

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- Дата публикации заявки (43) 2022.07.12
- (22) Дата подачи заявки 2020.09.11

- (51) Int. Cl. A61K 31/4545 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) **C07C 401/40** (2006.01) **C07C 417/14** (2006.01)
- ИНГИБИТОРЫ СДК (ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В (54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ
- (31) 62/898,839; 63/005,577
- (32) 2019.09.11; 2020.04.06
- (33) US
- (86) PCT/US2020/050326
- (87)WO 2021/050824 2021.03.18
- (71) Заявитель: ПРЕЛЬЮД ТЕРАПЬЮТИКС ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)
- **(72)** Изобретатель: Лу Лян, Шетти Рупа, Комс Эндрю Пол, Дай Чаофэн, Лил Раул Эндрю, Берш Кларе Лазор (US)
- (74) Представитель: Поликарпов А.В., Соколова М.В., Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В., Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)
- Изобретение направлено частично на ингибиторы СДК, фармацевтические композиции, (57) содержащие их, а также способы их применения и приготовления.

ИНГИБИТОРЫ CDK (ЦИКЛИН-ЗАВИСИМОЙ КИНАЗЫ) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/005,577, поданной 6 апреля 2020 г., и предварительной заявке на патент США № 62/898,839, поданной 11 сентября 2019 г., каждая из которых включена в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Данное изобретение относится к ингибиторам CDK (циклин-зависимой киназы) и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Циклин-зависимые киназы (CDK), семейство серин/треониновых киназ, активность которых зависит от ассоциации и активации циклинами, играют решающую роль в регуляции клеточного цикла и транскрипции генов (Malumbres, M. (2014). «Cyclin-dependent kinases.» Genome Biol **15**(6): 122.). Хотя CDK1, CDK2, CDK4 и CDK6 непосредственно участвуют в стимуляции клеточного деления, другие члены, такие как CDK7, CDK8 и CDK9, содержат вторую подгруппу, которая регулирует транскрипцию.

После активации гена активаторы транскрипции, коактиваторы/медиаторный комплекс (МС) и РНК-полимераза II (RNA Pol II) сначала собираются на промоторе гена с образованием прединициирующего комплекса (РІС). Затем РНК-полимераза II высвобождается из комплекса при активации РІС для запуска начальной транскрипции, но вскоре после этого приостанавливается такими факторами, как отрицательные факторы удлинения (NELF) и DRB факторы, индуцирующие чувствительность (DSIF). Это называется паузой промотора. Продуктивная элонгация не происходит до тех пор, пока РНК-полимераза II не высвобождается из паузы посредством положительного фактора удлинения транскрипции b (p-TEFb) (Harlen, K. M. и L. S. Churchman (2017). «The code and beyond: transcription regulation by the RNA polymerase II carboxy-terminal domain.» Nat Rev Mol Cell Biol 18(4): 263-273.). В ходе этого процесса CDK8, как субъединица медиаторного комплекса (МС), способствует образованию РІС, в то время как CDK7, компонент фактора

транскрипции IIH (ТБІІН), фосфорилирует серин-5/7 С-концевого домена (СТD) РНК-полимеразы II для запуска его выхода из области промотора, а CDK9, каталитическая субъединица р-ТЕБЬ, фосфорилирует серин-2 СТD, а также NEFL, DSIF, чтобы высвободить РНК-полимеразу II из паузы, что позволит вызвать продуктивную элонгацию (Franco, L. C., *et al.* (2018). «CDK9: A key player in cancer and other diseases.» J Cell Biochem **119**(2): 1273-1284; Soutourina, J. (2018). «Transcription regulation by the Mediator complex.» Nat Rev Mol Cell Biol **19**(4): 262-274.)).

Как важный регулятор, контролирующий высвобождение находящейся в состоянии «паузы» полимеразы II из промотора, CDK9 играет ключевую роль в стимулировании экспрессии генов. Соответственно, ингибирование СDK9 запускает общее угнетение экспрессии гена (Olson, C. M., et al. (2018). «Pharmacological perturbation of CDK9 using selective CDK9 inhibition or degradation.» Nat Chem Biol 14(2): 163-170.), в числе которых короткоживущие транскрипты, такие как онкоген, с-Мус и Mcl-1, представитель способствующего выживанию семейства белков Вс1-2, которые способствуют выживаемости раковых клеток (Chen, R., et al. (2005). «Transcription inhibition by flavopiridol: mechanism of chronic lymphocytic leukemia cell death.» Blood 106(7): 2513-2519; Youle, R. J. and A. Strasser (2008). «The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death.» Nat Rev Mol Cell Biol 9(1): 47-59.), предлагающий непрямой подход к воздействию на Mcl-1 для лечения рака (Kristof, V., et al. (2012). «Perspective of cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) as a drug target.» Curr Pharm Des 18(20): 2883-2890). Действительно, было разработано несколько ингибиторов СDК9, которые продемонстрировали многообещающую противораковую активность в доклинических моделях и были введены в клиническую практику (Boffo, S., et al. (2018). «CDK9 inhibitors in acute myeloid leukemia.» J Exp Clin Cancer Res 37(1): 36.). Интересно, что в недавнем исследовании было обнаружено, что ингибирование СDK9 также реактивирует эпигенетически заглушенные гены супрессоров опухоли, добавляя еще один набор данных в поддержку целенаправленного воздействия на CDK9 для лечения рака (Zhang, H., et al., (2018). «Targeting CDK9 Reactivates Epigenetically Silenced Genes in Cancer.» Cell 175(5): 1244-1258.e1226).

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Данное описание относится к соединениям Формулы (I) или Формулы (II),

или их фармацевтически приемлемым солям или сольватам;

где

 X^{1} , X^{2} и X^{3} каждый независимо представляет собой N или CR^{3} ;

 A^1 представляет собой N или C-R⁴;

 ${\bf B}^1$ представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵, O или S;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 или N;

 R^1 выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, S_{1-10} циклоалкила, S_{1-10}

где ${\bf R}^1$ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными ${\bf R}^b$ заместителями;

 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 , каждый из которых независимо выбирают из H, D, галогена, оксо, $C_{1\text{-}6}$ алкила, $C_{1\text{-}6}$ алкокси, $C_{2\text{-}6}$ алкенила, $C_{2\text{-}6}$ алкинила, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкила, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкила, $C_{1\text{-}6}$ арила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{1\text{-}0}$ арила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{1\text{-}0}$ арила, $C_{1\text{-}10}$ арила, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкила, $C_{1\text{-}4}$ алкила, $C_{1\text{-}4}$ алкила,

в котором если R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, C_{5-14} -

членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют ${\bf C}_3\text{-}{\bf C}_7$ спироциклическое кольцо;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

каждый R^{a1} независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} арил- S_{-10} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{-10} алкил, S_{-10} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- S_{-10} алкил;

в котором если R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^{a1} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^{d} заместителями;

каждый R^b заместитель независимо выбирают из группы: D, галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил)- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил)- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил,

в котором если R^b представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} членный гетероциклоалкил, S_{-10} арил- S_{-10} циклоалкил- S_{-10} циклоалкил, S_{-10} членный

гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбирают из H, D, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-4} алкила, галогена, S_{10} кила и S_{10} циклоалкил)- S_{1-4} алкила, S_{10} циклоалкил- S_{10} диклоалкил- S_{10} диклоалкил-

в котором если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} циклоалкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{-10} циклоалкил)- S_{1-4} алкил, то S_{-10} необязательно замещен S_{1-4} алкил S_{1-4} необязательно S_{1-4} алкил S_{1-4} ванисимо выбранными S_{1-4} алкил;

каждый R^n независимо выбирают из группы: C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o , NR^oR^o , $NR^oC(O)R^o$, $NR^oC(O)NR^oR^o$, $NR^oS(O)NR^oR^o$, $NR^oS(O)NR^o$

каждый R^d независимо выбирают из D, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного

гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)NR^e$, $C(O)NR^$

в котором если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбирают из группы: H, D, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} циклоалкил, S_{-10} циклоалкил- S_{-10} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{-10} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{-10} алкил, S_{-10} членный гетероарил)- S_{-10} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- S_{-10} алкил,

в котором если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил,

в котором если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями;

каждый R^P независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)

NHOR', OR', SR', C(O)R', C(O)NR'R', C(O)OR', OC(O)R', OC(O)NR'R', NHR', NR'R', NR'C(O)R', NR'C(O)NR'R', NR'C(O)OR', C(=NR')NR'R', NR'C(=NR')NR'R', NR'C(=NR')NR'R', NR'C(=NCN)NR'R', SF₅, P(O)R'R', P(O)(OR')(OR'), S(O)R', S(O)NR'R', S(O)₂R', NR'S(O)₂R', NR'S(O)₂NR'R' $_{\rm H}$ S(O)₂NR'R';

каждый R^0 или R^r независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил,

в котором если R^o или R^r представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбирают из группы: D, OH, CN, —COOH, NH₂, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₄ алкилтио, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, —CONHR¹², — NHC(O)R¹², —OC(O)R¹², —C(O)OR¹², —C(O)R¹², —SO₂R¹², —NHSO₂R¹², —SO₂NHR¹² и NR¹²R¹².

в котором если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, — COOH, NH₂, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

$$R^4$$
 R^8 R^8 R^9 R^2 R^2 R^3 R^2 R^4 R^5 R^2 R^2 R^3 R^2 R^4 R^5 R^2 R^4 R^5 R^6 R^2 R^4 R^5 R^6 R^6

приемлемые соли или сольваты, в которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

приемлемые соли или сольваты, в которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

$$R^3$$
 $N=A^1$ R^3 R

$$R^3$$
 $N=A^1$ R^3 $N=A^1$ R^3 $N=A^1$ R^3 $N=A^1$ R^3 $N=A^1$ R^2 $N=A^1$ N

приемлемые соли или сольваты, в которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

$$\mathbb{R}^3$$
 \mathbb{R}^4 \mathbb{R}^4

Формулу (XVIII), или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в которых

указанные переменные соответствуют определенным в данном документе и в которых при наличии более одного R^b каждый R^b является независимым от других.

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие формулу сольвата

$$R^3$$
 $N = R^4$
 R^5
 R_2
 $N = R^5$
 R_2
 $N = R^5$
 R_3
 $N = R^5$
 R_4
 $N = R^5$

вышеуказанного соединения, имеют Формулу (XIX-a)

где

 R^2 представляет собой Me или OMe;

R³ представляет собой H, D или F;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

 R^5 представляет собой изопропил, -CF₃(CH)CH₃, -C₃₋₆ циклоалкил или -CH₂-(C₃₋₆ циклоалкил);

 R^b представляет собой NHCOR 13 или CN; и

 R^{13} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S-10-членный гетероарил, S-10-членный гетероциклоалкил, S-10-членный гетероарил)-S-10-членный гетероарил

В некоторых вариантах осуществления соединения, имеющие Формулу (XXIII-а)

$$R^3$$
 R^{10}
 R^{11}
 R^2
 R^3
 R^4
 R^4
 R^4

где:

R² представляет собой H, D, галоген или Ме;

R³ представляет собой H, D или F;

 R^{10} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил;

 R^{11} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил;

R^b представляет собой NHCOR¹⁴; и

 R^{14} представляет собой H, -CH₂CN или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения, имеющие

F OH R11

, или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в

которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы ингибирования фермента CDK, включающие: приведение в контакт фермента CDK с эффективным количеством соединения, как предложено в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей такое же вещество.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем способ включает введение субъекту соединения, предложенного в

данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей такое же вещество.

В некоторых вариантах осуществления предложены способы лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем способ включает введение субъекту соединения, предложенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, содержащей это вещество.

В некоторых вариантах осуществления предложена фармацевтическая композиция, содержащая одно или более соединений или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов, или соединение с одной из различных формул, предложенных в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

Стереоизомеры композиций с одной из различных формул, предложенных в данном документе, и их фармацевтические соли и сольваты также рассматриваются, описаны и охватываются в данном документе. Описаны способы применения соединений с формулой, предложенной в настоящем документе, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения с формулой, представленной в данном документе.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Раскрытие сущности изобретения может быть более полным со ссылкой на следующее описание, включая следующие определения и примеры. Некоторые признаки представляемых соединений и способов, которые описаны в настоящем документе в контексте отдельных аспектов, также могут быть представлены в комбинации в одном аспекте. Альтернативно, различные признаки представляемых соединений и способов, которые для краткости описаны в контексте одного аспекта, также могут быть представлены отдельно или в любой подкомбинации.

В различных местах в настоящем описании заместители соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, предполагается, что варианты осуществления включают в себя каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, термин « C_{1-6} алкил» или « C_{1} - C_{6} алкил» специально предназначен для индивидуального описания метила, этила, C_{3} алкила, C_{4} алкила, C_{5} алкила и C_{6} алкила.

Кроме того, следует учитывать, что определенные варианты осуществления, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные

признаки вариантов осуществления, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой приемлемой подкомбинации.

Если не указано иное, то все процентные доли и соотношения, используемые в настоящем документе, приведены по массе.

Термин «алкил», когда он используется отдельно или в качестве части группы заместителя, относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, спироциклической группе или конденсированной или мостиковой бициклической группе, каждая из которых имеет от 1 до 12 атомов углерода («С₁-С₁₂»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода (« C_1 - C_6 »), в группе. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C_1 алкил), этил (Еt, С2 алкил), н-пропил (С3 алкил), изопропил (С3 алкил), бутил (С4 алкил), изобутил (С4 алкил), втор-бутил (С4 алкил), трет-бутил (С4 алкил), пентил (С5 алкил), изопентил (С5 алкил), трет-пентил (С5 алкил), гексил (С6 алкил), изогексил (С6 алкил) и т. п. Термин «спироциклическая группа» относится к спироциклическим соединениям, в которых два кольца имеют только один общий атом, спиро-атом, который обычно представляет собой четвертичный атом углерода. Примеры спироциклических соединений представляют собой спиро[2,3]ундекан, спиро[3,3]гептан и спиро[5,5]ундекан. Термин «конденсированная бициклическая группа» относится к конденсированным бициклическим соединениям, в которых два кольца имеют два общих смежных атома. Примеры конденсированных бициклических соединений включают бицикло[4.4.0]декан, α-туйен и декалин и т. п. Термин «мостиковая бициклическая группа» относится к мостиковым бициклическим соединениям, в которых два кольца имеют три или более общих атомов, разделяя два атома-моста мостом, содержащим как минимум один атом. Примеры мостиковых бициклических соединений включают бицикло[2.2.1] гептан, бицикло[1.1.1] пентан, бицикло[2.2.1] гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло-[3.3.1]нонан, бицикло[3.3.3]ундекан и т. п. Термин «галогеналкил», когда он используется отдельно или как часть группы заместителя, относится к углеводородной группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода (« C_1 - C_{12} »), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («С₁-С₆») в группе, где один или более атомов водорода в группе были заменены атомом галогена. Примеры галогеналкильных групп включают трифторметил (-СF₃, С1галогеналкил), трифторэтил (-СН2СF3, С2галогеналкил) и т. п.

Термин «гало» или «галоген» относится к хлору, фтору, брому или йоду.

Термин «оксо» относится к атому кислорода (т. е. =O) в качестве двухвалентного заместителя, образующего карбонильную группу при присоединении к углероду (например, C=O) или образующего нитрозо, сульфинил или сульфонил при присоединении к гетероатому азота или серы.

Термин «циклоалкил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к моноциклическим, бициклическим или трициклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («С3-С10»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («С3-С6»), или от 3 до 7 атомов углерода («С3-С7»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (С3), циклобутил (С4), циклопропилметил (С4), циклопентил (С5), циклогексил (С6), 1-метилциклопропил (С4), 2-метилциклопентил (С4), адамантанил (С10) и т. п.

Термин «гетероциклоалкил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к любой из трех-четырнадцати-членных моноциклических, бициклических или трициклических насыщенных кольцевых структур, содержащих по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильные группы могут быть описаны по количеству атомов в группе или по количеству атомов углерода в группе. Термин «бициклическая» кольцевая структура относится к спироциклическому, конденсированному бициклическому или мостиковому бициклическому кольцу. Например, термин «4-10-членный гетероциклоалкил» относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атомов. Термин -С4-С6 гетероциклоалкил, например, относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от четырех до шести атомов углерода. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена к любому гетероатому или атому углерода кольца таким образом, что результат представляет собой стабильную структуру. Примеры приемлемых гетероциклоалкильных групп включают, без ограничений, азепанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил, декахидрохинолин, 2-азаспиро[5.5] ундекан, 6-окса-3-азабицикло[3.1.1] гептан и т. п.

Термин «арил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к моно- или бициклической ароматической углеводородной кольцевой

структуре, содержащей 6 или 10 атомов углерода в кольцевой системе. Примеры арильных групп представляют собой фенил и нафтил.

Термин «гетероарил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к моно-, би- или трициклической ароматической кольцевой структуре, включающей атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 9, 10 или 14 кольцевых атомов. Гетероарильные группы могут быть описаны по количеству атомов в группе или по количеству атомов углерода в группе. Таким образом, термин «5-14-членный гетероарил» относится к гетероарильной группе, содержащей от 5 до 14 кольцевых атомов. Термин «-С4-С6 гетероарил», например, относится к гетероарильной группе, содержащей от четырех до шести атомов углерода. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничений, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридинил, пиридинил, пиразинил, пиразинил, пиразанил, индолизинил, индолил и т. п.

При использовании в настоящем документе диапазона атомов углерода, например C_1 - C_6 , в него включены все диапазоны, а также отдельные количества атомов углерода. Например, « C_1 - C_3 » включает C_1 - C_3 , C_1 - C_2 , C_2 - C_3 , C_1 , C_2 и C_3 . Диапазон атомов углерода может быть выражен с помощью альтернативных выражений. Например, термин « C_{1-6} » представляет собой альтернативное выражение « C_1 - C_6 ».

Если в настоящем документе описана кольцевая система, имеющая диапазон членов, например, «5-14-членный», включены все диапазоны, а также отдельные числа атомов. Например, «5-14-членный» включает 5-6-членный, 5-10-членный, 6-9-членный, 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный и т. п.

В настоящем документе термин «алкокси» относится к —О-алкильной группе. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (*например*, н-пропокси и изопропокси), трет-бутокси и т. п.

Термин «алкенил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к группе с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащей от 2 до 12 атомов углерода («С2-С12»), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода («С2-6»), в группе, где группа включает по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь алкенильных групп, включает винил (-CH=CH2; С2алкенил), аллил (-CH2-CH=CH2; С3алкенил), пропенил (-CH=CHCH3; С3 алкенил); изопропенил (-C(CH3)=CH2; С3 алкенил),

бутенил (-CH=CHCH₂CH₃; С₄алкенил), втор-бутенил (-C(CH₃)=CHCH₃; С₄ алкенил), изобутенил (-CH=C(CH₃)₂; С₄ алкенил), 2-бутенил (-CH₂CH=CHCH₃; С₄ алкил), пентенил (CH=CHCH₂CH₂CH₃ или CH2=CHCH₂CH₂CH₂-; С₅ алкенил) и т. п.

Термин «алкинил» при использовании отдельно или в качестве части группы заместителя относится к группе с неразветвленной или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12 атомов углерода («С2-С12»), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода («С2-С6») в группе, где группа включает по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь; Примеры алкинильных групп включают этинил (-С≡СН; С2 алкинил), пропаргил (-СН2-СН≡СН; С3 алкинил) и т. п.

Соединения, описанные в данном документе, могут быть асимметричными (например, имеющими один или более стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут выделяться в оптически активной или рацемической форме. Способы получения оптически активных форм из оптически активных исходных материалов, например, путем разрешения рацемических смесей или путем стереоселективного синтеза, известны в данной области техники. Геометрические изомеры олефинов, двойных связей С=N и т. п. также могут присутствовать в описанных здесь соединениях, и все такие стабильные изомеры относятся к настоящим вариантам осуществления. Геометрические изомеры соединений согласно настоящим вариантам осуществления описаны и могут выделяться в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Соединения, представленные в настоящем документе, также могут включать таутомерные формы. Подразумеваются все таутомерные формы.

В некоторых вариантах осуществления соединения могут существовать в виде поворотных изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения существуют в виде смесей поворотных изомеров в любой пропорции. В других вариантах осуществления соединения существуют в виде конкретных поворотных изомеров, по существу не содержащих других поворотных изомеров.

Соединения также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают в себя атомы, имеющие одинаковое атомное число, но разные массовые числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий.

В некоторых вариантах осуществления соединения и их соли по существу выделены. Термин «по существу выделенный» означает, что соединение по меньшей мере частично или по существу выделено из среды, в которой оно образовано или обнаружено. Частичное выделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением. Существенное выделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60%, по меньшей мере приблизительно 70%, по меньшей мере приблизительно 80%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 95%, по меньшей мере приблизительно 99% по массе соединения или его соли. Способы выделения соединений и их солей являются общепринятыми в данной области техники.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям соединений, описанных в данном документе. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, где исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в форму его соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничений, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли включают, без ограничений, общепринятые нетоксичные соли образованного исходного соединения, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе или в их смеси; обычно предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Перечни приемлемых солей приведены в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из источников включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Выражение «фармацевтически приемлемые» используется в настоящем документе для обозначения соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в

рамках обоснованных медицинских представлений подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо с обоснованным соотношением польза/риск.

Термин «фармацевтически приемлемый эксципиент» относится к веществу, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически допустимым для введения субъекту, такому как инертное вещество, добавляемое в фармацевтическую композицию или иным образом используемое в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

Термин «сольват» относится к физической ассоциации соединения, предложенного в данном документе, с одной или более молекулами растворителя.

