{1-4} алкокси,

- C_{3-7} циклоалкила,

- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,

- 4-7 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 5-6 членного моноциклического гетероарила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, при этом гетероарил необязательно замещен с помощью одного или более независимо выбранных C_{1-4} алкила;

каждый R^{14a} и R^{14b} независимо выбирают из

- галогена,

- оксо,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более независимо выбранных галогена, -ОН или C_{1-4} алкокси,

- -ОН,

- C_{1-4} алкокси, и

- $-NR^{20a}R^{20b}$;

каждый R^{15a} и R^{15b} независимо представляет собой Н, C_{1-4} алкил или $-C(=O)-C_{1-4}$ алкокси;

каждый R^{16} независимо выбирают из

- Н,

- $-S(=O)_2-C_{1-4}$ алкила,

- C_{1-4} алкила, необязательно замещенного с помощью одного или более $-C(=O)-$

$\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$ или 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и

- 4-6 членного моноциклического гетероциклоалкила, включающего один, два или три гетероатома, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{17a} и R^{17b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси;

R^{18a} и R^{18b} представляют собой независимо H или C_{1-4} алкил, необязательно замещенный с помощью одного или более независимо выбранных -ОН или C_{1-4} алкокси;

каждый R^{19a} , R^{19b} , R^{20a} , R^{20b} , R^{21a} и R^{21b} представляет собой независимо H или C_{1-4} алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

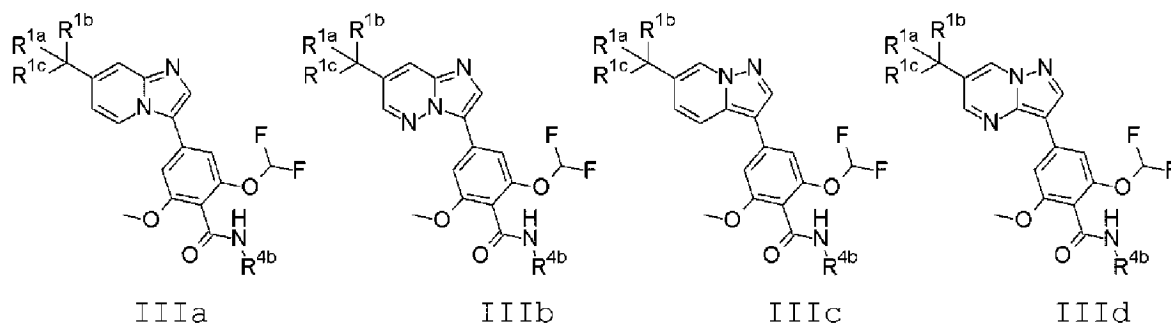
2. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где W_1 представляет собой CR^3 , и R^3 представляет собой H.

3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-2, где Y представляет собой CR^{2b} , и R^{2b} представляет собой C_{1-4} алкокси.

4. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-3, где R^{2a} представляет собой -O-CH₃, замещенный с помощью одного, двух или трех независимо выбранных галогена.

5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-4, где Z представляет собой $\text{-NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, и R^{4a} представляет собой H.

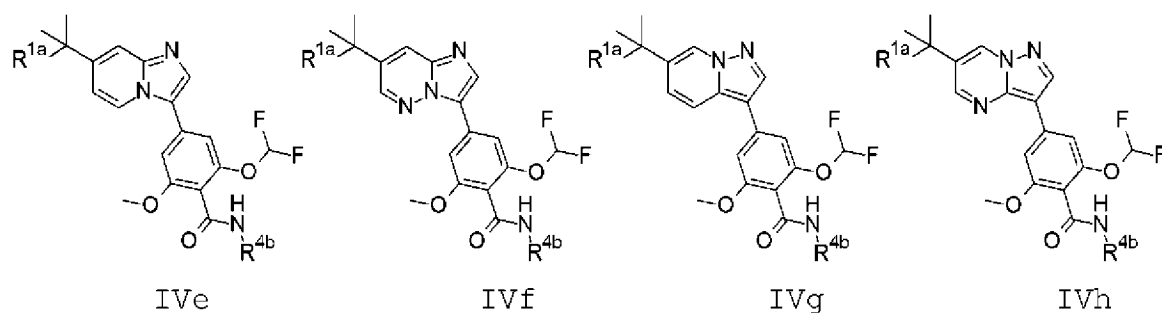
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение соответствует формуле IIIa, IIIb, IIIc или IIId:



7. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклобутил.

8. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-6, где R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксетанил или тетрагидропиранил.

9. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение соответствует формуле IVe, IVf, IVg или IVh:



10. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-9, где R^{4b} представляет собой циклопропил или 2-фторциклопропил.

11. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-10, где R^{1a} представляет собой H, -OH или -CN.

12. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-10, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, замещенный с помощью одного -OH.

13. Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и фармацевтически эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп. 1-12.

14. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-12 или фармацевтическая композиция по п. 13 для применения в медицине.

15. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому одному из пп. 1-12 или фармацевтическая композиция по п. 13 для применения при профилактике и/или лечении воспалительных заболеваний, аутовоспалительных заболеваний, аутоиммунных заболеваний, пролиферативных заболеваний, фиброзных заболеваний, отторжения при трансплантации, заболеваний, связанных с нарушением обновления хряща, врожденного дефекта хряща, заболеваний, связанных с нарушением ремоделирования кости, заболеваний, связанных с гиперсекрецией IL-6, заболеваний, связанных с гиперсекрецией TNF α , интерферонов, IL-12 и/или IL-23, респираторных заболеваний, эндокринных и/или метаболических заболеваний, сердечно-сосудистых заболеваний, дерматологических заболеваний и/или заболеваний, связанных с аномальным ангиогенезом.

По доверенности