Термин «субъект» включает в себя людей. Термины «человек», «пациент» и «субъект» используются в данном документе взаимозаменяемо.

В контексте данного документа выражение «нуждающийся в этом» означает, что животное или млекопитающее (субъект) было идентифицировано как имеющее потребность в конкретном методе или лечении. В некоторых вариантах осуществления для идентификации может использоваться любое средство диагностики. В любом из методов и способов лечения, описанных в настоящем документе, животное или млекопитающее может нуждаться в них. В некоторых вариантах осуществления животное или млекопитающее находится в среде или окажется в среде, в которой преобладает конкретное заболевание, расстройство или патологическое состояние. В некоторых вариантах осуществления субъект, нуждающийся в этом, предположительно имеет патологическое состояние, которое необходимо лечить.

Термин «оказание медицинской помощи» или «лечение» любого заболевания или расстройства в некоторых вариантах осуществления относится к устранению заболевания или расстройства (т.е. к прекращению или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его указанных клинических симптомов). В другом варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к устранению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не заметен субъекту. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение»

относится к снижению интенсивности заболевания или расстройства с физической (например, стабилизация заметного симптома) или физиологической точки зрения (например, стабилизация физического параметра), либо и то и другое. В еще одном варианте осуществления «оказание медицинской помощи» или «лечение» относится к замедлению развития заболевания или расстройства.

В контексте данного документа выражение «целое число от X до Y» означает любое целое число, которое включает конечные точки. Например, выражение «целое число от X до Y» или «1–5» или «от 1 до 5» означает 1, 2, 3, 4 или 5 или любое значение из них, если оно соответствует термину «целое число».

«Соединения по данному изобретению» и эквивалентные выражения предназначены для охвата соединений по любым из описанных в данном документе формул или структурных представлений, а также их подродов, которые включают стереоизомеры (например, энантиомеры, диастереомеры) и структурные изомеры (например, таутомеры) различных соединений и смесей, представленных в данном документе, а также их фармацевтически приемлемых солей там, где это допускается контекстом.

В контексте данного документа термин «изотопический вариант» относится к соединению, которое содержит пропорции изотопов в одном или более атомах, составляющих такое соединение, которые превышают их природное содержание. Например, «изотопический вариант» соединения может быть радиоактивно-меченным, т. е. содержать один или более радиоактивных изотопов или может быть помечен нерадиоактивными изотопами, такими как, например, дейтерий (²H или D), углерод-13 (¹³C), азот-15 (¹⁵N), или т. п. Следует понимать, что в соединении, где произведена такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут варьироваться, так что, например, любой атом водорода может быть ²H/D, любой атом углерода может быть ¹³C или любой атом азота может быть ¹⁵N и что присутствие и размещение таких атомов могут определяться специалистами в данной области техники.

Также следует понимать, что соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу, но отличающиеся по природе или последовательности связывания их атомов или расположению их атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые отличаются расположением атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры и атропоизомеры. Соединения по данному изобретению могут содержать один или более асимметричных центров; следовательно, такие

соединения могут быть получены в виде отдельных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров в каждом асимметричном центре или их смесей. Если не указано иное, описание или название определенного соединения в описании и формуле изобретения подразумевает включение всех его стереоизомеров и смесей, рацемических или иных. Если структура имеет один хиральный центр, но для этого центра не указана стереохимия, то оба энантиомера, по отдельности или в виде смеси энантиомеров, включены в эту структуру. Если структура имеет более одного хирального центра, но для центров не указана стереохимия, то все энантиомеры и диастереомеры, по отдельности или в виде смеси, включены в эту структуру. Способы определения стереохимии и выделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники.

В описании, где композиции описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные компоненты, или где процессы описаны как имеющие, включающие или содержащие конкретные этапы процесса, подразумевается, что композиции, описанные в данном документе, также по существу состоят или состоят из перечисленных компонентов, и что процессы, описанные в данном документе, также по существу состоят или состоят из перечисленных этапов обработки. Кроме того, следует понимать, что порядок выполнения этапов или определенных действий является несущественным, если процесс остается функциональным. Кроме того, два или более этапов или действий могут выполняться одновременно.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются соединения с Формулой (I) или Формулой (II):

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям Формулы (I).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений Формулы (I).

В других вариантах осуществления изобретение относится к соединениям Формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям или сольватам соединений Формулы (II).

В некоторых вариантах осуществления X^1 , X^2 и X^3 в соединениях Формулы (I) или Формулы (II) каждый независимо представляет собой N или \mathbb{CR}^3 .

В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой N. В других вариантах осуществления X^1 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой N. В других вариантах осуществления X^2 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой N. В других вариантах осуществления X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых аспектах A¹ в соединениях Формулы (I) представляет собой N или C-R⁴.

В некоторых вариантах осуществления A^1 представляет собой N.

В других вариантах осуществления А¹ представляет собой С-R⁴.

В некоторых аспектах B^1 в соединениях Формулы (I) представляет собой $C\text{-}R^6R^7$, N- R^5 , O или S.

В некоторых вариантах осуществления ${\bf B}^1$ представляет собой ${\bf C}{\bf -}{\bf R}^6{\bf R}^7$.

В других вариантах осуществления ${\bf B}^1$ представляет собой ${\bf N}{\bf -}{\bf R}^5$.

B других вариантах осуществления B^1 представляет собой O.

В других вариантах осуществления B^1 представляет собой S.

В некоторых аспектах A^2 в соединениях Формулы (II) представляет собой N-R 8 , S или O.

В некоторых вариантах осуществления A^2 представляет собой $N\text{-}R^8$.

В других вариантах осуществления ${\bf A}^2$ представляет собой ${\bf S}.$

В других вариантах осуществления ${\bf A}^2$ представляет собой ${\bf O}$.

N.

В некоторых аспектах B^2 в соединениях Формулы (II) представляет собой C- R^9 или

В некоторых вариантах осуществления B^2 представляет собой $C\text{-}R^9$.

В других вариантах осуществления B^2 представляет собой N.

В некоторых аспектах R^1 в соединениях Формулы (I) или Формулы (II) выбирают из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, S_{5-14}

членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила; где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, например, C_6 алкил, C_5 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил, C_6 алкил, C_6 алкил, C_7 алкил, C_8 алкил, C_9 алкил, C_9 алкил, C_9 алкил, метил, этил, изопропил и т. п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^6 заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} алкокси, например, C_6 алкокси, C_5 алкокси, C_4 алкокси, C_3 алкокси, C_2 алкокси, C_1 алкокси, метокси, этокси, изопропокси и т. п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, например C_6 алкенил, C_5 алкенил, C_4 алкенил, C_5 алкенил, C_6 алкенил, C_6 алкенил, C_7 алкенил, отенил, пропенил, изопропенил и т. п., где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{2-6} алкинил, например C_6 алкинил, C_5 алкинил, C_4 алкинил, C_5 алкинил, C_6 алкинил, C_6 алкинил, C_7 алкинил, C_8 алкинил, C_9 ал

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{6-10} арил, например C_6 арил, C_7 арил, C_8 арил, C_9 арил, C_{10} арил, фенил, нафтил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например C_{10} циклоалкил, C_9 циклоалкил, C_8 циклоалкил, C_7 циклоалкил, C_6 циклоалкил, C_5 циклоалкил, C_4 циклоалкил, C_3 циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой циклопентил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В других вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой 5-14-членный гетероарил, например 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил, 11-членный гетероарил, 12-членный гетероарил, 13-членный гетероарил, 14-членный гетероарил, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой 4-10-членный гетероциклоалкил, например, 10-членный гетероциклоалкил, 9-членный гетероциклоалкил, 8-членный гетероциклоалкил; 7-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидрофуранил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В других вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{6-10} арил- C_{1-10} алкил, например C_{6-10} арил- C_{1-10} арил- C_{2-10} арил- C_{2-10} арил- C_{3-10} арил- C_{3-10} арил- C_{4-10} арил- C_{4-10} алкил, C_{6-10} арил- C_{4-10} алкил, C_{6-10} арил- C_{4-10} алкил, C_{10} арил- C_{1-10} алкил, C_{10} арил- C_{2-10} алкил, C_{10} арил- C_{3-10} алкил, C_{10} арил- C_{4-10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} алки

В других вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, например C_{3-10} циклоалкил- C_{1} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{2} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{3} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_{4} алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В других вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, например (5-14-членный гетероарил)- C_1 алкил, (5-14-членный гетероарил)

членный гетероарил)-С2 алкил, (5-14-членный гетероарил)-С3 алкил, (5-14-членный гетероарил)-С4 алкил, (5-членный гетероарил)-С1 алкил, (5-членный гетероарил)-С2 алкил, (5-членный гетероарил)-С3 алкил, (5-членный гетероарил)-С4 алкил, (6-членный гетероарил)-С3 алкил, (6-членный гетероарил)-С3 алкил, (6-членный гетероарил)-С3 алкил, (6-членный гетероарил)-С4 алкил, (9-членный гетероарил)-С2 алкил, (9-членный гетероарил)-С4 алкил, (10-членный гетероарил)-С3 алкил, (10-членный гетероарил)-С4 алкил, (10-членный гетероарил)-С3 алкил, (10-членный гетероарил)-С4 алкил, (10-членный гетероарил)-С3 алкил, (10-членный гетероарил)-С4 алкил, (10-членный гетероарил)-С4 алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными \mathbb{R}^b заместителями.

В других вариантах осуществления R^1 представляет собой (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, например (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{2} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{3} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{4} алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых аспектах, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 в соединениях Формулы (I) или Формулы (II) каждый независимо выбирают из H, D, галогена, оксо, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NO₂, OR^{a1}, SR^{a1}, NHOR^{a1}, C(O)R^{a1}, C(O)NR^{a1}R^{a1}, C(O)OR^{a1}, OC(O)NR^{a1}R^{a1}, NHR^{a1}, NR^{a1}R^{a1}, NR^{a1}C(O)R^{a1}, NR^{a1}C(O)OR^{a1}, NR^{a1}C(O)OR

в котором если R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 не является галогеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-3} алкил замещен двумя R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил, необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил замещен одним C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил замещен одним C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил замещен одним C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил замещен одним C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил замещен одним C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил или необязательно замещенный C_{1-6} алкил н

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения ${\bf R}^4$ представляет собой ${\bf H}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой D.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой галоген (т. е. F, Cl, Br или I).

B некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой F. В других вариантах осуществления R^2 представляет собой C1.

 ${f B}$ некоторых вариантах осуществления изобретения ${f R}^3$ представляет собой галоген. ${f B}$ некоторых вариантах осуществления изобретения ${f R}^3$ представляет собой ${f F}$. ${f B}$ других вариантах осуществления ${f R}^3$ представляет собой ${f C}1$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой оксо.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, например C_6 алкил, C_5 алкил, C_4 алкил, C_3 алкил, C_2 алкил, C_1

алкил, -метил, -этил, -изопропил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения \mathbb{R}^2 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения \mathbb{R}^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой метил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой метил. В других вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 представляет собой метил.

B некоторых вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой метил. В других вариантах осуществления изобретения R^9 представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкокси, например, C_6 алкокси, C_5 алкокси, C_4 алкокси, C_3 алкокси, C_4 алкокси, изопропокси и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{2-6} алкенил, например C_6 алкенил, C_5 алкенил, C_4 алкенил, C_5 алкенил, -этенил, -пропенил, -изопропенил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{2-6} алкинил, например C_6 алкинил, C_5 алкинил, C_4 алкинил, C_5 алкинил, C_6 алкинил, C_7 алкинил, C_9 алкинил,

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} галогеналкил, например C_6 галогеналкил, C_5 галогеналкил, C_4 галогеналкил, C_3 галогеналкил, C_2 галогеналкил, C_1 галогеналкил, галогенметил, галогенэтил, галогенизопропил и т. п.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси, например, C_6 галогеналкокси, C_5 галогеналкокси, C_4 галогеналкокси, C_3 галогеналкокси, C_2 галогеналкокси, C_1 галогеналкокси, галогенизопропокси и т. п.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{6-10} арил, например, C_6 арил, C_7 арил, C_8 арил, C_9 арил, C_{10} арил, фенил,

нафтил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, например, C_{10} циклоалкил, C_9 циклоалкил, C_8 циклоалкил, C_7 циклоалкил, C_6 циклоалкил, C_5 циклоалкил, C_4 циклоалкил, C_3 циклоалкил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой 5-10-членный гетероарил, например, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил, 10-членный гетероарил, пирролил, фурил, тиофенил (тиенил), оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиразолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуразанил, индолизинил, индолил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой 4-14-членный гетероциклоалкил, например, 10-членный гетероциклоалкил, 9-членный гетероциклоалкил, 8-членный гетероциклоалкил; 7-членный гетероциклоалкил, 6-членный гетероциклоалкил, 5-членный гетероциклоалкил, 4-членный гетероциклоалкил, пиперидинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, например, C_{6-10} арил- C_1 алкил, C_{6-10} арил- C_2 алкил, C_{6-10} арил- C_3 алкил, C_{6-10} арил- C_4 алкил, C_6 арил- C_4 алкил, C_6 арил- C_4 алкил, C_{10} арил- C_5 алкил, C_{10} арил- C_6 арил- C_7 алкил, C_{10} арил- C_8 алкил, C_{10} арил- C_9 алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} алкил, C_{10} арил- C_{10} алкил, C_{10} алкил, C_{10}

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, например, C_{3-10} циклоалкил- C_{1} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{2} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{5-6} циклоалкил- C_{1} алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{2} алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{3} алкил, C_{3-6} циклоалкил- C_{4} алкил, C_{5-6} циклоалкил- C_{5} алкил, C_{5}

 $_{6}$ циклоалкил- $_{C4}$ алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^{b} заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ или R⁹ представляет собой (5-14-членный гетероарил)-С₁₋₄ алкил, например (5-14-членный гетероарил)-С₁ алкил, (5-14-членный гетероарил)-С₂ алкил, (5-14-членный гетероарил)-С₃ алкил, (5-14-членный гетероарил)-С₄ алкил, (5-членный гетероарил)-С₄ алкил, (5-членный гетероарил)-С₄ алкил, (6-членный гетероарил)-С₅ алкил, (6-членный гетероарил)-С₆ алкил, (6-членный гетероарил)-С₇ алкил, (6-членный гетероарил)-С₇ алкил, (9-членный гетероарил)-С₇ алкил, (9-членный гетероарил)-С₇ алкил, (9-членный гетероарил)-С₈ алкил, (9-членный гетероарил)-С₉ алкил, (10-членный гетероарил)-С₉ алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой (4-14-членный гетероциклоалкил)- $C_{1\cdot 4}$ алкил, например (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_1 алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_2 алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_4 алкил и т. п., необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой CN.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой NO_2 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой OR^{a1} .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой SR a1 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой NHOR a1

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $C(O)R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $C(O)NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $C(O)OR^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $OC(O)R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $OC(O)NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой NHR a1 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{al}C(O)R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{a1}C(O)OR^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{al}C(O)NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $C(=NR^{a1})R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{al}C(=NOH)NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{al}C(=NCN)NR^{al}R^{al}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{a1}S(O)R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $S(O)R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $S(O)NR^{a1}R^{a1}$ $S(O)_2R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой SF₅.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $P(O)R^{a1}R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $P(O)(OR^{a1})(OR^{a1})$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $B(OR^{a1})_2$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой $S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_3 - C_7 спироциклическое кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^{a1} независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-4} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-4} алкил;

в котором если R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероарил)

14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^{a1} представляет собой необязательно замещенный 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^b заместитель независимо выбирают из D, галогена, оксо, C_{1-4} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-14-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, C_{1-4} а

в котором если R^b представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-6} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b представляет собой $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.

В других вариантах осуществления изобретения R^b представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^c независимо выбирают из H, D, OH, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкомси, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, S_{10} членного гетероарила, S_{10} членный гетероарил)- S_{10} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- S_{1-4} алкила;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^f независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, CN, CO, CO,

в котором если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} циклоалкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{10} циклоалкил)- S_{1-4} алкил, то S_{10} необязательно замещен S_{10} 3, 4 или S_{10} независимо выбранными S_{10} алкил.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^n независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, галогена, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)NR^o$, C(

В некоторых аспектах изобретения каждый R^d независимо выбирают из D, оксо, C₁-6 алкила, C₁₋₆ галогеналкила, галогена, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкила, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкила, CN, NH₂, NHOR^e, OR^e, SR^e, C(O)R^e, C(O)NR^eR^e, C(O)OR^e, OC(O)R^e, OC(O)NR^eR^e, NHR^e, NR^eC(O)R^e, NR^eC(O)NR^eR^e, NR^eC(O)OR^e, C(=NR^e)NR^eR^e, NR^eC(=NCN)NR^eR^e, SF₅, P(O)R^eR^e, P(O)(OR^e), S(O)R^e, S(O)R^e, S(O)R^eR^e, SG(O)₂R^e, NR^eS(O)₂R^e, NR^eS(O)₂NR^eR^e и S(O)₂NR^eR^e,

в котором если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^e независимо выбирают из H, D, CN, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, C_{1-10} сиклоалкила, C_{1-10} сиклоалкила, C_{2-10} арила, C_{3-10} сиклоалкила, C_{3-10} сиклоалкила

членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила,

в котором если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^g независимо выбирают из H, D, C_{1-6} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} членного гетероарила, C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил)- C_{1-4} алкила,

в котором если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^P независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10-членного гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10-членного гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, галогена, C_{10} NHOR T , C_{10} OR T ,

В некоторых аспектах изобретения каждый R^o или R^r независимо выбирают из H, D, C_{1-4} алкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5- или 6-членного гетероарила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-4} алкенила и C_{2-4} алкинила,

в котором если R^o или R^r представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5- или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^q независимо выбирают из D, OH, CN, —COOH, NH₂, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₆ алкилтио, фенила, 5-6-членного гетероарила, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членного гетероциклоалкила, —CONHR¹², —NHC(O)R¹², —OC(O)R¹², —C(O)OR¹², —C(O)R¹², —SO₂R¹², —NHSO₂R¹², —SO₂NHR¹² и NR¹²R¹²,

в котором если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, — COOH, NH₂, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил.

В некоторых аспектах изобретения каждый R^{12} независимо представляет собой $C_{1\text{-}}$ 6 алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (I) или Формулу (II) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

 X^1, X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CR^3 ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C-R 9 ; R $_1$ представляет собой C $_{3-10}$ циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 R^3 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 R^4 представляет собой H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

 R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

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

 ${
m R}^7$ представляет собой C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C₄₋₇ спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и

 R^9 представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил, $C_{1\text{-}6}$ алкокси, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

 R^b представляет собой 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (I) или Формулу (II) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где

 X^{1} , X^{2} и X^{3} каждый независимо представляет собой N или CR^{3} ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R $^6R^7$, N-R 5 ;

 A^2 представляет собой N-R 8 , S или O;

 ${\bf B}^2$ представляет собой C- ${\bf R}^9$;

 R_1 представляет собой $C_{3\text{--}10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 ${
m R}^3$ представляет собой H, D, OH, галоген, CN, ${
m C}_{1\text{--}6}$ алкил, ${
m C}_{3\text{--}10}$ циклоалкил, ${
m C}_{1\text{--}6}$ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 R^4 представляет собой H, D, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

 R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

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

 R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C4-7 спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и

 R^9 представляет собой C_{1-6} алкил;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

 R^b представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)R^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, NR^c

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, $C_{1\text{-}4}$ алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой соединения Формулы (I) или Формулы (II) или их фармацевтически приемлемую соль или сольват; при этом

 X^1, X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CR^3 ;

 A^1 представляет собой N или C- R^4 ;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 ;

R₁ представляет собой C₃-C₇ циклоалкил, замещенный 1 R^b заместителем;

 R^b представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$;

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, C ₁₋₄ алкил или OR^g ; каждый R^g независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

 R^2 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

 R^3 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₆ алкил;

 R^5 представляет собой C_{1-6} алкил;

или ${\rm R}^4$ и ${\rm R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 метильными группами;

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

 R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C4-7 спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

 R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или ${\bf R}^8$ и ${\bf R}^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или Формулы (II) или их фармацевтически приемлемая соль или сольват представляют собой соединения, в которых

 X^1, X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или $CR^3;$

 A^1 представляет собой N или C- R^4 ;

 ${\bf B}^1$ представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵, O или S;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C-R 9 или N;

 R_1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-

гидроксициклопропан-1-карбоксамидо,

, 2-(тиазол-4-ил) ацетамидо,

, метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-

метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-

NC(O)NHCH2CH3), морфолин-4-карбоксамидо, т. е.

или 4-метилпиперазин-1-

 R^2 представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

 R^3 представляет собой H, галоген, C₁-C₆ алкил;

 R^4 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

 R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 метильными группами;

 R^6 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

 R^7 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

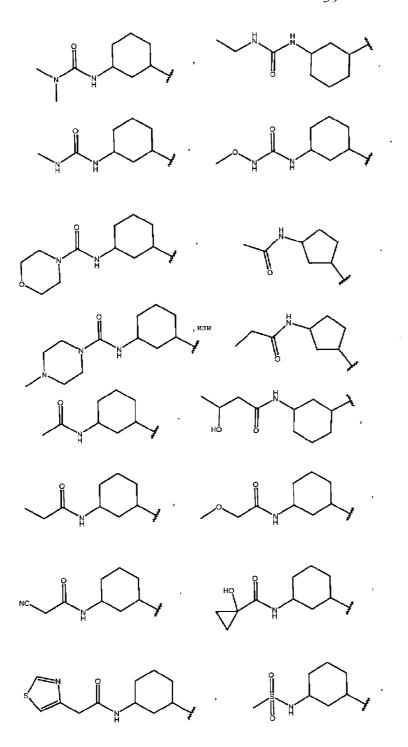
или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_4 - C_7 спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

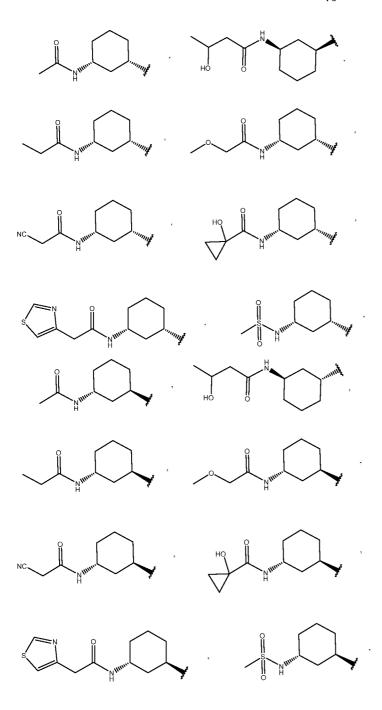
 R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или ${\bf R}^8$ и ${\bf R}^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 метильными группами.

B некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 в соединениях Формулы (I) или Формулы (II) представляет собой



В других вариантах осуществления изобретения ${\bf R}^1$ представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединение имеет

$$\mathbb{R}^4$$
 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^8 \mathbb{R}^9 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^1 или Формулу (IV)

Формулу (III) $\overset{\text{H}}{\mapsto}$ или Формулу (IV) $\overset{\text{H}}{\mapsto}$ или представляє собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^8 , R^9 , X^1 , X^2 и X^3 соответствуют определению в настоящем документе и по всему тексту.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой $N,\,X^2$ представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, $\mathbb{C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{3\text{--}10}$ циклоалкил, $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкоксил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил; R^5 представляет собой C_{1-6} алкил; или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей,

где каждый R^b представляет собой независимо C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , $NR^$

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как, без ограничений, CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, такой как, без ограничений, $CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, такой как, без ограничений, CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, \mathbb{C}_{1-6} алкил, \mathbb{C}_{3-10} циклоалкил, \mathbb{C}_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

где каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , NR

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 R^b заместителем. В

других вариантах осуществления изобретения R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^f заместители независимо представляют собой галоген, CN или OR^g . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^g независимо представляет собой R^g независимо представляет собой

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил; или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей; где:

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)OR^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$, $NR^cS(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^8 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf R}^9$ представляет собой ${\bf C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно ${\bf CH}({\bf CH}_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, $\mathbb{C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

где каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , $NR^$

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль, где ${\bf R}^1$ представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$. В некоторых

вариантах осуществления изобретения R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^f заместители независимо представляют собой галоген, CN или OR^g . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил. В других вариантах осуществления изобретения R^g заместитель на R^1 представляет собой ацетамидо (- $NHC(O)CH_3$), 3-гидроксибутанамидо (- $NHC(O)CH_2CH(OH)CH_3$), пропионамидо (- $NHC(O)CH_2CH_3$), 2-метоксиацетамидо (- $NHC(O)CH_2-CN$), 1-гидроксициклопропан-1-

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R^3 независимо представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где каждый R^3 независимо представляет собой H или галоген, такой как, без ограничений, Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где только один из R^3 представляет собой OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил, а остальные представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (III) или Формулу (IV) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где один из R^3 представляет собой галоген, предпочтительно Cl или F, а остальные представляют собой H.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой стереоизомеры, предложенные в настоящем документе и выше, такие как в пункте 00160.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет

или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где переменные соответствуют определенным в настоящем документе и по всему тексту.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2

представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^2 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)-(XII) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями, где:

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , NR^c , NR^c , NR

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный $1\ R^b$ заместителей.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^1 представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 R^b заместителем.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой ее фармацевтически приемлемую соль или сольват, где 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10}

карбоксамидо, , 2- (тиазол-4-ил) ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH₂CH₃), морфолин-4-

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет

Формулу (VII)
$$R^{2}$$
 R^{3} R^{3}

или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\rm A}^1$ представляет собой ${\rm N}.$

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где A^1 представляет собой C- R^4 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой ${\bf C}{\bf -R}^6{\bf R}^7$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой N-R 5 .

B некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где B^1 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\rm R}^4$ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно $CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (V), Формулу (VI), Формулу (VII) или Формулу (XI), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf R}^4$ и ${\bf R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами ${\bf R}^b$ заместителей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 . В некоторых вариантах осуществления изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 ; и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 . В некоторых вариантах осуществления, где R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_4 - C_7 спироциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления изобретения, где C_4 - C_7 спироциклическое кольцо представляет собой спироциклопентановое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет

$$\mathbb{R}^3$$
 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^2 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^4 , Формулу (VIII)

$$R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}{\overset{N}}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}{\overset{N}}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N-A^{2}}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N}{\underset{N}} = R^{3} \stackrel{N}{\underset{N}}$$

Формулу (X) $\overset{\text{H}}{\mapsto}$ или Формулу (XII) $\overset{\text{H}}{\mapsto}$, или представля собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где A^2 представляет собой N-R 8 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где A^2 представляет собой S.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где A^2 представляет собой O.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где B^2 представляет собой C- R^9 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где ${\bf B}^2$ представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^8 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathrm{H}_3$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно $CH(CH_3)_2$.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет Формулу (VIII), Формулу (IX), Формулу (X) или Формулу (XII), или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H, OH, галоген, CN, \mathbb{C}_{1-6} алкил, \mathbb{C}_{3-10} циклоалкил, \mathbb{C}_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (V)- (XII) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H или галоген, предпочтительно Cl или F.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет любую из Формул (I)-(XII) или представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где \mathbb{R}^1

представляет собой
$$R^b$$
 , R^b , R^b

приведенному в настоящем документе и по всему тексту. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^f заместители независимо представляют собой галоген, CN или CN^g . В других вариантах осуществления изобретения R^g независимо представляет собой R^g или R^g независимо представляет собой R^g или R^g независимо R^g заместитель на R^g представляет собой ацетамидо (- $NHC(O)CH_3$), R^g заместиброксибутанамидо (- R^g R^g R^g обой R^g об

NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (I-A):

или 4-метилпиперазин-1-карбоксамид, т.е.

$$R^3$$
 $N = R^4$
 $N = R^5$
 $R^2 = N = R^5$
 $N = R^5$
 $N = R^5$

где

карбоксамидо, т. е.

 R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил; где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

 R^3 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

R⁴ представляет собой H; и

 R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями; и

 R^b представляет собой C_{1-6} алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$; каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, $C_{1\text{--}4}$ алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A) представляют собой соединения, в которых

 R_1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный $1\ R^b$ заместителем; R^b представляет собой C_{1-6} алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$; каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, CH3, OH или OCH3;

 R^2 представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R³ представляет собой Н или галоген;

 R^4 представляет собой H или $C_1\text{-}C_6$ алкил; и

 R^5 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или ${\bf R}^4$ и ${\bf R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6-или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A) представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо, , 2-(тиазол-4-ил)

ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-утилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂)

NC(O)NHCH2CH3), морфолин-4-карбоксамидо, т. е. или 4-метилпиперазин-1-

карбоксамид, т.е. ; R² представляет собой H, Cl или Cl₃; R³ представляет собой F; R⁴ представляет собой C₁-C₆ алкил;

или ${\bf R}^4$ и ${\bf R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6-или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A) представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой C_5 - C_6 циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо, , 2-(тиазол-4-ил)

ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-

NC(O)NHCH2CH3), морфолин-4-карбоксамидо, т. е. или 4-метилпиперазин-1-

карбоксамид, т.е. ; R² представляет собой H, Cl или Cl₃; R³ представляет собой F; R⁴ представляет собой изопропил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I-A) представляют собой соединения, в которых R^1 представляет собой C_5 - C_6 циклоалкил, замещенный

ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-

 $NC(O)NHCH_3)$, 3-метоксиуреидо (- $NC(O)NHOCH_3$), 3,3-диметилуреидо (- $NC(O)N(CH_3)_2$), или

метилпиперазин-1-карбоксамид, т.е. $\stackrel{\text{\chi}}{}$; R^2 представляет собой H, Cl или Cl₃; R^3 представляет собой F; и R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (XIII):

где

 R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил; где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_1 - C_6 алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_{10} циклоалкил, C_1 -

 C_6 алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

 R^3 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^b представляет собой C_{1-6} алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$; каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями; каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (XIII) представляют собой соединения, в которых R_1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный $1\ R^b$ заместителем;

 R^b представляет собой C_{1-6} алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$; каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями; каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, CH_3 , OH или OCH_3 ;

 ${
m R}^2$ представляет собой H, галоген или ${
m C}_1\text{-}{
m C}_6$ алкил; и ${
m R}^3$ представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (XIII) представляют собой соединения, в которых R¹ представляет собой C₅-C₆циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-

карбоксамид, т.е. ;
$$R^2$$
 представляет собой H, Cl или Cl $_3$; и R^3 представляет собой F.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к соединениям Формулы (II-A):

где

 R_1 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил; где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями.

 R^3 представляет собой H, гидроксил, галоген, CN, C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил; где C₁-C₆ алкил, C₃-C₁₀ циклоалкил, C₁-C₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^b представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$;

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, $C_{1\text{--}4}$ алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

 R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

 R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II-A) представляют собой соединения, в которых R_1 представляет собой C_3 - C_7 циклоалкил, замещенный $1\ R^b$ заместителем:

 R^b представляет собой C_{1-6} алкил, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2R^c$; каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, CH₃, OH или OCH₃;

 R^2 представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

 ${\bf R}^3$ представляет собой H или галоген;

 R^8 представляет собой C_1 - C_6 алкил; и

 R^9 представляет собой C_1 - C_6 алкил;

или \mathbb{R}^8 и \mathbb{R}^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II-A) представляют собой соединения, в которых

 R^1 представляет собой C₅-C₆ циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-

метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-

NC(O)NHCH₂CH₃), морфолин-4-карбоксамидо, т. е. или 4-метилпиперазин-1-

 R^2 представляет собой H, Cl или Cl₃;

R³ представляет собой H или F;

R⁸ представляет собой Cl₃; и

 R^9 представляет собой изопропил (т. е. $Cl(CH_3)_2$).

В других вариантах осуществления соединения Формулы (II-A) представляют собой соединения, в которых

 R^1 представляет собой C₅-C₆ циклоалкил, замещенный ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-

гидроксициклопропан-1-карбоксамидо, , 2-(тиазол-4-ил) ацетамидо,

метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂)

NC(O)NHCH2CH3), морфолин-4-карбоксамидо, т. е. или 4-метилпиперазин-1-

 R^2 представляет собой H, Cl или Cl₃;

R³ представляет собой Н или F; и

 ${
m R}^{8}$ и ${
m R}^{9}$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, замещенное одной или двумя метильными группами.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям, имеющим

Формулу (XIII)
$$R^{2}$$
 R^{3} R^{4} R^{6} R^{6} R^{2} R^{2

указанные переменные соответствуют определенным в настоящем документе, и при наличии более одного R^b , каждый R^b является независимым от других.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям

Формулы (XX-e)
$$\mathbb{R}^3$$
 \mathbb{R}^4 \mathbb{R}^4 \mathbb{R}^4 \mathbb{R}^4 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^5 \mathbb{R}^3 \mathbb{R}^5 $\mathbb{R$

которых указанные переменные соответствуют определенным в настоящем документе, и при наличии более одного R^b , каждый R^b является независимым от других. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² не является галогеном. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой необязательно замещенный C₁₋₄ алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой необязательно замещенный С1-3 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкоксил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-} 6 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁵ представляет собой необязательно замещенный С1-4 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой необязательно замещенный C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный С1-6 алкил, необязательно замещенный С1-4 алкил или необязательно замещенный C_{1-3} алкил замещен двумя R^b заместителями. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный С1-6 алкил, необязательно замещенный C_{1-4} алкил или необязательно замещенный C_{1-3} алкил замещен одним R^b заместителем. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b не является карбоциклом, гетероциклом или арилом. В некоторых вариантах осуществления изобретения R² представляет собой Ме или OMe. В некоторых вариантах осуществления изобретения R³ представляет собой H, D или F. В некоторых вариантах осуществления R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил. В

некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой изопропил, - $CF_3(CH)CH_3$, - C_{3-6} циклоалкил или - CH_2 -(C_{3-6} циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b представляет собой NHCOR¹³ или CN. В некоторых вариантах осуществления и R^{13} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению,

имеющему Формулу (XXI-е)

, или его фармацевтически

приемлемой соли или сольвату.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединениям,

имеющим Формулу (XXII) , Формулу (XXIII)
$$R^3$$
 R^9 R^9 R^3 R^9 R^9

$$R^3$$
 — ОН R^3 — О

фармацевтически приемлемым солям или сольватам, в которых указанные переменные соответствуют определенным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой H, D, галоген или Me. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой H, D или F. В некоторых вариантах осуществления R^{10} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{11} представляет собой H, D, Me или C_{1-3}

галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^b представляет собой NHCOR¹⁴. В некоторых вариантах осуществления и R^{14} представляет собой H, -CH₂CN или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению,

$$R^{11}$$
 , или его фармацевтически

имеющему Формулу (XXVII-е) приемлемой соли или сольвату.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет формулу

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;

(1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]-циклогексанкарбоксамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(тиазол-4-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидо-циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-(метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамида;
- N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3,3-диметилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-этилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метоксиуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4- (5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибутанамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклопентан- 1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-1-гидроксициклопропан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-N- $(4-(5-\phi тор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;$
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропилбензо[с]изотиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид(1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-изобутирамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- метил ((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-1-метилазетидин-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(1-циклопропил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-4-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (S)-N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил) морфолин-4-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-N1-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамида;
- 3-циано-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-6-метилникотинамид;
- (1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-2-метоксиникотинамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил) пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил) морфолин-4-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(3-этилуреидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)азетидин-1-карбоксамида;
- метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- тетрагидро-2Н-пиран-4-ил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (2,2-дифторциклопропил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (Р1);
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (Р2);
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида; и их фармацевтически приемлемых солей.

Будет очевидно, что соединения, предложенные в данном документе, включая все подроды, описанные в данном документе, могут иметь множество стереогенных центров. В результате существует множество стереоизомеров (энантиомеров и диастереомеров) соединений по различным формулам, представленным в данном документе (и подродов, предложенных в данном документе). Настоящее изобретение предусматривает и охватывает каждый стереоизомер любого соединения по любой формуле, предложенной в данном документе (и подроды, предложенные в данном документе), а также смеси указанных стереоизомеров. Все энантиомеры, диастереомеры и их смеси включены в объем соединений, описанных в настоящем документе.

Фармацевтически приемлемые соли и сольваты соединений по любой формуле, представленной в данном документе (включая все подроды, предложенные в данном документе), также входят в объем настоящего изобретения. Изотопные варианты соединений по любой формуле, представленной в данном документе (включая все подроды, предложенные в данном документе), также рассматриваются в настоящем описании.

Фармацевтические композиции и способы введения

Рассматриваемые фармацевтические композиции, как правило, составляются так, чтобы обеспечить терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента или его фармацевтически приемлемой соли, сложного эфира, пролекарства, сольвата, гидрата или производного. При потребности фармацевтические композиции содержат фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

Рассматриваемые фармацевтические композиции могут вводиться по отдельности или в комбинации с одним или несколькими другими агентами, которые обычно также вводятся в форме фармацевтических композиций. При желании одно или более соединений и другой(-ие) агент(-ы) могут смешиваться с получением препарата, либо оба компонента могут быть составлены в виде отдельных препаратов для использования их в комбинации отдельно или одновременно.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений, предложенных в фармацевтических композициях, составляет менее 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,002%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений составляет более 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19,75%, 19,50%, 19,25%, 19%, 18,75%, 18,50%, 18,25% 18%, 17,75%, 17,50%, 17,25% 17%, 16,75%, 16,50%, 16,25%, 16%, 15,75%, 15,50%, 15,25% 15%, 14,75%, 14,50%, 14,25% 14%, 13,75%, 13,50%, 13,25%, 13%, 12,75%, 12,50%, 12,25%, 12%, 11,75%, 11,50%, 11,25% 11%, 10,75%, 10,50%, 10,25% 10%, 9,75%, 9,50%, 9,25%, 9%, 8,75%, 8,50%, 8,25% 8%, 7,75%, 7,50%, 7,25%, 7%, 6,75%, 6,50%, 6,25%, 6%, 5,75%, 5,50%, 5,25%, 5%, 4,75%, 4,50%, 4,25%, 4%, 3,75%, 3,50%, 3,25%, 3%, 2,75%, 2,50%, 2,25%, 2%, 1,75%, 1,50%, 1,25%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2%, 0,1%, 0,09%, 0,08%, 0,07%, 0,06%, 0,05%, 0,04%, 0,03%, 0,02%, 0,01%, 0,009%, 0,008%, 0,008%, 0,000%, 0,008%, 0,000%, 0,000%, 0,008%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,000%, 0,0000%, 0,00

0,007%, 0,006%, 0,005%, 0,004%, 0,003%, 0,002%, 0,001%, 0,0009%, 0,0008%, 0,0007%, 0,0006%, 0,0005%, 0,0004%, 0,0003%, 0,0002% или 0,0001% (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их) м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений находится в диапазоне от приблизительно 0,0001% до приблизительно 50%, от приблизительно 0,001% до приблизительно 0,01% до приблизительно 0,01% до приблизительно 30%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 29%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 28%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 27%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 26%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 25%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 24%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 23%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 22%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 21%, от приблизительно 0,2% до приблизительно 20%, от приблизительно 0,3% до приблизительно 19%, от приблизительно 0,4% до приблизительно 18%, от приблизительно 17%, от приблизительно 0,6% до приблизительно 16%, от приблизительно 17%, от приблизительно 15%, от приблизительно 0,8% до приблизительно 14%, от приблизительно 15%, от приблизительно 12%, от приблизительно 16% до приблизительно 16%, от приблизительно 15%, от приблизительно 16%, от приблизительно 16%,

В некоторых вариантах осуществления концентрация одного или более соединений находится в диапазоне от приблизительно 0,001% до приблизительно 10%, от приблизительно 0,01% до приблизительно 5%, от приблизительно 0,02% до приблизительно 4,5%, от приблизительно 0,03% до приблизительно 4%, от приблизительно 0,04% до приблизительно 3,5%, от приблизительно 0,05% до приблизительно 3%, от приблизительно 0,06% до приблизительно 2,5%, от приблизительно 0,07% до приблизительно 2%, от приблизительно 0,08% до приблизительно 1,5%, от приблизительно 0,09% до приблизительно 1%, от приблизительно 0,1% до приблизительно 0,9%, м/м, м/об или об/об.

В некоторых вариантах осуществления изобретения количество одного или более соединений равно или меньше $10\ \Gamma$, $9,5\ \Gamma$, $9,0\ \Gamma$, $8,5\ \Gamma$, $8,0\ \Gamma$, $7,5\ \Gamma$, $7,0\ \Gamma$, $6,5\ \Gamma$, $6,0\ \Gamma$, $5,5\ \Gamma$, $5,0\ \Gamma$, $4,5\ \Gamma$, $4,0\ \Gamma$, $3,5\ \Gamma$, $3,0\ \Gamma$, $2,5\ \Gamma$, $2,0\ \Gamma$, $1,5\ \Gamma$, $1,0\ \Gamma$, $0,95\ \Gamma$, $0,9\ \Gamma$, $0,85\ \Gamma$, $0,8\ \Gamma$, $0,75\ \Gamma$, $0,7\ \Gamma$, $0,65\ \Gamma$, $0,6\ \Gamma$, $0,55\ \Gamma$, $0,5\ \Gamma$, $0,4\ \Gamma$, $0,35\ \Gamma$, $0,3\ \Gamma$, $0,25\ \Gamma$, $0,2\ \Gamma$, $0,15\ \Gamma$, $0,1\ \Gamma$, $0,09\ \Gamma$, $0,08\ \Gamma$, $0,07\ \Gamma$, $0,06\ \Gamma$, $0,05\ \Gamma$, $0,04\ \Gamma$, $0,03\ \Gamma$, $0,01\ \Gamma$, $0,009\ \Gamma$, $0,009\ \Gamma$, $0,000\ \Gamma$

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений составляет более 0,0001 г, 0,0002 г, 0,0003 г, 0,0004 г, 0,0005 г, 0,0006 г, 0,0007 г, 0,0008 г, 0,0009 г, 0,001 г, 0,0015 г, 0,002 г, 0,0025 г, 0,003 г, 0,0035 г, 0,004 г, 0,0045 г, 0,005 г, 0,0055 г, 0,006 г, 0,0065 г, 0,007 г, 0,0075 г, 0,008 г, 0,0085 г, 0,009 г, 0,0095 г, 0,01 г, 0,015 г, 0,02 г, 0,025 г, 0,03 г, 0,035 г, 0,04 г, 0,045 г, 0,05 г, 0,055 г, 0,06 г, 0,065 г, 0,07 г, 0,075 г, 0,08 г, 0,085 г, 0,09 г, 0,095 г, 0,1 г, 0,15 г, 0,2 г, 0,25 г, 0,3 г, 0,35 г, 0,4 г, 0,45 г, 0,5 г, 0,55 г, 0,6 г, 0,65 г, 0,7 г, 0,75 г, 0,8 г, 0,85 г, 0,9 г, 0,95 г, 1 г, 1,5 г, 2 г, 2,5, 3 г, 3,5 г, 4 г, 4,5 г, 5 г, 5,5 г, 6 г, 6,5 г, 7 г, 7,5 г, 8 г, 8,5 г, 9 г, 9,5 г или 10 г (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их).

В некоторых вариантах осуществления количество одного или более соединений находится в диапазоне 0,0001-10 г, 0,0005-9 г, 0,001-8 г, 0,005-7 г, 0,01-6 г, 0,05-5 г, 0,1-4 г, 0,5-4 г или 1-3 г.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая R-энантиомер, не содержит или по существу не содержит S-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая S-энантиомер, не содержит или по существу не содержит R-энантиомер.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере или приблизительно 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% определенного энантиомера соединения, предложенного в данном документе, такого как R- или S-энантиомер. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или приблизительно 90%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или приблизительно 95%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или приблизительно 98%. В некоторых вариантах осуществления энантиомерный избыток составляет по меньшей мере или приблизительно 99%.

Соединения могут быть эффективны в широком диапазоне дозировок. Например, при лечении взрослых людей примерами дозировок, которые могут использоваться, служат дозировки от 0,01 до 1000 мг, от 0,5 до 100 мг, от 1 до 50 мг в день и от 5 до 40 мг. Примерная дозировка составляет от 10 до 30 мг в день. Точная дозировка будет зависеть от пути введения, формы введения соединения, подвергаемого лечению субъекта, массы тела подвергаемого лечению субъекта, а также от предпочтений и опыта лечащего врача.

Фармацевтическая композиция может содержать активный ингредиент (т. е. соединение по настоящему изобретению), предусмотренный в данном документе, или фармацевтически приемлемую соль и/или ее координационный комплекс, а также один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, носителей, включая, без ограничений, инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и адъюванты.

Ниже описаны не имеющие ограничительного характера примеры фармацевтических композиций и способов их получения.

Фармацевтические композиции для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции для перорального введения, содержащие соединение, предложенное в данном документе, и фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления предлагается твердая фармацевтическая композиция для перорального введения, содержащая: (i) количество (например, эффективное количество) соединения; необязательно (ii) количество второго агента; и (iii) фармацевтический эксципиент, приемлемый для перорального введения. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит: (iv) некоторое количество третьего агента.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может представлять собой жидкую фармацевтическую композицию, приемлемую для перорального потребления. Фармацевтические композиции, приемлемые для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных дозированных форм, таких как капсулы, облатки или таблетки, или жидкости, или аэрозольные распылители, каждый из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или гранул, раствора или суспензии в водной или неводной жидкой жидкости, эмульсии типа «масло в воде» или жидкой эмульсии «вода в масле». Такие дозированные формы могут быть получены любым из способов фармации, но все способы включают этап связывания активного ингредиента с носителем, который содержит один или более необходимых ингредиентов. Как правило, композиции получают путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями, или

обоими видами носителей, а затем, при необходимости, приданием продукту желаемого вида. Например, таблетка может быть изготовлена путем прессования или формования, необязательно с одним или более дополнительных ингредиентов. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанной с эксципиентом, таким как, без ограничений, связующее вещество, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активное вещество или диспергирующее средство. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящем устройстве смеси порошкового соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Варианты осуществления, предложенные в настоящем документе, дополнительно охватывают безводные фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие активный ингредиент, поскольку вода может способствовать разложению некоторых соединений. Например, вода может добавляться (например, 5%) в фармацевтической области для моделирования длительного хранения с целью определения характеристик, таких как срок хранения или стабильность составов с течением времени. Безводные фармацевтические композиции и дозированные формы могут быть получены с использованием безводных ингредиентов или ингредиентов с низким содержанием влаги в условиях низкой влажности. Фармацевтические композиции и дозированные формы, содержащие лактозу, могут быть сделаны безводными, если ожидается существенный контакт с влагой и/или влажностью во время изготовления, упаковки и/или хранения. Безводная фармацевтическая композиция может быть получена и храниться таким образом, чтобы сохранялась ее безводная природа. Соответственно, безводные композиции могут упаковываться с использованием материалов, известных своей способностью предотвращать воздействие воды, что позволяет включить их в соответствующие предписанные правилами наборы. Примеры приемлемой упаковки включают в себя, без ограничений, герметично запечатанные фольгу, пластик или т. п., контейнеры с разовой дозой, блистерная упаковка и контурная упаковка.

Активный ингредиент может быть объединен с фармацевтическим носителем посредством тщательного перемешивания в соответствии с общепринятыми методиками составления фармацевтических композиций. Носитель может иметь большое количество форм в зависимости от формы препарата, желаемой для введения. При изготовлении композиций дозированных форм для перорального приема в качестве носителя может использоваться любая из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода,

гликоли, масла, спирты, ароматизирующие агенты, консерванты, красители и т. п. в случае пероральных жидких препаратов (таких как суспензии, растворы и эликсиры) или аэрозолей; либо в случае пероральных твердых препаратов, в некоторых вариантах осуществления без применения лактозы могут использоваться такие носители, как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связующие вещества и вещества для распадаемости таблеток. Например, для твердых пероральных препаратов приемлемые носители включают порошки, капсулы и таблетки. При необходимости таблетки могут быть покрыты с использованием стандартных водных или неводных методов.

Связующие вещества, пригодные для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, включают, без ограничения, кукурузный крахмал, картофельный крахмал или другие крахмалы, желатин, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, альгиновую кислоту, другие альгинаты, порошкообразную трагакантовую камедь, гуаровую камедь, целлюлозу и ее производные (например, этилцеллюлозу, целлюлозы ацетат, карбоксиметилцеллюлозу кальция, карбоксиметилцеллюлозу натрия), поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, предварительно желатинизированный крахмал, гидроксипропилметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и их смеси.

Примеры пригодных наполнителей для использования в фармацевтических композициях и дозированных формах, описанных в настоящем документе, включают, без ограничений, тальк, карбонат кальция (например, гранулы или порошок), микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстрозу, каолин, маннит, силиконовую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси.

Регуляторы распадаемости могут использоваться в композициях, предложенных в настоящем документе, для получения таблеток, распадающихся при попадании в водную среду. Слишком большое количество регулятора распадаемости может продуцировать таблетки, которые могут распадаться во флаконе. Слишком малое его количество может быть недостаточным для распада, что может влиять на скорость и степень высвобождения активного ингредиента(-ов) из дозированной формы. Таким образом, достаточное количество регулятора распадаемости, которое не является ни слишком малым, ни слишком большим, чтобы пагубно влиять на высвобождение активного ингредиента(-ов), может использоваться

для получения дозированных форм соединений, описанных в настоящем документе. Количество используемого регулятора распадаемости может варьироваться в зависимости от типа состава и способа введения и может быть легко определено специалистом в данной области техники. В фармацевтической композиции можно использовать от около 0,5 до около 15% масс. регулятора распадаемости, или от около 1 до около 5% масс. регулятора распадаемости, которые можно использовать для получения фармацевтических композиций и дозированных форм, включают, без ограничения, агар-агар, альгиновую кислоту, карбонат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, кроскармеллозу натрия, кросповидон, полакрилин калия, натрия гликолят крахмала, картофельный или тапиоковый крахмал, другие крахмалы, предварительно клейстеризованный крахмал, другие крахмалы, глины, другие альгины, другие целлюлозы, камеди или их смеси.

Смазочные средства, которые можно использовать для образования фармацевтических композиций и дозированных форм, включают, без ограничения, стеарат кальция, стеарат магния, минеральное масло, легкое минеральное масло, глицерин, сорбит, маннит, полиэтиленгликоль, другие гликоли, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия, тальк, гидрогенизированное растительное масло (например, арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло), стеарат цинка, этилолеат, этил лаурат, агар или их смеси. Дополнительные смазочные средства включают, например, силоидный силикагель, коагулированный аэрозоль синтетического диоксида кремния или их смеси. Смазочное средство может необязательно добавляться в количестве менее примерно 1% масс. фармацевтической композиции.

Если для перорального введения желательны водные суспензии и/или эликсиры, то их активный ингредиент может быть объединен с различными подсластителями или ароматизирующими агентами, красителями или красящими веществами, и, если это необходимо, эмульгаторами и/или суспендирующими агентами, вместе с такими разбавителями, как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин и их различные комбинации.

Таблетки могут не иметь оболочки или могут быть покрыты с использованием известных способов, чтобы замедлить распад и всасывание в желудочно-кишечном тракте и обеспечить устойчивое действие в течение более длительного периода времени. Например, может использоваться материал, замедляющий высвобождение активного ингредиента, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный

ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Поверхностно-активные вещества, которые могут использоваться для образования фармацевтических композиций и дозированных форм, включают, без ограничения, гидрофильные поверхностно-активные вещества, липофильные поверхностно-активные вещества и их смеси. Таким образом, может использоваться смесь гидрофильных поверхностно-активных веществ, липофильных поверхностно-активных веществ или смесь по меньшей мере одного гидрофильного поверхностно-активного вещества и по меньшей мере одно липофильного поверхностно-активного вещества.

Приемлемое гидрофильное поверхностно-активное вещество может по существу иметь значение HLB по меньшей мере 10, в то время как приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества могут по существу иметь значение HLB равное или менее примерно 10. Эмпирическим параметром, используемым для описания относительной гидрофильности и гидрофобности неионных амфифильных соединений, служит гидрофильно-липофильный баланс (значение «HLB»). Поверхностно-активные вещества с более низкими значениями HLB являются более липофильными или гидрофобными и обладают большей растворимостью в маслах, тогда как поверхностно-активные вещества с более высокими значениями HLB являются более гидрофильными и обладают большей растворимостью в водных растворах.

Гидрофильными поверхностно-активными веществами по существу считаются соединения, которые имеют значение HLB более примерно 10, а также анионные, катионные или цвиттерионные соединения, к которым шкала HLB по существу не применима. Аналогичным образом, липофильными (т.е. гидрофобными) поверхностно-активными веществами являются соединения, имеющие значение HLB, равное или менее примерно 10. Однако значение HLB поверхностно-активного вещества является довольно грубой оценкой, обычно используемой для разработки состава промышленных, фармацевтических и косметических эмульсий.

Гидрофильные поверхностно-активные вещества могут быть либо ионными, либо неионными. Приемлемые ионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничения, алкиламмониевые соли; соли фузидовой кислоты; производные жирных кислот

аминокислот, олигопептидов и полипептидов; глицеридные производные аминокислот, олигопептидов и полипептидов; лецитины и гидрогенизированные лецитины; лизолецитины и гидрогенизированные лизолецитины; фосфолипиды и их производные; лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ациллактилаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

В вышеупомянутой группе ионные поверхностно-активные вещества включают в себя, например: лецитины, лизолецитин, фосфолипиды, лизофосфолипиды и их производные; соли жирнокислотных сложных эфиров карнитина; соли алкилсульфатов; соли жирных кислот; докузат натрия; ацилактилаты; моно- и диацетилированные эфиры винной кислоты моно- и диглицеридов; сукцинилированные моно- и диглицериды; сложные эфиры лимонной кислоты моно- и диглицеридов; и их смеси.

Ионные поверхностно-активные вещества могут представлять собой ионизированные формы лецитина, лизолецитина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилглицерина, фосфатидиловой кислоты, фосфатидилсерина, лизофосфатидилхолина, лизофосфатидилэтаноламина, лизофосфатидилглицерина, лизофосфатидиновой кислоты, лизофосфатидилсерина, ПЭГ-фосфатидилэтаноламина, пактатные сложные эфиры жирных кислот, стеароил-2-лактат, стеароиллактилат, сукцинилированные моноглицериды, моно/диацетилированные сложные эфиры винной кислоты моно/диглицеридов, сложные эфиры лимонной кислоты моно/диглицеридов, холилсаркозин, капроат, каприлат, капрат, лаурат, миристат, пальмитат, олеат, рицинолеат, линолеат, линоленат, стеарат, лаурилсульфат, терацецилсульфат, докузат, лауроилкарнитины, пальмитоилкарнитины, миристоилкарнитины и их соли и смеси.

Гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества могут включать, без ограничений, алкилглюкозиды; алкилмальтозиды; алкилтиоглюкозиды; лаурилмакроголглицериды; полиоксиалкиленалкиловые эфиры, такие как алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; полиоксиалкилен алкилфенолы, такие как алкилфенолы полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиалкилен алкилфенола, такие как сложные моноэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля и сложные диэфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля

глицерина; сложные эфиры жирных кислот и полиглицерина; сложные эфиры жирных кислот и полиоксиалкиленсорбитана, такие как сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоль сорбитана; гидрофильные продукты трансэтерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; полиоксиэтиленстерины, их производные и аналоги; полиоксиэтилированные витамины и их производные; блок-сополимеры полиоксиэтилен-полиоксипропилен; и их смеси; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля сорбита и гидрофильные продукты трансэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из триглицеридов, растительных масел и гидрогенизированных растительных масел. Полиол может представлять собой глицерин, этиленгликоль, полиэтиленгликоль, сорбит, пропиленгликоль, пентаэритрит или сахарид.

Другие гидрофильные неионные поверхностно-активные вещества включают, без ограничений, ПЭГ-10 лаурат, ПЭГ-12 лаурат, ПЭГ-20 лаурат, ПЭГ-32 лаурат, ПЭГ-32 дилаурат, ПЭГ-12 олеат, ПЭГ-15 олеат, ПЭГ-20 олеат, ПЭГ-20 диолеат, ПЭГ-32 олеат, ПЭГ-200 олеат, ПЭГ-400 олеат, ПЭГ-15 стеарат, ПЭГ-32 дистеарат, ПЭГ-40 стеарат, ПЭГ-100 стеарат, ПЭГ-20 дилаурат, ПЭГ-25 глицерил триолеат, ПЭГ-32 диолеат, ПЭГ-20 глицерил лаурат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-20 глицерил стеарат, ПЭГ-20 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил олеат, ПЭГ-30 глицерил лаурат, ПЭГ-40 глицерил лаурат, ПЭГ-40 пальмоядровое масло, $\Pi \Im \Gamma$ -50 гидрогенизированное касторовое масло, $\Pi \Im \Gamma$ -40 касторовое масло, $\Pi \Im \Gamma$ -35 касторовое масло, ПЭГ-60 касторовое масло, ПЭГ-40 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 гидрогенизированное касторовое масло, ПЭГ-60 кукурузное масло, ПЭГ-6 капринат/каприлатглицериды, ПЭГ-8 капринат/каприлатглицериды, полиглицерил-10 лаурат, ПЭГ-30 холестерин, ПЭГ-25 фитостерин, ПЭГ-30 соевый стерол, ПЭГ-20 триолеат, ПЭГ-40 сорбит олеат, ПЭГ-80 сорбит лаурат, полисорбат 20, полисорбат 80, РОЕ-9 лауриловый эфир, РОЕ-23 лауриловый эфир, РОЕ-10 олеиловый эфир, РОЕ-20 олеиловый эфир, РОЕ-20 стеариловый эфир, токоферил ПЭГ-100 сукцинат, ПЭГ-24 холестерин, полиглицерил-10 олеат, Твин 40, Твин 60, сахарозы моностеарат, сахарозы монолаурат, сахарозы монопальмитат, ПЭГ 10-100 нонилфеноловую серию, ПЭГ 15-100 октилфеноловую серию и полоксамеры.

Приемлемые липофильные поверхностно-активные вещества включают в себя, исключительно в качестве примера: жирные спирты; сложные эфиры жирных кислот и

глицерина; ацетилированные сложные эфиры жирных кислот и глицерина; сложные эфиры жирных кислот и низших спиртов; сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля; сложные эфиры жирных кислот и полиэтиленгликоля сорбитана; стерины и производные стерина; полиоксиэтилированные стерины и производные стерина; алкиловые эфиры полиэтиленгликоля; сложные эфиры сахаров; простые эфиры сахаров; производные молочной кислоты моно- и диглицеридов; гидрофобные продукты трансэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из глицеридов, растительных масел, гидрогенизированных растительных масел, жирных кислот и стеринов; жирорастворимые витамины/производные витаминов; и их смеси. В этой группе предпочтительные липофильные поверхностно-активные вещества включают в себя сложные эфиры жирных кислот и глицерина, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и их смеси, или представляют собой гидрофобные продукты трансэстерификации полиола с по меньшей мере одним членом из группы, состоящей из растительных масел, гидрогенизированных растительных масел и триглицеридов.

В некоторых вариантах осуществления композиция может содержать солюбилизатор для обеспечения хорошей солюбилизации и/или растворения соединения (соединений) и сведения к минимуму осаждения соединения (соединений). Это можно использовать, например, для композиций для не-перорального применения, например, композиций для инъекций. Солюбилизатор также может добавляться для повышения растворимости гидрофильного лекарственного средства и/или других компонентов, таких как поверхностно-активные вещества, или для поддержания композиции в виде стабильного или гомогенного раствора или дисперсии.

Примеры приемлемых солюбилизаторов включают, без ограничений, следующие: спирты и полиолы, такие как этанол, изопропанол, бутанол, бензиловый спирт, этиленгликоль, пропиленгликоль, бутандиолы и их изомеры, глицерин, пентаэритрит, сорбит, маннит, транскутол, диметилизосорбид, полиэтиленгликоль, полипропиленгликоль, поливинилспирт, гидроксипропил метилцеллюлозу и другие производные целлюлозы, циклодекстрины и производные циклодекстрина; простые эфиры полиэтиленгликолей, имеющие среднюю молекулярную массу от примерно 200 до примерно 6000, например тетрагидрофурфурилового спирта ПЭГ эфир (гликофурол) или метокси ПЭГ; амиды и другие азотсодержащие соединения, такие как 2-пирролидон, 2-пиперидон, є-капролактам, N-алкилпирролидон, N-гидроксиалкилпирролидон, N-алкилпиперидон, N-алкилкапролактам,

диметилацетамид и поливинилпирролидон; сложные эфиры, такие как этилпропионат, трибутилцитрат, ацетилтриэтилцитрат, ацетилтрибутилцитрат, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, этилбутират, триацетин, моноацетат пропиленгликоля, диацетат пропиленгликоля, ε-капролактон и его изомеры, δ-валеролактон и его изомеры, β-бутиролактон и его изомеры; и другие солюбилизаторы, известные в данной области техники, такие как диметилацетамид, диметилизосорбид, N-метилпирролидоны, монооктаноин, моноэтиловый эфир диэтиленгликоля и воду.

Также могут использоваться смеси солюбилизаторов. Примеры включают, без ограничений, триацетин, триэтилцитрат, этилолеат, этилкаприлат, диметилацетамид, N-метилпирролидон, N-гидроксиэтилпирролидон, поливинилпирролидон, гидроксипропил метилцеллюлозу, гидроксипропил циклодекстрины, этанол, полиэтиленгликоль 200-100, гликофурол, транскутол, пропиленгликоль и диметилизосорбид. К особенно предпочтительным солюбилизаторам относятся сорбит, глицерин, триацетин, этиловый спирт, ПЭГ-400, гликофурол и пропиленгликоль.

Количество солюбилизатора, которое может быть включено, не имеет конкретных ограничений. Количество данного конкретного солюбилизатора может ограничиваться до биоприемлемого количества, которое легко сможет определить специалист в данной области техники. В некоторых случаях может быть выгодно включать солюбилизаторы в количестве значительно выше биоприемлемого количества, например, для достижения максимальной концентрации лекарственного средства, при этом избыток солюбилизатора удаляется до поставки композиции субъекту или субъекту, нуждающемуся в этом, с использованием традиционных методик, таких как дистилляция или выпаривание. Таким образом, если он присутствует, солюбилизатор может иметь массовое соотношение 10%, 25%, 50%, 100% или до приблизительно 200%> масс. относительно общей массы лекарственного средства и других эксципиентов. При желании также могут использоваться очень небольшие количества солюбилизатора, например 5%>, 2%>, 1%) или даже менее. Как правило, солюбилизатор может присутствовать в количестве от приблизительно 1%> до приблизительно 100%, обычно от приблизительно 5%> до приблизительно 25%> масс.

Композиция может дополнительно включать одну или более фармацевтически приемлемых добавок и эксципиентов. Такие добавки и эксципиенты включают, без ограничений, агенты для уменьшения вязкости, противовспенивающие агенты, буферные агенты, полимеры, антиоксиданты, консерванты, хелатирующие агенты, модуляторы

вязкости, регуляторы тоничности, ароматизаторы, красители, отдушки, вещества, делающие композицию непрозрачной, суспендирующие агенты, связующие вещества, наполнители, пластификаторы, смазочные средства и их смеси.

Кроме того, в композицию может быть включена кислота или основание для облегчения производства, повышения стабильности или по другим причинам. Примеры фармацевтически приемлемых оснований включают аминокислоты, сложные эфиры аминокислот, гидроксид аммония, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат натрия, гидроксид алюминия, карбонат кальция, гидроксид магния, алюмосиликат магния, синтетический силикат алюминия, синтетический гидрокальцит, магния-алюминия гидроксид, диизопропилэтиламин, этаноламин, этилендиамин, триэтаноламин, триэтиламин, триизопропаноламин, триметиламин, трис(гидроксиметил)аминометан (TRIS) и т. п. Также пригодны основания, которые представляют собой соли фармацевтически приемлемой кислоты, такие как уксусная кислота, акриловая кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, алкансульфоновая кислота, аминокислоты, аскорбиновая кислота, бензойная кислота, борная кислота, масляная кислота, карбоновая кислота, лимонная кислота, жирные кислоты, муравьиная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, гидрохиносульфоновая кислота, изоаскорбиновая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, щавелевая кислота, парабромфенилсульфоновая кислота, пропионовая кислота, птолуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, дубильная кислота, винная кислота, тиогликолевая кислота, толуолсульфоновая кислота, мочевая кислота и т. п. Также можно использовать соли полипротонных кислот, таких как фосфат натрия, гидрофосфат натрия и дигидрофосфат натрия. Если в качестве основания выступает соль, катионом может служить любой удобный и фармацевтически приемлемый катион, такой как аммоний, щелочные металлы, щелочноземельные металлы и т. п. Примеры могут включать, без ограничений, натрий, калий, литий, магний, кальций и аммоний.

Пригодные кислоты представляют собой фармацевтически приемлемые органические или неорганические кислоты. Примеры приемлемых неорганических кислот включают хлороводородную кислоту, бромоводородную кислоту, иодоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, борную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Примеры пригодных органических кислот включают уксусную кислоту, акриловую кислоту, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, алкансульфоновые кислоты, аминокислоты, аскорбиновую кислоту, бензойную кислоту, борную кислоту, масляную кислоту, карбоновую

кислоту, лимонную кислоту, жирные кислоты, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, гидрохиносульфоновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, молочную кислоту, малеиновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, парабромфенилсульфоновую кислоту, пропионовую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, дубильную кислоту, винную кислоту, тиогликолевую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, мочевую кислоту и т. п.

Фармацевтические композиции для инъекций.

В некоторых вариантах осуществления изобретения предлагаемая фармацевтическая композиция для инъекций содержит соединение и фармацевтический эксципиент, приемлемый для инъекции. Компоненты и количества агентов в композициях соответствуют описанным в настоящем документе.

Формы, в которые могут включаться данные композиции для введения путем инъекции, включают водные или масляные суспензии или эмульсии с использованием кунжутного масла, кукурузного масла, хлопкового масла или арахисового масла, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические носители.

Водные растворы в физиологическом солевом растворе также обычно используют для инъекций. Также могут использоваться этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и т. п. (и их приемлемые смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение воздействия микроорганизмов можно обеспечить использованием различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т. п.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения соединения (соединений) в необходимом количестве в подходящий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, с последующей стерилизацией фильтрованием при необходимости. Как правило, дисперсии получают путем включения различных стерилизованных активных ингредиентов в стерильную несущую среду, которая содержит основную дисперсионную среду и другие необходимые ингредиенты из перечисленных

выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций определенными желательными способами приготовления являются сушка в вакууме и сушка замораживанием с получением порошка, содержащего активный ингредиент плюс любой дополнительный требуемый ингредиент из его предварительно стерильно профильтрованного раствора.

Фармацевтические композиции для местного (например, трансдермального) применения.

В некоторых вариантах осуществления предлагаются фармацевтические композиции для трансдермальной доставки, содержащие соединение(-я) и фармацевтический эксципиент, пригодный для трансдермальной доставки.

Композиции могут быть составлены в виде препаратов в твердой, полутвердой или жидкой формах, пригодных для местного или поверхностного нанесения, таких как гели, водорастворимые желе, кремы, лосьоны, суспензии, пены, порошки, взвеси, мази, растворы, масла, пасты, суппозитории, распылители, эмульсии, физиологические солевые растворы, растворы на основе диметилсульфоксида (ДМСО). Как правило, носители с более высокой плотностью способны обеспечивать область длительного воздействия активных ингредиентов. И наоборот, состав в виде раствора может обеспечить более быстрое воздействие активного ингредиента на выбранную область.

Фармацевтические композиции также могут содержать приемлемые носители или эксципиенты в твердой или гелевой фазе, которые представляют собой соединения, повышающие проникновение или способствующие доставке терапевтических молекул через роговой барьер кожи. Специалистам в данной области техники известно множество таких улучшающих проникновение молекул, используемых для составления композиций для наружного применения.

Примеры таких носителей и эксципиентов включают, без ограничений, увлажнители (например, карбамид), гликоли (например, пропиленгликоль), спирты (например, этанол), жирные кислоты (например, олеиновую кислоту), поверхностно-активные вещества (например, изопропилмиристат и лаурилсульфат натрия), пирролидоны, глицерина монолаурат, сульфоксиды, терпены (например, ментол), амины, амиды, алканы, алканолы, воду, карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

Другой приводимый в качестве примера состав для применения в способах по данному изобретению использует устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри могут использоваться для обеспечения непрерывной или периодической инфузии соединения в контролируемых количествах, совместно с другим агентом или без него.

Конструирование и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических агентов хорошо известны специалистам в данной области техники. См., например, патент США Пат. № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть сконструированы для непрерывной, периодической доставки или доставки фармацевтических агентов по требованию.

Фармацевтические композиции для ингаляции.

Композиции для ингаляции или вдувания включают в себя растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать пригодные фармацевтически приемлемые эксципиенты, как описано выше. Предпочтительно композиции вводят в дыхательные пути перорально или интраназально для местного или системного эффекта. Композиции в предпочтительных фармацевтически приемлемых растворителях могут распыляться при помощи инертных газов. Распыленные растворы могут вдыхаться непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть соединено с лицевой маской или устройством для вентиляции легких с перемежающимся положительным давлением. Растворы, суспензии или порошковые композиции могут вводиться предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав соответствующим образом.

Другие фармацевтические композиции.

Фармацевтические композиции также могут быть получены из композиций, описанных в настоящем документе, и одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, пригодных для сублингвального, буккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Способы получения таких фармацевтических композиций хорошо известны в данной области техники. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of

Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingston, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 20037ybg; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); все из которых включены в настоящий документ в полном объеме посредством ссылки.

Введение соединений или фармацевтических композиций можно осуществлять любым из способов, обеспечивающих доставку соединений в место воздействия. Эти способы включают в себя пероральные пути, интрадуоденальные пути, парентеральную инъекцию (включая внутривенную, внутриартериальную, подкожную, внутримышечную, интраваскулярную, интраперитонеальную или инфузию), местное (например, трансдермальное нанесение), ректальное введение, локальную доставку катетером, стентом или путем ингаляции. Соединения также можно вводить интраадипозально или интратекально.

Количество вводимого соединения будет зависеть от подвергаемого лечению субъекта, тяжести расстройства или патологического состояния, скорости введения, расположения соединения и решения лечащего врача. Однако эффективная доза находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 35 мг/кг/день, однократно или в несколько приемов. Для человека массой 70 кг доза будет составлять от приблизительно 0,05 до 7 г/день, предпочтительно от приблизительно 0,05 до приблизительно 2,5 г/день. В некоторых случаях уровни дозировок ниже нижнего предела вышеуказанного диапазона могут быть более оправданными, тогда как в других случаях можно использовать большие дозы без какого-либо вредного побочного эффекта, например, при разделении таких больших доз на несколько малых доз для введения в течение суток.

В некоторых вариантах реализации соединение вводят в виде однократной дозы.

Как правило, такое введение может осуществляться путем инъекции, например внутривенной инъекции, для быстрого введения агента. Однако при необходимости можно использовать другие пути введения, например пероральный. Однократная доза соединения также может использоваться для лечения острого состояния.

В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в виде многократных доз. Введение дозы может осуществляться приблизительно один, два, три раза, четыре раза, пять раз, шесть раз или более шести раз в сутки. Введение дозы может осуществляться приблизительно один раз в месяц, один раз в две недели, один раз в неделю или один раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение и другой агент вводят совместно от приблизительно одного раза в сутки до приблизительно 6 раз в сутки. В некоторых вариантах осуществления введение соединения и агента продолжается менее чем примерно 7 суток. В еще одном варианте осуществления введение продолжается более чем примерно 6, 10, 14, 28 суток, двух месяцев, шести месяцев или одного года. В некоторых случаях непрерывное введение дозы осуществляют и поддерживают так долго, как это необходимо.

Введение соединений может продолжаться так долго, как это необходимо. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в течение более 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 или 28 суток. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят в течение менее 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 суток. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят регулярно и длительно, например, для лечения хронических эффектов.

Соединение может вводиться в виде однократной или многократных доз любым из приемлемых способов введения агентов, имеющих аналогичные полезные свойства, включая ректальный, буккальный, интраназальный и трансдермальный пути, посредством внутриартериальной инъекции, внутривенно, интраперитонеально, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, местно или путем ингаляции.

Композиции также могут доставляться через пропитанное или имеющее покрытие устройство, такое как стент, например, цилиндрический полимер, вставленный в артерию. Такой способ введения может, например, способствовать профилактике или ослаблению рестеноза после процедур, таких как баллонная ангиопластика. Не ограничиваясь теорией, соединения могут замедлять или ингибировать миграцию и пролиферацию клеток гладкой мускулатуры в артериальной стенке, участвующих в рестенозе. Соединение может вводиться, например, путем местной доставки из распорок стента, из стент-графта, из имплантов или из покрытия или оболочки стента. В некоторых вариантах осуществления соединение примешивают к матрице. Такая матрица может представлять собой полимерную матрицу и может служить для связывания соединения со стентом. Полимерные матрицы, приемлемые для такого применения, включают в себя, например, сложные полиэфиры на основе лактона

или сополимеры сложных эфиров, такие как полилактид, поликапролактонгликолид, сложные полиортоэфиры, полиангидриды, полиаминокислоты, полисахариды, полифосфазены, сополимеры поли(эфира алкоксикислоты) (например, PEO-PLLA); полидиметилсилоксан, поли(этилен-винилацетат), полимеры или сополимеры на основе акрилата (например, полигидроксиэтил метилметакрилат, поливинил пирролидинон), фторированные полимеры, такие как политетрафторэтилен и сложные эфиры целлюлозы. Приемлемые матрицы могут быть неразлагаемыми или могут разлагаться с течением времени, высвобождая соединение или соединения. Соединения могут быть нанесены на поверхность стента различными способами, такими как покрытие методом погружения/центрифугирования, покрытие распылением, покрытие погружением и/или покрытие с помощью щеточного устройства. Соединения могут наноситься в растворителе, после чего растворителю позволяют испариться, таким образом образуя слой соединения на стенте. В альтернативном варианте осуществления соединение может быть расположено в теле стента или импланта, например, в микроканалах или микропорах. После имплантации соединение диффундирует из тела стента и контактирует с артериальной стенкой. Такие стенты могут быть получены путем погружения стента, изготовленного для размещения таких микропор или микроканалов, в раствор соединения в подходящем растворителе, с последующим испарением растворителя. Избыток лекарственного средства на поверхности стента может быть удален путем дополнительной кратковременной промывки растворителем. В других вариантах осуществления соединения могут быть ковалентно связаны со стентом или имплантом. Можно использовать линкер для ковалентного присоединения, который разлагается іп vivo, высвобождая соединение. Для такой цели можно использовать любую биолабильную связь, такую как сложноэфирная, амидная или ангидридная связи. Соединения можно дополнительно вводить интраваскулярно из баллона, используемого во время ангиопластики. Для уменьшения рестеноза также можно проводить экстраваскулярное введение соединений через перикард или через адвентициальное нанесение составов.

Предлагаются различные стентирующие устройства, которые можно использовать как описано, например, в следующих ссылках, все из которых включены в настоящий документ путем ссылки: патент США № 5451233; патент США № 5040548; патент США № 5061273; патент США № 5496346; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5195984; патент США № 5292331; патент США № 5674278; патент США № 5879382; патент США № 6344053.

Соединения можно вводить дозированно. В данной области техники известно, что вследствие межсубъектной вариабельности фармакокинетики соединения необходимо индивидуально подбирать режим дозирования для оптимальной терапии. Определение дозы соединения может осуществляться посредством обычного экспериментирования в соответствии с данным описанием.

Когда соединение вводят в составе композиции, содержащей один или более агентов, которые имеют более короткий период полувыведения, чем соединение, то стандартную дозированную форму агента и соединения можно скорректировать соответствующим образом.

Испытуемая фармацевтическая композиция может, например, иметь форму, подходящую для перорального введения, в виде таблетки, капсулы, пилюли, порошка, составов с замедленным высвобождением, раствора и суспензии, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора, суспензии или эмульсии, для местного и наружного применения в виде мази или крема, или для ректального введения в виде суппозитория. Фармацевтическая композиция может иметь стандартную дозированную форму, подходящую для разового введения точных доз. Фармацевтическая композиция может включать общепринятый фармацевтический носитель или эксципиент, а также соединение в качестве активного ингредиента. Кроме того, она может включать другие лекарственные или фармацевтические агенты, носители, адъюванты и т.д.

Типичные формы для парентерального введения включают растворы или суспензии активного соединения в стерильных водных растворах, например в водных растворах пропиленгликоля или декстрозы. При желании такие дозированные формы можно надлежащим образом забуферивать.

Способы применения

В некоторых вариантах осуществления способ включает введение субъекту или нуждающемуся в этом субъекту определенного количества, например, терапевтически эффективного количества, соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Терапевтически эффективное количество испытуемой комбинации соединений может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (in vitro или in vivo) или субъекта и степени заболевания, которое лечат, например, от массы и возраста субъекта, тяжести заболевания, способа введения и т. п., и может быть легко определено специалистом

в данной области техники. Термин также относится к дозе, которая индуцирует конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или угнетение активности целевого белка. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости от определенных выбранных соединений, режима дозирования, который необходимо соблюдать, независимо от того, вводят ли ее в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, в которой она переносится.

Используемый в настоящем документе термин «IC₅₀» относится к концентрации полумаксимального ингибирования ингибитора при ингибировании биологической или биохимической функции. Этот количественный показатель указывает на то, сколько конкретного ингибитора необходимо для ингибирования данного биологического процесса (или компонента процесса, т.е. фермента, клетки, клеточного рецептора или микроорганизма) наполовину. Другими словами, это концентрация полумаксимального (50%) ингибирования (IC) вещества (50% IC или IC50). EC50 относится к концентрации в плазме, необходимой для получения 50%> максимального эффекта in vivo.

В некоторых вариантах осуществления данного изобретения, в способах, описанных в настоящем документе, используют ингибитор CDK со значением IC50 около или менее предварительно заданного значения, как установлено в анализе in vitro. В некоторых вариантах осуществления ингибитор СРК ингибирует СРК со значением IC50 около 1 нМ или менее, 2 нМ или менее, 5 нМ или менее, 7 нМ или менее, 10 нМ или менее, 20 нМ или менее, 30 нМ или менее, 40 нМ или менее, 50 нМ или менее, 60 нМ или менее, 70 нМ или менее, 80 нМ или менее, 90 нМ или менее, 100 нМ или менее, 120 нМ или менее, 140 нМ или менее, 150 нМ или менее, 160 нМ или менее, 170 нМ или менее, 180 нМ или менее, 190 нМ или менее, 200 нМ или менее, 225 нМ или менее, 250 нМ или менее, 275 нМ или менее, 300 нМ или менее, 325 нМ или менее, 350 нМ или менее, 375 нМ или менее, 400 нМ или менее, 425 нМ или менее, 450 нМ или менее, 475 нМ или менее, 500 нМ или менее, 550 нМ или менее, 600 нМ или менее, 650 нМ или менее, 700 нМ или менее, 750 нМ или менее, 800 нМ или менее, 850 нМ или менее, 900 нМ или менее, 950 нМ или менее, 1 мМ или менее, 1,1 мМ или менее, 1,2 мМ или менее, 1,3 мМ или менее, 1,4 мМ или менее, 1,5 мМ или менее, 1,6 мМ или менее, 1,7 мМ или менее, 1,8 мМ или менее, 1,9 мМ или менее, 2 мМ или менее, 5 мМ или менее, 10 мМ или менее, 15 мМ или менее, 20 мМ или менее, 25 мМ или менее, 30 мМ или менее, 40 мМ или менее, 50 мМ или менее, 60 мМ или менее, 70 мМ или менее, 80 мМ или менее, 90 мМ или менее, 100 мМ или менее, 200 мМ или менее, 300 мМ или менее, 400

мМ или менее или 500 мМ или менее (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их). В некоторых вариантах осуществления фермент CDK представляет собой CDK9.

Согласно некоторым вариантам осуществления указанный способ ингибирования фермента CDK включает приведение в контакт фермента CDK с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фермент CDK представляет собой CDK9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC50, которое по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), чем значение IC50 для одного, двух или трех других CDK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK9.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK селективно ингибирует CDK со значением IC50, которое составляет менее примерно 1 нМ, 2 нМ, 5 нМ, 7 нМ, 10 нМ, 20 нМ, 30 нМ, 40 нМ, 50 нМ, 60 нМ, 70 нМ, 80 нМ, 90 нМ, 100 нМ, 120 нМ, 140 нМ, 150 нМ, 160 нМ, 170 нМ, 180 нМ, 190 нМ, 200 нМ, 225 нМ, 250 нМ, 275 нМ, 300 нМ, 325 нМ, 350 нМ, 375 нМ, 400 нМ, 425 нМ, 450 нМ, 475 нМ, 500 нМ, 550 нМ, 600 нМ, 650 нМ, 700 нМ, 750 нМ, 800 нМ, 850 нМ, 900 нМ, 950 нМ, 1 мкМ, 1,1 мкМ, 1,2 мкМ, 1,3 мкМ, 1,4 мкМ, 1,5 мкМ, 1,6 мкМ, 1,7 мкМ, 1,8 мкМ, 1,9 мкМ, 2 мкМ, 5 мкМ, 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ, 25 мкМ, 30 мкМ, 40 мкМ, 50 мкМ, 60 мкМ, 70 мкМ, 80 мкМ, 90 мкМ, 100 мкМ, 200 мкМ, 300 мкМ, 400 мкМ или 500 мкМ (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), и указанное значение IC50 по меньшей мере в 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 100 или 1000 раз меньше (или число в диапазоне, определяемом любыми двумя числами выше и включающем их), чем значение IC50 для одного, двух или трех других CDK. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK представляет собой ингибитор CDK9.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, используются для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение включает в себя введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложенные фармацевтические композиции, согласно описанным в данном документе, используются для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение включает в себя введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты применения соединений, описанных в данном документе, при получении состава, ингибирующего фермент CDK у субъекта, причем применение включает в себя введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты применения фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение включает в себя введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления фермент CDK представляет собой CDK9.

Рассматриваемые способы используются для лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK. Любое заболевание или расстройство, которое прямо или косвенно является результатом аномальной активности или уровня экспрессии CDK, может представлять собой предполагаемое заболевание или расстройство. В некоторых вариантах осуществления указанный способ лечения заболевания или расстройства, связанного с CDK у субъекта, или субъекта, нуждающегося в этом, включает введение субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

Сообщается о различных заболеваниях или расстройствах, связанных с CDK. Например, CDK играет роль в аутоиммунных заболеваниях, нейродегенерации (например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и ишемия), воспалительных заболеваниях, вирусных инфекциях и раке, таком как, например, рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфолейкоз, лимфома, миелома, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

Не имеющие ограничительного характера примеры таких патологических состояний включают, без ограничений, акантому, ациноклеточную карциному, акустическую неврому, акральную лентигинозную меланому, акроспирому, острый эозинофильный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый мегакариобластный лейкоз, острый моноцитарный лейкоз, острый миелобластный лейкоз с созреванием, острый миелоидный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, адамантиному, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, аденому, аденоматоидную одонтогенную опухоль, адренокортикальную карциному, Т-клеточный лейкоз взрослых, агрессивный NK-клеточный лейкоз, рак, связанный со СПИДом, лимфому, связанную со СПИДом, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную фиброму, рак анального канала, анапластическую крупноклеточную лимфому, анапластический рак щитовидной железы, ангиоиммунобластную Т-клеточную лимфому, ангиомиолипому, ангиосаркому, рак аппендикса, астроцитому, атипичную тератоидно-рабдоидную опухоль, базальноклеточную карциному, базальноподобную карциному, В-клеточный лейкоз, Вклеточную лимфому, карциному протока Беллини, рак желчевыводящих путей, рак мочевого пузыря, бластому, рак кости, опухоль кости, глиому ствола головного мозга, опухоль головного мозга, рак молочной железы, опухоль Бреннера, опухоль бронхов, бронхиолоальвеолярную карциному, бурую опухоль, лимфому Беркитта, рак неизвестной первичной локализации, карциноидную опухоль, карциному, карциному in situ, карциному полового члена, карциному неизвестной первичной локализации, карциносаркому, болезнь Кастлемана, эмбриональную опухоль центральной нервной системы, астроцитому мозжечка, астроцитому головного мозга, рак шейки матки, холангиокарциному, хондрому, хондросаркому, хордому, хориокарциному, папиллому сосудистого сплетения, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, хроническое миелопролиферативное заболевание, хронический нейтрофильный лейкоз, светлоклеточную опухоль, рак толстой кишки, колоректальный рак, краниофарингиому, кожную Т-клеточную лимфому, болезнь Дегоса, дерматофибросаркому выбухающую, дермоидную кисту, десмопластическую мелкокруглоклеточную опухоль, диффузную большую В-клеточную лимфому, дизэмбриопластическую нейроэпителиальную опухоль, эмбриональную карциному, опухоль эндодермального синуса, рак эндометрия, рак эндометрия матки, эндометриоидную опухоль, Т-клеточную лимфому, ассоциированную с энтеропатией, эпендимобластому, эпендимому, эпидермоидный рак, эпителиоидную

саркому, эритролейкемию, рак пищевода, эстезионейробластому, опухоль семейства Юинга, саркому семейства Юинга, саркому Юинга, внечерепную герминогенную опухоль, внегонадную герминогенную опухоль, рак внепеченочных желчных протоков, экстрамаммарную болезнь Педжета, рак маточной трубы, плод в плоде, фиброму, фибросаркому, фолликулярную лимфому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак желчного пузыря, ганглиоглиому, ганглионеврому, рак желудка, лимфому желудка, рак желудочно-кишечного тракта, карциноидную опухоль желудочно-кишечного тракта, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта, опухоль из зародышевых клеток, герминому, гестационную хориокарциному, гестационную трофобластную опухоль, гигантоклеточную опухоль костей, мультиформную глиобластому, глиому, глиоматоз головного мозга, гломусную опухоль, глюкагоному, гонадобластому, гранулезоклеточную опухоль, волосатоклеточный лейкоз, рак головы и шеи, рак сердца, гемоглобинопатии, такие как b-талассемия и серповидно-клеточная анемия (SCD), гемангиобластома, гемангиоперицитома, гемангиосаркома, гематологическое злокачественное новообразование, гепатоцеллюлярную карциному, гепатоспленическую Т-клеточную лимфому, синдром наследственного рака молочной железы и яичников, лимфому Ходжкина, гипофарингеальный рак, гипоталамическую глиому, воспалительный рак молочной железы, внутриглазную меланому, островноклеточную карциному, островноклеточную опухоль, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, саркому Капоши, рак почки, опухоль Клацкина, опухоль Крукенберга, рак гортани, лентиго-меланому, лейкемию, рак губ и полости рта, липосаркому, рак легкого, лютеому, лимфангиому, лимфангиосаркому, лимфоэпителиому, лимфоидный лейкоз, лимфому, макроглобулинемию, злокачественную фиброзную гистиоцитому, злокачественную фиброзную гистиоцитому кости, злокачественную глиому, злокачественную мезотелиому, злокачественную опухоль оболочки периферического нерва, злокачественную рабдоидную опухоль, злокачественную опухоль тритона, МАLТ-лимфому, лимфому из мантийных клеток, тучноклеточный лейкоз, мастоцитоз, опухоль средостения зародышевых клеток, опухоль средостения, медуллярный рак щитовидной железы, медуллобластому, медуллоэпителиому, меланому, менингиому, карциному Меркеля, мезотелиому, метастатический плоскоклеточный рак шеи со скрытой первичной опухолью, метастатическую уротелиальную карциному, смешанную мюллерову опухоль, моноцитарную лейкемию, рак ротовой полости, муцинозную опухоль, синдром множественной эндокринной неоплазии, множественную миелому, грибовидный микоз,

миелодисплазию, синдромы миелодисплазии, миелоидный лейкоз, миелоидную саркому, миелопролиферативное заболевание, миксому, рак носовой полости, рак носоглотки, новообразование, нейриному, нейробластому, нейрофиброму, неврому, узловую меланому, неходжкинскую лимфому, немеланомный рак кожи, немелкоклеточный рак легкого, онкологические заболевания глаза, олигоастроцитому, олигодендроглиому, онкоцитому, менингиому оболочки зрительного нерва, рак полости рта, рак ротоглотки, остеосаркому, рак яичников, эпителиальный рак яичников, опухоль из зародышевых клеток яичников, опухоль яичников с низким потенциалом злокачественности, болезнь Педжета молочной железы, оухоль Панкоста, рак поджелудочной железы, папиллярный рак щитовидной железы, папилломатоз, параганглиому, параназальный рак придаточных пазух, рак паращитовидной железы, рак полового члена, периваскулярную эпителиоидно-клеточную опухоль, рак глотки, феохромоцитому, паренхиматозную опухоль шишковидной железы промежуточной дифференцировки, пинеобластому, питуицитому, аденому гипофиза, опухоль гипофиза, плазмоклеточную опухоль, плевропульмональную бластому, полиэмбриому, предшественницу Т-лимфобластной лимфомы, первичную лимфому центральной нервной системы, первичную выпотную лимфому, первичный гепатоцеллюлярный рак, первичный рак печени, первичный рак брюшины, примитивную нейроэктодермальную опухоль, рак предстательной железы, псевдомиксому брюшины, рак прямой кишки, почечно-клеточный рак, карциному дыхательных путей с участием гена NUT на хромосоме 15, ретинобластому, рабдомиому, рабдомиосаркому, трансформацию Рихтера, крестцово-копчиковую тератому, рак слюнной железы, саркому, шванноматоз, карциному сальной железы, вторичное новообразование, семиному, серозную опухоль, опухоль из клеток Сертоли-Лейдига, опухоль стромы полового канатика, синдром Сезари, перстневидно-клеточную карциному, рак кожи, мелкоклеточную синюю круглоклеточную опухоль, мелкоклеточный рак, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточную лимфому, рак тонкой кишки, саркому мягких тканей, соматостатиному, сажистую бородавку, опухоль спинного мозга, опухоль позвоночника, лимфому маргинальной зоны селезенки, плоскоклеточный рак, рак желудка, поверхностно распространяющуюся меланому, супратенториальную примитивную нейроэктодермальную опухоль, поверхностную эпителиально-стромальную опухоль, синовиальную саркому, Тклеточный острый лимфобластный лейкоз, Т-клеточный крупнозернистый лимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз, Т-клеточную лимфому, Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, тератому, терминальный лимфатический рак, рак яичка, текому, рак горла,

карциному тимуса, тимому, рак щитовидной железы, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника, переходно-клеточную карциному, рак мочевого пузыря, рак уретры, урогенитальное новообразование, саркому матки, увеальную меланому, рак влагалища, синдром Вернера Моррисона, веррукозную карциному, глиому зрительного пути, рак вульвы, макроглобулинемию Вальденстрема, опухоль Уортина, опухоль Вильмса или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из ангиогенеза опухоли, хронического воспалительного заболевания, такого как ревматоидный артрит, атеросклероз, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний кожи, таких как псориаз, экзема и склеродермия, диабет, диабетическая ретинопатия, ретинопатия недоношенных, возрастная макулярная дегенерация, гемангиома, глиома, меланома, саркома Капоши, а также рак яичника, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, простаты, толстой кишки и эпидермоида.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из рака молочной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака предстательной железы, рака толстой кишки, рака яичников, рака матки или рака шейки матки. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает в себя введение субъекту или нуждающемуся в этом субъекту соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в данном документе.

В других вариантах осуществления указанный способ предназначен для лечения заболевания, выбранного из лейкоза, такого как острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), острый лимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, миелодисплазия, миелопролиферативные расстройства, острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), мастоцитоз, хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), множественная миелома (ММ), миелодиспластический синдром (МDS) или эпидермоидный рак.

В некоторых вариантах осуществления предложены соединения, описанные в данном документе, для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений,

описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты применения соединений, описанных в данном документе, при получении композиции для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью СDК у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложено применение фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или расстройство, связанное с аберрантной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

В некоторых вариантах осуществления предложены соединения, как описано в данном документе, для лечения рака у субъекта или субъекта, нуждающегося в этом, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложены фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом

субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты применения соединений, описанных в данном документе, для получения композиции для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одного или более соединений, описанных в данном документе, их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, фармацевтических композиций или пролекарств.

В некоторых вариантах осуществления предложены варианты применения фармацевтических композиций, описанных в данном документе, для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества одной или более фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

Соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с медикаментозным лечением. Медикаментозное лечение включает в себя, например, хирургическое вмешательство и радиотерапию (например, гамма-излучение, нейтронную лучевую терапию, электронно-лучевую терапию, протонную терапию, брахитерапию, радионуклидную терапию).

В других аспектах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить для лечения любого из описанных заболеваний, по отдельности или в комбинации с одним или более другими агентами.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с агонистами агентов ядерных рецепторов.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антагонистами агентов ядерных рецепторов.

В других способах соединения согласно настоящему изобретению, а также фармацевтические композиции, содержащие их, можно вводить в комбинации с антипролиферативным агентом.

Комбинированная терапия

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения можно использовать в комбинации с химиотерапевтическими агентами, агонистами или антагонистами ядерных рецепторов или другими анти-противопролиферативными агентами. Соединения также можно применять в комбинации с медикаментозной терапией, такой как хирургическое вмешательство или радиотерапия, например, гамма-излучение, нейтронная лучевая терапия, электронно-лучевая терапия, протонная терапия, брахитерапия, радионуклидная терапия. Примеры приемлемых химиотерапевтических препаратов включают любые из следующих: абареликс, алдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, политрансретиноевая кислота, алтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфан внутривенно, бусульфан перорально, калюстерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин дактиномицин, далтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доцетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозид фосфат, этопозид, экземестан, фентанил цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, флюороурасил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамицин, госерелин ацетат, гистрелин ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, ифосфамид, иматиниб мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниб дитосилат, леналидомиб, летрозол, лейковорин, лейпролид ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрол ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексан, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панобиностат, панитумумаб, пегаспаргас, пегфилграстим, пеметрексед динатрия, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, квинакрин,

расбуриказа, ритуксимаб, руксолитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниб малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урацил мастард, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, воринстат и золедронат.

В некоторых вариантах осуществления соединения можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, нацеленным на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают ингибиторы бромдомена, ингибиторы гистоновых лизин-метилтрансфераз, ингибиторы гистоновых аргининметилтрансфераз, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ингибиторы гистоновых деацетилаз, ингибиторы гистоновых ацетилаз и ингибиторы ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы гистондеацетилазы включают, например, вориностат. Ингибиторы гистоновых аргининметилтрансфераз включают ингибиторы белковых аргининметилтрансфераз (PRMT), таких как PRMT5, PRMT1 и PRMT4. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы включают ингибиторы DNMT1 и DNMT3.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения можно использовать в комбинации с препаратами таргетной терапии, включая ингибиторы ЈАК киназы (например, руксолитиниб), ингибиторы РІЗ киназы, включая селективные ингибиторы РІЗК-дельта и ингибиторы РІЗК широкого спектра, ингибиторы МЕК, ингибиторы циклин-зависимой киназы, включая ингибиторы CDK4/6 и ингибиторы CDK9, ингибиторы BRAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (например, бортезомиб, карфилзомиб), ингибиторы HDAC (например, панобиностат, вориностат), ингибиторы белка ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы семейства бром- и экстратерминальных доменов (ВЕТ), ингибиторы BTK (например, ибрутиниб, акалабрутиб), ингибиторы BCL2 (например, венетоклакс), ингибиторы PARP, ингибиторы FLT3 или ингибиторы LSD1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-1, например, моноклональное антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб, пембролизумаб (также известный как MK-3475) или PDR001. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб или пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления данного изобретения антитело к PD1 представляет собой пембролизумаб. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор PD-L1, например

моноклональное антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления моноклональное антитело к PD-L1 представляет собой атезолизумаб, дурвалумаб или BMS-935559. В некоторых вариантах осуществления ингибитор молекулы иммунной контрольной точки представляет собой ингибитор CTLA-4, например, антитело к CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления антитело к CTLA-4 представляет собой ипилимумаб.

В некоторых вариантах осуществления агент представляет собой алкилирующий агент, ингибитор протеасом, кортикостероид или иммуномодулирующий агент. Примеры алкилирующего агента включают циклофосфамид (СҮ), мелфалан (МЕL) и бендамустин. В некоторых вариантах осуществления ингибитор протеасом представляет собой карфилзомиб. В некоторых вариантах осуществления кортикостероид представляет собой дексаметазон (DEX). В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующий агент представляет собой леналидомид (LEN) или помалидомид (POM).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний соединение можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных заболеваний соединение можно вводить в комбинации с иммунным супрессантом, таким как флуоцинолона ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

В некоторых вариантах осуществления соединения используют в способах профилактики (предотвращение или профилактика) или профилактического лечения заболеваний, расстройств или патологических состояний, приведенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения используют для предотвращения рецидива патологического состояния или заболевания, приведенного в данном документе.

В настоящем описании также предлагаются следующие не имеющие ограничительного характера варианты осуществления изобретения:

1. Соединение, имеющее Формулу (I) или Формулу (II), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

где

 X^{1} , X^{2} и X^{3} каждый независимо представляет собой N или CR^{3} ;

 A^1 представляет собой N или C- R^4 ;

 ${\bf B}^1$ представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵, О или S;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 или N;

 R^1 выбран из группы: C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил;

где R^1 необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 $R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ и R^9 каждый независимо выбирают из группы: H, D, галоген, оксо, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, CN, NO₂, OR a1 , SR a1 , NHOR a1 , C(O)R a1 , C(O)NR a1 R a1 , C(O)OR a1 , OC(O)R a1 , OC(O)NR a1 R a1 , NHR a1 , NR a1 C(O)OR a1 , NR a1 C(=NOH)NR a1 R a1 , NR a1 C(=NCN)NR a1 R a1 , NR a1 S(O)2R a1 , NR a1 S(O)2R a1 , NR a1 S(O)2R a1 , NR a1 S(O)2NR a1 R a1 , S(O)R a1 R a1 R S(O)2R a1 , SF 5, P(O)R a1 R a1 , P(O)(OR a1), B(OR a1)2 и S(O)2NR a1 R a1 ;

в котором если R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{5-10} -членный гетероарил, S_{5-10} -членный гетероциклоалкил, S_{6-10} арил- S_{6-10}

членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют ${\bf C}_3\text{-}{\bf C}_7$ спироциклическое кольцо;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

каждый R^{a1} независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} арил- S_{-10} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{-10} алкил, S_{-10} алкил, S_{-10} алкил, S_{-10} алкил, S_{-10} алкил, S_{-10} алкил, S_{-10} алкил)- S_{-10} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- S_{-10} алкил;

в котором если R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^{a1} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^{d} заместителями;

каждый R^b заместитель независимо выбирают из группы: D, галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил)- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил)- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{3-10} циклоалкил,

в котором если R^b представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} членный гетероциклоалкил, S_{-10} арил- S_{-10} циклоалкил- S_{-10} циклоалкил- S_{-10} членный

гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбирают из группы: H, D, -OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алконил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-6} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-6} алкил;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{7-10} членный гетероарил, S_{7-10} членный гетероарил, S_{7-10} членный гетероарил)- S_{7-10} алкил- S_{7-10} членный гетероарил)- S_{7-10} алкил- или (S_{7-10} членный гетероарил)- S_{7-10} алкил- или (S_{7-10} членный гетероарил)- S_{7-10} членный гетероарил членный

каждый R^f независимо выбирают из группы: галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, галоген, CN, CN,

в котором если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^n заместителями;

каждый R^n независимо выбирают из группы: C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, $OC(O)NR^o$, OC(

каждый R^d независимо выбирают из D, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10)-членный гетероарил- C_{1-4} алкила и

(4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, CN, NH_2 , $NHOR^e$, OR^e , SR^e , $C(O)R^e$, $C(O)NR^eR^e$, $C(O)NR^eR^e$, $OC(O)NR^eR^e$, $OC(O)NR^e$, OC(O)

в котором если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбирают из группы: H, D, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} членный гетероарил, S_{-10} арил- S_{1-4} алкил, S_{-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{-10} членный гетероарил)- S_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- S_{1-4} алкил,

в котором если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил,

в котором если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^p заместителями;

каждый R^P независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, галогена, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, галогена, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, галогена, S_{3-10} хигила, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкила, галогена, S_{3-10} хигила, S_{3-10}

 $NR^{r}C(O)R^{r}, NR^{r}C(O)NR^{r}R^{r}, NR^{r}C(O)OR^{r}, C(=NR^{r})NR^{r}R^{r}, NR^{r}C(=NR^{r})NR^{r}R^{r}, NR^{r}C(=NR^{r})NR^{r}R^{r}, NR^{r}C(=NCN)NR^{r}R^{r}, SF_{5}, P(O)R^{r}R^{r}, P(O)(OR^{r})(OR^{r}), S(O)R^{r}, S(O)NR^{r}R^{r}, S(O)_{2}R^{r}, NR^{r}S(O)_{2}NR^{r}R^{r}, MS^{r}C(=NR^{r})^{2}NR^{r}R^{r}, NR^{r}S(O)_{2}NR^{r}R^{r}, NR$

каждый R^0 или R^r независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил,

в котором если R^o или R^r представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбирают из группы: D, OH, CN, —COOH, NH₂, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₄ алкилтио, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, —CONHR¹², — NHC(O)R¹², —OC(O)R¹², —C(O)OR¹², —C(O)R¹², —SO₂R¹², —NHSO₂R¹², —SO₂NHR¹² и NR¹²R¹².

в котором если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, — COOH, NH₂, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

2. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение имеет

$$N=A^1$$
 $N=A^1$ $N-A^2$ $N-A$

собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где:

 X^{1} , X^{2} и X^{3} каждый независимо представляет собой N или CR^{3} ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R 8 , S или O;

- B^2 представляет собой C- R^9 ;
- R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;
- R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил или 4-14-членный гетероциклоалкил;
- R^3 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил или 4-14-членный гетероциклоалкил;
- R^4 представляет собой H, D, C_{1-6} алкил, D, C_{1-6} алкокси, D, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
- R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, D, C_{1-6} алкокси, D, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
 - или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;
- R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
- ${
 m R}^7$ представляет собой ${
 m C}_{1\text{--}6}$ алкил, ${
 m C}_{1\text{--}6}$ алкокси, ${
 m C}_{3\text{--}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
 - или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{4-7} спироциклическое кольцо;
- R^8 представляет собой $C_{1\text{--}6}$ алкил, $C_{1\text{--}6}$ алкокси, $C_{3\text{--}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и
- R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
 - или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;
- R^b представляет собой C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^$

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

3. Соединение по варианту осуществления 1, в котором указанное соединение имеет:

$$P^{-}$$
 Формулу (I) P^{-} или Формулу (II) P^{-} , или представляет

собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где:

 X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CR^3 ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 ;

 R_1 представляет собой $C_{3\text{--}10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

R³ представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 R^4 представляет собой H, D, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси;

 R^5 представляет собой C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкокси:

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

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

 R^7 представляет собой C_{1-6} алкил;

или R^6 и R^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C_{4-7} спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и

 R^9 представляет собой C_{1-6} алкил;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

 R^b представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$, $NR^cS(O)R^c$, $NR^cS(O)(=NR^c)R^c$, $NR^cS(O)_2R^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$;

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, $C_{1\text{--}4}$ алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{--}6}$ алкил.

- 4. Соединение по вариантам осуществления 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^1 представляет собой N.
- 5. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^2 представляет собой N.
- 6. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^3 представляет собой N.
- 7. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^1 представляет собой CR^3 .

- 8. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^2 представляет собой CR^3 .
- 9. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X^3 представляет собой CR^3 .
- 10. Соединение по любому из предшествующих вариантов реализации или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными R^b заместителями.
- 11. Соединение по варианту осуществления 10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 независимо выбранными ${\bf R}^b$ заместителями.
- 12. Соединение по варианту осуществления 11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{5-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.
- 13. Соединение по варианту осуществления 12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором С₅₋₆ циклоалкил представляет собой циклопентанил или циклогексанил.
- 14. Соединение по любому из вариантов реализации 10-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.
- 15. Соединение по варианту осуществления 14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 16. Соединение по варианту осуществления 15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором \mathbf{R}^{f} заместители независимо представляют собой галоген, CN или \mathbf{OR}^{g} .

- 17. Соединение по варианту осуществления 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 18. Соединение по любому из вариантов осуществления 10-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH)₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH)₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH)₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

NHC(O)CH)2-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо, , 2-(тиазол-

4-ил)ацетамидо, , метилсульфонамидо (-HCK2CH3), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH)3), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH3), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH3)2), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH2CH3), морфолин-4-карбоксамидо, т.

- 19. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой H, галоген (предпочтительно Cl) или $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил (предпочтительно CH₃).
- 20. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}H_3$ или $\mathbb{C}H_2\mathbb{C}H_3$.
- 21. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H или галоген, предпочтительно F.
- 22. Соединение по любому из предшествующих вариантов осуществления или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение представляет собой соединение Формулы (I):

- 23. Соединение по варианту осуществления 22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой N.
- 24. Соединение по варианту осуществления 22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой C- R^4 .
- 25. Соединение по любому из вариантов осуществления 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой ${\bf C}{\bf -}{\bf R}^6{\bf R}^7$.
- 26. Соединение по любому из вариантов осуществления 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^1 представляет собой $N-R^5$.
- 27. Соединение по любому из вариантов осуществления 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой ${\bf O}$.
- 28. Соединение по любому из вариантов осуществления 22-24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В¹ представляет собой S.
- 29. Соединение по любому из вариантов осуществления 24-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ представляет собой H.
- 30. Соединение по любому из вариантов осуществления 24-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^4 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathrm{H}_3$.
- 31. Соединение по варианту осуществления 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно $CH(CH_3)_2$.
- 32. Соединение по любому из вариантов осуществления 24 или 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.

- 33. Соединение по варианту осуществления 32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^4$ и ${\bf R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 ${\bf R}^b$ заместителями.
- 34. Соединение по варианту осуществления 33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 35. Соединение по варианту осуществления 25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${
 m R}^6$ представляет собой ${
 m C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно ${
 m CH}_3$; и ${
 m R}^7$ представляет собой ${
 m C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно ${
 m CH}_3$.
- 36. Соединение по варианту осуществления 25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^6 и \mathbb{R}^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C4-C7 спироциклическое кольцо.
- 37. Соединение по варианту осуществления 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором С4-С7 спироциклическое кольцо представляет собой спироциклопентановое кольцо.
- 38. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение представляет собой соединение Формулы (II):

$$\begin{array}{c}
N-A^2 \\
X^1 \\
X^2 \\
X^2 \\
X^3
\end{array}$$

$$\begin{array}{c}
N \\
X^3 \\
X^4 \\
X^4 \\
X^4 \\
X^5 \\
X^6 \\
X^7 \\
X^8 \\
X$$

- 39. Соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой N- R^8 .
- 40. Соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой S.

- 41. Соединение по варианту осуществления 38 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой O.
- 42. Соединение по любому из вариантов реализации 38-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^2 представляет собой C- R^9 .
- 43. Соединение по любому из вариантов реализации 38-41 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^2 представляет собой N.
- 44. Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^8 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathrm{H}_3$.
- 45. Соединение по варианту осуществления 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^9 представляет собой \mathbb{C}_{1-6} алкил, предпочтительно $\mathbb{C}H(\mathbb{C}H_3)_2$.
- 46. Соединение по любому из вариантов осуществления 39 или 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁸ и R⁹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.
- 47. Соединение по варианту осуществления 46 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^8$ и ${\bf R}^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 ${\bf R}^b$ заместителями.
- 48. Соединение по варианту осуществления 47 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 49. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение имеет

$$\mathbb{R}^{4}$$
 \mathbb{R}^{4} \mathbb{R}^{8} \mathbb{R}^{9} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{3} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{3} \mathbb{R}^{4} \mathbb{R}^{2} \mathbb{R}^{2}

собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором указанные переменные соответствуют определенным в варианте осуществления 1.

- 50. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (III) и где X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой CR^3 .
- 51. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (III) и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N, а X^3 представляет собой CR^3 .
- 52. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (III) и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой N.
- 53. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (III) и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой CR^3 .
- 54. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (IV) и где X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой CR^3 .
- 55. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (IV)

- и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N, а X^3 представляет собой CR^3 .
- 56. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (IV) и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой N.
- 57. Соединение по варианту осуществления 49 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что указанное соединение имеет Формулу (IV) и где X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 , а X^3 представляет собой CR^3 .
- 58. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 59. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 60. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 61. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-57 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.
- 62. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 представляет собой H или C_{1-6} алкил; R^5 представляет собой C_{1-6} алкил; или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей,

где каждый R^b представляет собой независимо C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , NR

- каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями; каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 63. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ представляет собой H.
- 64. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^4 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathbb{H}_3$.
- 65. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^5 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathbf{H}(\mathbb{C}\mathbf{H}_3)_2$.
- 66. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.
- 67. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 R^b заместителями.
- 68. Соединение по варианту осуществления 67 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 69. Соединение по любому из вариантов осуществления 62-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.

- 70. Соединение по любому из вариантов осуществления 62-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 71. Соединение по любому из вариантов осуществления 62-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 72. Соединение по любому из вариантов осуществления 62-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.
- 73. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 и 58-72, отличающееся тем, что соединение имеет Формулу (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

где каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , NR^c , NR^c ,

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно
замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;
каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и

каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

- 74. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 и 58-72 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.
- 75. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 и 58-72 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^1 представляет собой \mathbb{C}_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный $\mathbb{1}$ \mathbb{R}^b заместителем.
- 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 и 58-72 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{5-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.

- 77. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-53 и 58-72 Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 R^b заместителем.
- 78. Соединение по любому из вариантов осуществления 73 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором $1 R^b$ заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.
- 79. Соединение по варианту осуществления 78 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 80. Соединение по варианту осуществления 79 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором \mathbf{R}^{f} заместители независимо представляют собой галоген, CN или \mathbf{OR}^{g} .
- 81. Соединение по варианту осуществления 80 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 82. Соединение по любому из вариантов осуществления 73-77 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH)₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH)₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо,

 HCK_2CH_3), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH₂CH₃), морфолин-

83. Соединение по любому из вариантов осуществления 49 или 54-57 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и R^9 представляет собой C_{1-6} алкил; или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей; где:

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$,

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями; каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

- 84. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^8 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно \mathbb{C}_{13} .
- 85. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^9 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathbb{H}(\mathbb{C}\mathbb{H}_3)_2$.
- 86. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.
- 87. Соединение по варианту осуществления 86 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^8$ и ${\bf R}^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 ${\bf R}^b$ заместителями.

- 88. Соединение по варианту осуществления 87 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместители представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 89. Соединение по любому из вариантов осуществления 83-88 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 90. Соединение по любому из вариантов осуществления 83-88 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой галоген или $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 91. Соединение по любому из вариантов осуществления 83-88 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 92. Соединение по любому из вариантов осуществления 83-88 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.
- 93. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83-92 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;
 - где каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c , NR^c , NR^c , NR^c , NR^c
 - каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;
 - каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{-}6}$ алкил.
- 94. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83-92 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^1 представляет собой $\mathbb{C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 \mathbb{R}^b заместителем.

- 95. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83-92 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^1 представляет собой \mathbb{C}_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный $\mathbb{1} \mathbb{R}^b$ заместителем.
- 96. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83-92 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^1 представляет собой C_{5-6} циклоалкил, необязательно замещенный 1 R^b заместителем.
- 97. Соединение по любому из вариантов осуществления 49, 54-57 и 83-92 Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R¹ представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 R^b заместителем.
- 98. Соединение по любому из вариантов осуществления 93-97 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.
- 99. Соединение по варианту осуществления 98 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 100. Соединение по варианту осуществления 99 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором \mathbf{R}^{f} заместители независимо представляют собой галоген, CN или \mathbf{OR}^{g} .
- 101. Соединение по варианту осуществления 100 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 102. Соединение по любому из вариантов осуществления 93-97 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо,

диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH₂CH₃), морфолин-

- 103. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-102 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R³ представляет собой, независимо, H, OH, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₆ алкоксил или 4-14членный гетероциклоалкил.
- 104. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-102 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где каждый R³ независимо представляет собой H или галоген, предпочтительно Cl или F.
- 105. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-102 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором только один из R³ представляет собой ОН, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил и остальные представляют собой Н.
- 106. Соединение по любому из вариантов осуществления 49-102 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где один из R³ представляет собой галоген, предпочтительно Cl или F, а остальные представляют собой H.
- 107. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение имеет

$$P^{3}$$
 P^{4} P^{1} P^{2} $P^{$

Формулу (VII)
$$\stackrel{R^3}{\overset{N=A^1}{\overset{N=A^1}{\overset{N=A^1}{\overset{N=A^2}}{\overset{N}}{\overset{N=A^2}}{\overset{N=A^2}}{\overset{N=A^2}}{\overset{N}}{\overset{N=A^2}}{\overset{N=A^2}}{\overset{N=A^$$

собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором указанные переменные соответствуют определенным в варианте осуществления 1.

- 108. Соединение Формулы (V)-(XII) по варианту осуществления 107 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, $\mathbb{C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 109. Соединение Формулы (V)-(XII) по варианту осуществления 106 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^2$ представляет собой галоген или ${\bf C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 110. Соединение Формулы (V)-(XII) по варианту осуществления 106 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил.

- 111. Соединение Формулы (V)-(XII) по варианту осуществления 106 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^2 представляет собой хлор или фтор.
- 112. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-111 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями, где:

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$,

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями; каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

- 113. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-111 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.
- 114. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-111 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{3-7}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.
- 115. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-111 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой ${\bf C}_{5-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.
- 116. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-111 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^1$ представляет собой циклопентанил или циклогексанил, необязательно замещенный 1 ${\bf R}^b$ заместителем.

- 117. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-116 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.
- 118. Соединение по варианту осуществления 117 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 119. Соединение по варианту осуществления 118 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^f заместители независимо представляют собой галоген, CN или OR^g .
- 120. Соединение по варианту осуществления 119 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 121. Соединение по любому из вариантов осуществления 112-116 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-

 Соединение по любому из вариантов осуществления 107-121 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение представляет собой соединение Формулы (V), Формулы (VI), Формулы (VII) или Формулы (XI):

- 123. Соединение по варианту осуществления 122 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где А¹ представляет собой N.
- 124. Соединение по варианту осуществления 122 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой C- R^4 .
- Соединение по любому из вариантов осуществления 122-124 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В¹ представляет собой C-R⁶R⁷.
- 126. Соединение по любому из вариантов осуществления 122-124 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В¹ представляет собой N-R⁵.
- Соединение по любому из вариантов осуществления 122-124 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В¹ представляет собой О.
- 128. Соединение по любому из вариантов осуществления 122-124 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В¹ представляет собой S.
- Соединение по любому из вариантов осуществления 124-128 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ представляет собой H.

- 130. Соединение по любому из вариантов осуществления 124-128 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ представляет собой С₁₋₆алкил, предпочтительно CH₃.
- 131. Соединение согласно варианту осуществления 126 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^5 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}H(\mathbb{C}H_3)_2$.
- 132. Соединение по любому из вариантов реализации 124 или 126 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁴ и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.
- 133. Соединение согласно варианту осуществления 132 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^4$ и ${\bf R}^5$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 ${\bf R}^b$ заместителями.
- 134. Соединение по варианту осуществления 133 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 135. Соединение по варианту осуществления 125 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 ; и R^7 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 136. Соединение по варианту осуществления 125 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют C4-C7 спироциклическое кольцо.
- 137. Соединение по варианту осуществления 136 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором С4-С7 спироциклическое кольцо представляет собой спироциклопентановое кольцо.
- 138. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-121 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, причем указанное соединение

представляет собой соединение Формулы (VIII), Формулы (IX), Формулы (X) или Формулы (XII):

- 139. Соединение по варианту осуществления 138 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой N- R^8 .
- 140. Соединение по варианту осуществления 138 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой S.
- 141. Соединение по варианту осуществления 138 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой O.
- 142. Соединение по любому из вариантов осуществления 138-141 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В² представляет собой C-R⁹.
- 143. Соединение по любому из вариантов осуществления 138-141 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где В² представляет собой N.
- 144. Соединение согласно варианту осуществления 139 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^8 представляет собой $\mathbb{C}_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathbb{H}_3$.
- 145. Соединение по варианту осуществления 142 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁹ представляет собой C₁₋₆ алкил, предпочтительно CH(CH₃)₂.

- 146. Соединение по любому из вариантов осуществления 139 или 142 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R⁸ и R⁹ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей.
- 147. Соединение по варианту осуществления 146 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^8$ и ${\bf R}^9$ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 ${\bf R}^b$ заместителями.
- 148. Соединение по варианту осуществления 147 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместители представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 149. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-148 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H, OH, галоген, CN, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкил, $\mathbb{C}_{3\text{-}10}$ циклоалкил, $\mathbb{C}_{1\text{-}6}$ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 150. Соединение по любому из вариантов осуществления 107-148 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H или галоген, предпочтительно Cl или F.
- 151. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-13, 19-77, 83-97, 103-116 и 122-150 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^1 представляет

собой
$$R^b$$
 , R^b , R^b

152. Соединение по варианту осуществления 151 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.

- 153. Соединение согласно варианту осуществления 152 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 154. Соединение по варианту осуществления 153 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${
 m R}^{
 m f}$ заместители независимо представляют собой галоген, CN или ${
 m OR}^{
 m g}$.
- 155. Соединение по варианту осуществления 154 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 156. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-155 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂-OCH₃), 2-цианоацетамидо (-NHC(O)CH₂-CN), 1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо,

 HCK_2CH_3), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метоксиуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N (CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH₂CH₃), морфолин-

157. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XIII), Формулу (XV)

$$R^3$$
 R^8 R^3 R^3 R^2 R^2 R^2 R^3 R^2 R^3 R^2 R^3 R^4 R^4 R^4 R^4

158. Соединение по варианту осуществления 1, отличающееся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XIX-а)

$$R^3$$
 $N-R^5$
 R_2
 $N-R^5$
 R_3
 $N-R^5$

где

 R^2 представляет собой Me или OMe;

R³ представляет собой H, D или F;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

 $m R^5$ представляет собой изопропил, -CF₃(CH)CH₃, -C₃₋₆ циклоалкил или -CH₂-(C₃₋₆ циклоалкил);

 R^b представляет собой NHCOR 13 или CN; и

 R^{13} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил.

159. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XXI-e)

160. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XXIII-а)

где:

R² представляет собой H, D, галоген или Ме;

R³ представляет собой H, D или F;

 R^{10} представляет собой H, D, Me или C1-3 галогеналкил;

 R^{11} представляет собой H, D, Me или $C_{1\text{--}3}$ галогеналкил;

 R^b представляет собой NHCOR 14 ; и

 R^{14} представляет собой H, -CH₂CN или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил.

161. Соединение по варианту осуществления 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XXVII-e)

- 162. Соединение по варианту осуществления 1, в котором указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:
 - (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;
 - (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]-циклогексанкарбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(тиазол-4-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидо-циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-(метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамида;
 - N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида;
 - N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3,3-диметилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-этилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метоксиуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4- (5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибутанамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

```
(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;
```

- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклопентан- 1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида; (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N- $(4-4-\phi$ тор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N- $(4-(5-\phi тор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;$
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропилбензо[с]изотиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид(1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-изобутирамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)- 3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- метил ((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-
- метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)- 3-(метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)- 3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-1-метилазетидин-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)- 3-(2-гидроксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(1-циклопропил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-4-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (S)-N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-<math>(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил) морфолин-4-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-N1-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамида;
- 3-циано-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-6-метилникотинамид;
- (1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

```
(1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
```

- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-2-метоксиникотинамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил) пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)морфолин-4-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(3-этилуреидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)азетидин-1-карбоксамида;
- метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- тетрагидро-2H-пиран-4-ил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (2,2-дифторциклопропил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-
- гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-
- гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (Р1);
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (Р2);
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-
- гидроксипропан-2-ил)-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида; и их фармацевтически приемлемых солей.
- 163. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-162, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват и необязательно фармацевтически приемлемый эксципиент.
- Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 163, в которой указанная фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 90% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
- Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 163, в которой указанная фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 95% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
- Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 163, в которой указанная фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 98% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
- Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 163, в которой указанная фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 99% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.
- 168. Способ ингибирования фермента CDK, включающий: приведение в контакт фермента CDK с эффективным количеством соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой солью или сольватом,

- или фармацевтическая композиция в соответствии с любым из вариантов осуществления 163–167.
- 169. Способ по варианту осуществления 168, в котором указанный фермент CDK представляет собой CDK9.
- 170. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.
- 171. Способ по варианту осуществления 170, в котором заболевание или расстройство, связанное с аберрантной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.
- 172. Способ лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
- 173. Способ по варианту осуществления 172, в котором рак представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.
- 174. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-162, применяемое для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.
- 175. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 163–167, применяемая для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение

- включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.
- 176. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 в производстве композиции, ингибирующей фермент CDK у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.
- 177. Применение фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 163–167 для ингибирования фермента CDK у субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.
- 178. Применение любого из вариантов осуществления 174-177, в котором фермент CDK представляет собой CDK9.
- 179. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-162 в применении для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.
- 180. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 163-167, применяемая для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.
- 181. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 в составлении композиции для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.

- 182. Применение фармацевтической композиции в соответствии с любым из вариантов осуществления 163–167 для лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью CDK у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов реализации 163–167.
- 183. Применение любого из вариантов осуществления 179-182, где заболевание или расстройство, связанное с аберрантной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.
- 184. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-162 в применении для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.
- 185. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 163–167, применяемая для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.
- 186. Применение соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 в составлении композиции для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления 1-162 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, фармацевтической композиции или пролекарства.
- 187. Применение фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167 для лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, причем применение включает введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 163–167.

188. Применение любого из вариантов осуществления 183-187, где рак представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.

Следующие примеры способов и композиций, описанных в настоящем документе, являются иллюстративными, но не ограничивающими. Другие приемлемые модификации и адаптации различных условий и параметров, обычно встречающихся в терапии, синтезе и других вариантах осуществления, описанных в данном документе, находятся в пределах сущности и объема вариантов осуществления.

Соединения, предложенные в данном документе, включают в себя, например, Примеры 1–88, которые приводились в пример или были указаны в Таблице А и Таблицах 1–8. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в форме солей трифторуксусной кислоты («ТФК»), но форма солей ТФК является лишь не имеющим ограничительного характера примером формы соли, а соединения также могут быть получены в форме других солей. Например, Примеры 1–27, 43-46, 48, 50-75, 76-1, 76-2, 77-79 и 81-88 получают в виде солей ТФК.

Таблица А

рим.	Структура	Химическое название
1	F CI N N N N N N N N N N N N N N N N N N	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид
2	F O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	(1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол- 5-ил)-2-пиридил]-3-[(1- гидроксициклопропанкарбонил)амино]- циклогексанкарбоксамид

3	N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-
	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(тиазол-4-
	CI	ил)ацетамидо)циклогексан-
		1-карбоксамид
4	N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-
	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-
	CI	метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид
	N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-
	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидо-циклогексан-
5	CI	1-карбоксамид
	N-N	(1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-
	F	5-ил)-2-пиридил]-3-
6	CI	(метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамид
7	N-N	N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-
		индазол-5-ил)-2-
		пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид
	N-N	N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-
8	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-циклогексил)-4-
	CI	метилпиперазин-1-карбоксамид

	N-N .	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-
9	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-
		метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамид
	" H U "	
	N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2Н-
	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3,3-
10	CI	диметилуреидо)циклогексан-1-карбоксамид
	N-N,	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-
	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-этилуреидо)циклогексан-
11		1-карбоксамид
	" H	
	N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-
12	F	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-
	CI	метоксиуреидо)циклогексан-1-карбоксамид
	" 0	(10 2D) 2 N F5 4 (5 1 1 1 2 2 2
	F N	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-
		дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-
13	CI H	пиридил]циклогексанкарбоксамид
	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-
14	F N	бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-
		цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид
	N. W. W. CN	

15	N=N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N-N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H- бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-
		гидроксибутанамидо)циклогексан-1-карбоксамид
	CI N N OH	тидроконоу ганамидо)циклогокоан т карооксамид
16	N=\	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-
		дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-
	CI	ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид
	N H N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
	N=\	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-
	F	бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-
17	CI	ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-
		карбоксамид
	N=\(\)	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-
		бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-
18	CI	пропионамидоциклопентан-1-карбоксамид
	N H N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
	N N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-
		бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-
19	CI	гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-
	N N N OH	карбоксамид
	N=N=N	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-
		бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-2-
20	CI P	метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид

	N=	(1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-
21	F	бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-
		метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамид
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
22	N=\ F. J.N-/	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-4-фтор-1-изопропил-1H-
		бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-
		ил)циклогексан-1-карбоксамид
	N=	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-
	F	дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)-5-
23		метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид
	N=N-N-	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-
		бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-
24		ил)циклопентан-1-карбоксамид
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	
	N=	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-
25	F	метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-
	CI	ил)циклогексан-1-карбоксамид
	N-S	(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-
26		изопропилбензо[с]изотиазол-5-ил)пиридин-2-
	CI	ил)циклогексан-1-карбоксамид
	· · · ·	

Синтез

Соединения согласно настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены с использованием известных методов органического синтеза и могут быть синтезированы в соответствии с любым из множества возможных способов синтеза.

Реакции получения соединений согласно настоящему изобретению можно проводить в подходящих растворителях, которые могут быть без труда выбраны специалистом в области органического синтеза. Приемлемые растворители могут быть по существу химически инертными по отношению к исходным материалам (реагентам), промежуточным соединениям или продуктам при температурах проведения реакции, например, при температурах, которые могут находиться в диапазоне от температуры замерзания растворителя до температуры кипения растворителя. Данную реакцию можно проводить в одном растворителе или смеси из нескольких растворителей. В зависимости от конкретного этапа реакции специалист в данной области может выбрать подходящие растворители для конкретной стадии реакции.

Получение соединений по данному изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты, а также выбор соответствующих защитных групп, могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Химический состав защитных групп можно найти, например, в Т.W. Greene и P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), которая включена в настоящий документ в полном объеме путем ссылки.

Реакции можно контролировать в соответствии с любым подходящим способом, известным в данной области техники. Например, образование продукта можно контролировать с помощью спектроскопических средств, таких как спектроскопия ядерного магнитного резонанса (например, ¹H или ¹³C), инфракрасная спектроскопия, спектрофотометрия (например, УФ и видимой областей спектра), или масс-спектрометрия,

или с помощью хроматографии, такой как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) или тонкослойная хроматография.

Используемые в настоящем документе выражения, «температура окружающей среды», «комнатная температура», «КТ» и «к.т.», используемые в настоящем документе и в данной области техники, относятся по существу к температуре, например, температуре реакции, которая находится в пределах температуры помещения, в котором проводят реакцию, например, от приблизительно 20 °C до приблизительно 30 °C.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с использованием многочисленных подготовительных реакций, известных в литературе. Ниже представленные Схемы предоставляют общие рекомендации по получению соединений, предложенных в настоящем документе. Специалисту в данной области будет понятно, что препараты, показанные на Схеме, могут быть модифицированы или оптимизированы с использованием общих знаний органической химии для получения различных соединений. Примеры синтетических способов получения соединений представлены на Схемах ниже.

Схема I

Общие схемы

N=A¹ X¹ B¹ X² X³ Or X² X³ 1-3 Сузуки, Стилле или Негиши П-А² Крайн В 1 Крайн В 1 Крайн В 1 Крайн В 1 Крайн В 2 Крайн В 1 Крайн В 2 Крайн В 3 Крайн В

Соединения Формулы (I) или Формулы (II) могут быть получены из необязательно защищенных бициклов или трициклов 1-1 или 1-2, где ${\rm Y}^1$ представляет собой галоген

Сузуки, Стилле или Негиши

(например, СІ, Вг или І) или псевдогалоген (например, ОТf или ОМs), как показано на схеме І. 1-1 или 1-2, может быть соединен с 1-3, где М¹ представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, трифторборат калия или соответствующий замещенный металл, такой как Sn(Bu)3 или Zn в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис (трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (I) или Формулы (II)

В альтернативном варианте осуществления 1-1 или 1-2 могут быть преобразованы в соответствующие 1-4 или 1-5 (например, M^2 представляет собой $B(OH)_2$, Bpin, BF_3K , $Sn(Bu)_3$ или Zn), а затем соединены с 1-6, где Y^2 представляет собой галоген (например, CI, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) в стандартных условиях Cy3yku (например, OTf или OMs) в стандартных условиях OTf или OMs0 в стандартных условиях OTf или OMs1 в стандартных OTf или OTf ил

Схема ІІ

Некоторые промежуточные соединения для синтеза соединений могут быть получены, как показано на Схеме II. Необязательно замещенный 2-аминопиридин 2-1, где Y² представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf or OMs), может быть соединен с Вос-защищенной аминокислотой 2-2 в стандартных условиях образования амида (например, обработка соответствующим основанием, таким как DIPEA или триметиламин, в присутствии связующих агентов, таких как HATU, HOBt или PyBOP). Y² галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалогеновая группа (например, OTf или OMs) 2-3 может быть преобразована в соответствующий замещенный металл 2-4 (M² представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn) в стандартных условиях (например, в присутствии реагента дибора, такого как бис(пинаколато)дибор, палладиевого катализатора, такого как дихлоро[бис(трифенилфосфоранил)]палладий или бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания, такого как ацетат калия). Соединения 2-5 или 2-6 могут быть синтезированы из промежуточных соединений 2-4 с использованием способов, описанных на Схеме І. Восзащищенные группы на 2-5 или 2-6 могут быть удалены в кислых условиях (например, ТФК или HCl) с получением промежуточных соединений 2-7 или 2-8.

Схема Ш

$$R_2$$
 — R_1 NH_2 R_2 R_1 NH_2 R_2 R_1 NH_2 R_1 NH_2 R_1 NH_2 R_2 R_1 R_2 R_1 R_2 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 R_7 R_8 R_7 R_8 R_8 R_9 R_1 R_8 R_9 R_1 R_1 R_1 R_2 R_1 R_2 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 R_7 R_8 R_8 R_9 R_1 R_1 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_6 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_5 R_5 R_8 R_9 R_1 R_1 R_2 R_2 R_1 R_2 R_2 R_3 R_4 R_5 $R_$

Некоторые соединения Формулы (I) или Формулы (II) могут быть получены, как показано на Схеме III. Промежуточные соединения 2-7 или 2-8 могут быть соединены с карбоновой кислотой 3-1 в стандартных условиях образования амида (например, обработка соответствующим основанием, таким как DIPEA или триметиламин, и в присутствии связующих агентов, таких как HATU, HOBt или PyBOP), с получением соединений 3-2 или 3-3.

Схема IV

Некоторые соединения Формулы (I) или Формулы (II) могут быть получены, как показано на Схеме IV. Амин 2-7 или 2-8 может быть соединен с сульфонилхлоридом 4-1 различными способами (например, обработкой соответствующим основанием, таким как пиридин или триметиламин, необязательно в присутствии катализатора, такого как 4-диметиламинопиридин), с получением соединений 4-2 или 4-3.

Схема V

$$N=A_1$$
 или $N=A_2$ или $N=A_2$ или $N=A_1$ или $N=A_2$ или $N=A_2$ или $N=A_1$ или $N=A_2$ или $N=A_2$ или $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_2$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_2$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_1$ $N=A_2$ $N=A_1$ $N=A_1$

Некоторые соединения Формулы (I) или Формулы (II) могут быть получены, как показано на Схеме V. Промежуточные соединения 2-7 или 2-8 могут быть соединены с амином 5-1 в стандартных условиях образования карбамида (например, обработка амина 2-7 или 2-8 соответствующим основанием, таким как DIPEA или триметиламин, в присутствии

связующих агентов, таких как CDI или трифосген, с последующим добавлением амина 5-1) для получения соединений 3-2 или 3-3.

Схема VI

Некоторые промежуточные соединения для получения соединений могут быть получены, как показано на Схеме VI. Необязательно замещенный анилин 6-1, где Y¹ представляет собой галоген (например, Cl, Вг или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), может быть соединен с лактамом 6-2 с обработкой триэтиламином и POCl₃ с получением соединения 6-3. В присутствии основания, такого как C₂CO₃ и CuSO₄, соединение 6-3 может быть преобразовано в трициклический продукт 6-4.

Схема VII

$$H_2N$$
, NH
 X^1
 X^2
 X^3
 Y^1
 Y^1
 Y^1
 Y^1
 Y^2
 Y^3
 Y^1
 Y^1
 Y^1
 Y^2
 Y^3
 Y^1
 Y^3
 Y^1
 Y^3
 Y^3

Как показано на Схеме VII, промежуточное соединение 7-3 может быть получено путем соединения гидразина 7-1, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) и кетона 7-2 в кислых условиях (например, HOAC в качестве растворителя).

Схема VIII

Как показано на Схеме VIII, промежуточное соединение 8-2 может быть получено с использованием анилина 8-1, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) и кетон 7-2 с обработкой MeSO₂NH₂ и SOCl₂.

Схема IX

Некоторые промежуточные соединения для получения соединений могут быть получены, как показано на Схеме IX. Галогенирование соединения 9-1 с подходящими реагентами, такими как N-хлорсукцинимид, N-бромсукцинимид, Вг₂ или N-йодсукцинимид, может давать галид 9-2. Соединение 9-2 и боронатного эфира 9-3 в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания) может давать соединение 9-4. Двойная связь в соединении 9-4 может быть уменьшена при стандартных условиях гидрирования (например, в присутствии катализатора, такого как PtO₂ и H₂) с получением соединения 9-5.

Схема Х

Некоторые промежуточные соединения для получения соединений могут быть получены, как показано на Схеме X. Реакция сочетания соединения 9-1 с кетоном 10-1 в присутствии подходящего основания, такого как LDA, может давать спирт 10-2. Дезоксигенирование 10-2 с использованием трифторуксусной кислоты/триэтилсилана может давать соединение 10-3.

Схема XI

Соединения Формулы (I-A) могут быть получены из необязательно защищенных бициклов или трициклов 11-1, где Y¹ представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), как показано на Схеме I. Соединение 11-1 может быть соединено с 1-3, где М¹ представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, трифторборат калия или соответствующий замещенный металл, такой как Sn(Bu)з или Zn в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (I-А).

Альтернативно, соединение 11-1 можно преобразовать в соответствующее соединение 11-2 (например, M² представляет собой B(OH)₂, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn), а затем соединить с 1-6, где Y² представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с

дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого (0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (О) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (I-A).

Соединения Формулы (XIII) могут быть получены из соединения 12-4, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), как показано на Схеме XII. Необязательно замещенный анилин 12-1, где Y^1 представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), может быть соединен с лактамом 12-2 при обработке триэтиламином и POCl₃ с получением соединения 12-3. В присутствии основания, такого как C_2CO_3 и $CuSO_4$, соединение 12-3 можно преобразовать в трициклический продукт 12-4. Соединение 12-4 может быть соединено с 1-3, где M^1 представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, трифторборат калия или соответствующий замещенный металл, такой как $Sn(Bu)_3$ или

Zn в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (XIII).

Альтернативно, соединение 12-4 можно преобразовать в соответствующее соединение 12-5 (например, M² представляет собой В(ОН)2, Вріп, ВҒ3К, Ѕп(Вu)3 или Zn), а затем соединить с 1-6, где Y² представляет собой галоген (например, Cl, Вг или I) или псевдогалоген (например, ОТf или ОМѕ) в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(О) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (XIII).

Схема XIII

Соединения Формулы (II-A) могут быть получены из необязательно защищенных бициклов или трициклов 13-1, где Y¹ представляет собой галоген (например, Cl, Вг или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs), как показано на Схеме I. Соединение 13-1 может быть соединено с 1-3, где М¹ представляет собой бороновую кислоту, боронатный эфир, трифторборат калия или соответствующий замещенный металл, такой как Sn(Bu)з или Zn, в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартныех условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (II-A).

Альтернативно, соединение 13-1 может быть преобразовано в соответствующее соединение 13-2 (например, M² представляет собой B(OH)2, Bpin, BF₃K, Sn(Bu)₃ или Zn), а затем соединено с 1-6, где Y² представляет собой галоген (например, Cl, Br или I) или псевдогалоген (например, OTf или OMs) в стандартных условиях Сузуки (например, в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном, и основания (например, карбонатного основания)), или в стандартных

условиях Стилле (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(0)), или в стандартных условиях Негиши (например, в присутствии палладиевого(0) катализатора, такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий(О) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II)), с получением соединений Формулы (II-A).

Примеры соединений:

Пример 1: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид

Стадия 1: 5-бром-7-фтор-3-йод-2-метил-индазол

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор 5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазола (102 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (1 мл) в атмосфере азота (N₂) добавляли пиридин (54 µл, 0,67 ммоль), а затем (диацетоксииодо)бензол (172 мг, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 30 °C в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли йод (136 мг, 0,53 ммоль) и перемешивали при 30 °C в течение 20 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительный пиридин (25 мкл, 0,31 ммоль) и (диацетоксииодо)бензол (72 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при 30 °C в течение 10 мин. Затем в смесь добавляли йод (56 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при 30 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой (30 мл), насыщ. Na₂SO₃ (5 мл), насыщ. Na₄HCO₃ (5 мл) и экстрагировали ДХМ (2х 30

мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Неочищенные твердые вещества промывали ДХМ (2х 2 мл) и жидкость очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (FCC) (12 г SiO₂, 0→20% EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли с оставшимися твердыми веществами с получением 5-бром-7-фтор-3-йод-2-метил-индазола (146 мг, 0,41 ммоль, 92% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Жидкая хроматография-масс-спектрометрия (ЖХМС) m/z вычисл. для C₈H₆BrFIN₂ (M+H)⁺: 354.87/356.87; обнаружено: 354.9/356.9.

Стадия 2: 5-бром-7-фтор-3-изопропенил-2-метил-индазол

В круглодонную колбу объемом 50 мл (RBF) с мембраной, содержащую смесь 5бром-7-фтор-3-йод-2-метил-индазола (720 мг, 2,03 ммоль), 1,1'бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладия (150 мг, 0,21 ммоль) и карбоната калия (727 мг, 5,26 ммоль), добавляли тетрагидрофуран (ТНF) (12 мл) и воду (6 мл) в атмосфере N₂. Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, добавляли 2-изопропенил-4,4,5,5тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (450 µл, 2,4 ммоль), затем перемешивали при 45 °C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество 2-изопропенил-4,4,5,5тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50 µл, 0,27 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен дихлорпалладия (30 мг, 0,041 ммоль) и перемешивали при 45 °С в течение еще 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (EtOAc) (100 мл), а затем промывали насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и воды (40 мл), воды (70 мл) и солевого раствора (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (40 г SiO₂, $0 \rightarrow 20\%$ EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ + гексаны). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-7-фтор-3-изопропенил-2-метил-индазола (483 мг, 1,8 ммоль, 88% выход) в виде прозрачного желтого/оранжевого масла. ЖХМС m/z вычисл. для $C_{11}H_{11}BrFN_2$ (M+H)⁺: 269,01/271,01; обнаружено: 269,0/271,0.

Стадия 3: 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол

Во флакон объемом 20 мл с мембраной, содержащий смесь 5-бром-7-фтор-3-изопропенил-2-метил-индазола (472 мг, 1,75 ммоль) и оксида платины (IV) безводного (14,4 мг, 0,063 ммоль), в атмосфере N2 добавляли этилацетат (11 мл). Реакционную смесь барботировали H2 в течение 1 мин, выдерживали в H2 баллоне и перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через фильтр Pefe 0,45 мкм (РТFЕ) и концентрировали досуха. Предполагается, что продукт, 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол (1,75 ммоль, выход 100%) составлял 100% и использовали неочищенный продукт в последующих реакциях в виде маточного раствора в диоксане. ЖХМС m/z вычисл. для С11H13BrFN2 (М+H)⁺: 271,02/273,02; обнаружено: 271,0/273,0.

Стадия 4: трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[(4-бром-5-хлор-2пиридил)карбамоил]циклогексил]карбамат

К смеси (1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (4,2 г, 17 ммоль) в 120 мл сухого ДХМ при 0 °С добавляли по каплям 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (2,77 г, 20,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем последовательно добавляли 4-бром-5-хлорпиридин-2-амина (3,58 г, 17,3 ммоль) и пиридин (1,68 мл, 20,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в 150 мл этилацетата, промывали водой (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии высокого давления (ВЭЖХ) (0,1% аммиака в воде и метаноле) с получением трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[(4-бром-5-хлор-2-пиридил)карбамоил]циклогексил]карбамата (4,8 г, 10,6 ммоль, 61,6% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для С₁₃H₁₆BrClN₃O₃ [М+H-tBu]⁺ m/z = 376,0; обнаружено:

376,0. Протонный ядерный магнитный резонанс (1 H ЯМР) (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 1,03–1,13 (m, 1 H), 1,22–1,32 (m, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,68–1,80 (m, 3 H), 1,88 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 2,54–2,61 (m, 1 H), 3,21–3,29 (m, 1 H), 6,81 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Стадия 5: (1S,3R)-3-амино-N-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамид

К смеси трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[(4-бром-5-хлор-2-пиридил)карбамоил]циклогексил]карбамата (500 мг, 1,16 ммоль) в 10 мл ДХМ добавляли ТФК (0,88 мл, 11,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида в качестве его соли ТФК (518 мг, 1,16 ммоль, 100% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{12}H_{16}BrClN_3O$ [M+H]⁺ m/z = 332,01; обнаружено: 332.0.

Стадия 6: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

К смеси (1S,3R)-3-амино-N-(4-бром-5-хлор-2-

пиридил)циклогексанкарбоксамида;2,2,2-трифторуксусной кислоты (518 мг, 1,16 ммоль) в 15 мл сухого ДХМ при 0 °С добавляли триэтиламин (587 мг, 5,8 ммоль), затем по каплям добавляли уксусный ангидрид (142 мг, 1,39 ммоль). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в 60 мл этилацетата, промывали водой (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ (0,1% аммиака в воде и метаноле) с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-бром-5-хлор-2-пиридил)циклогексанкарбоксамида (361 мг, 0,96 ммоль, 83% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{14}H_{18}BrClN_3O_2$ [M+H]⁺ m/z = 374,02; обнаружено: 374,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,04–1,12 (m, 1 H),

1,21-1,32 (m, 3 H), 1,71-1,77 (m, 6 H), 1,84-1,93 (m, 1 H), 2,56-2,63 (m, 1 H), 3,51-3,62 (m, 1 H), 7,78 (d, J=7,6 Γ II, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 10,83 (s, 1 H).

Стадия 7: [2-[[(1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбонил]амино]-5-хлор-4пиридил]бороновая кислота

Во флакон для СВЧ-нагревателя объемом 20 мл с мембраной, содержащий смесь (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-бром-5-хлор-2-пиридил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 0,48 ммоль), бис(пинаколато)дибора (128 мг, 0,50 ммоль), [1,1]-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), в виде комплекса с дихлорметаном (39 мг, 0,05 ммоль) и ацетата калия (90 мг, 0,92 ммоль), добавляли 1,4-диоксан (4,8 мл) и барботировали N_2 в течение 2 мин. Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 90 °C в течение 10 ч. Черную смесь использовали неочищенной и оценивали как раствор 0,086 М [2-[[(1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил]бороновой кислоты (5 мл, 0,43 ммоль, 90% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{14}H_{20}BClN_3O_4$ (M+H)⁺ m/z: 340,12/342,12; обнаружено: 340,2/342,2.

Стадия 8: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2пиридил]циклогексанкарбоксамид

Во флакон для СВЧ-нагревателя объемом 5 мл с мембраной, содержащий смесь карбоната натрия (42,0 мг, 0,40 ммоль) и [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном (17 мг, 0,02 ммоль), добавляли маточный раствор неочищенного 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола (55 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (350 мг) µл), затем неочищенный раствор [2-[[(1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил]бороновой кислоты (2,5 мл, 0,23 ммоль); 0,086 М в диоксане (2,5 мл, 0,215 ммоль) и затем воду (850 µл). Реакционную смесь барботировали № в течение 2 мин, а затем перемешивали при 90 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток экстрагировали ацетонитрилом (в общей сумме ~7-8 мл) при обработке ультразвуком, фильтровали через 0,45 мкм РТFE и очищали непосредственно с помощью препаративной ЖХМС (5 мкм 10х3 см Luna C18, 38→54% ацетонитрил (MeCN) в H₂O (0,1%

ТФК), влажная загрузка в MeCN). Фракции, содержащие чистый желаемый продукт, объединяли, частично концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением 98,2% чистого желаемого продукта. Этот материал дополнительно очищали препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с масс-спектрометрией (HPLCMS) (5 мкм 10х3 см Luna C18, 38—54% MeCN в H_2O (0,1% ТФК), влажная загрузка в MeCN). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением выхода (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида в качестве его соли ТФК (38 мг, 0,053 ммоль, выход 26%). ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{30}ClFN_5O_2$ (M+H)+ m/z: 486,21/488,20; обнаружено: 486,3/488,3; 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,69 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80–7,71 (m, 2H), 7,11 (dd, J = 1,3, 12,3 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,64–3,49 (m, 2H), 2,69–2,56 (m, 1H), 1,89 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 1,83–1,69 (m, 6H), 1,45 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,34–1,22 (m, 3H), 1,13–1,02 (m, 1H);

Пример 2: (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]циклогексанкарбоксамид

Стадия 1: [2-[[(1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино) циклогексакарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил]бороновая кислота

В термовысушенный 20 мл флакон для СВЧ-нагревателя с мембраной, содержащий смесь трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[(4-бром-5-хлор-2-пиридил)карбамоил]циклогексил]карбамата (приготовленного как в Примере 1, Стадия 4, 500 мг, 1,16 ммоль), бис(пинаколато)дибора (300 мг, 1,18 ммоль), ацетат калия (224 мг, 2,28 ммоль) и [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) в виде комплекса с дихлорметаном (94 мг, 0,12 ммоль) в атмосфере N_2 , добавляли 1,4-диоксан (11,4 мл) и барботировали N_2 в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при 93 °C в течение 9,5 ч. Анализ ЖХМС показывает расход SM, \sim 90% образование желаемой бороновой кислоты, с незначительным образованием продукта протодеборилирования. Черную смесь использовали неочищенной и оценивали как раствор 0,086 M [2-[[(1S,3R)-3-(трет-

бутоксикарбониламино)циклогексакарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил]бороновая кислота (12 мл, 1,03 ммоль, выход 89%). ЖХМС вычисл. для $C_{17}H_{26}BClN_3O_5$ (M+H)⁺ m/z: 398,16/400,16; обнаружено: 398,3/400,3.

Стадия 2: трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамат

В 20 мл флакон для СВЧ-нагревателя с мембраной, содержащий смесь карбоната натрия (185 мг, 1,75 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном (71 мг, 0,087 ммоль) в атмосфере N₂, добавляли раствор 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола (приготовленный как в Примере 1, Стадия 3, 238 мг, 0,88 ммоль) в 1,4-диоксане (750 мкл) с последующим добавлением неочищенного раствора [2-[[(1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексакарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил] бороновой кислоты (1,04 ммоль) в 1,4-диоксане (11,4 мл) и затем воду (3,9 мл). Реакционную смесь барботировали N₂ в течение 2 мин, затем подвергали микроволновой обработке при 90 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили ЕtOAc (100 мл), промывали насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и водой (30 мл), воды (30 мл) и солевым раствором (30 мл), а затем солевым раствором (2х 40 мл). Объединенные водные слои снова экстрагировали ЕtOAc (30 мл) и затем промывали солевым раствором (20 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали через хлопок, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (40 г SiO₂, 0→40% EtOAc в ДХМ, влажная загрузка в ДХМ, широкие/размытые пики). Фракции, содержащие преимущественно желаемый продукт,

объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (\sim 50 °C) с получением трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамата (500 мг, 0,92 ммоль, 100% выход) в виде оранжевой пены. ЖХМС вычисл. для $C_{28}H_{36}ClFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 544,25/546,25; обнаружено: 544,3/546,3;

Стадия 3: (1S,3R)-3-амино-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2пиридил]циклогексанкарбоксамид

В круглодонную колбу объемом 50 мл с мембраной, содержащую раствор трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[5-5хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамат (500 мг, 0,92 ммоль) в этилацетате (10 мл), добавляли 12 М НСІ_(аq) (1,0 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и дважды выпаривали диоксаном с получением неочищенного (1S,3R)-3-амино-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида в качестве соли НСІ (500 мг, 0,90 ммоль, 98% выход). ЖХМС вычисл. для С23H2вСІFN5O (М+H)+ m/z: 444,20/446,19; обнаружено: 444,1/446,1.

Стадия 4: (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]циклогексанкарбоксамид

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор 1-гидрокси-1циклопропанкарбоновой кислоты (5,0 мг, 0,05 ммоль, 3,3 экв.) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (0,15 мл), добавляли триэтиламин (10 µл, 0,07 ммоль, 4,8 экв.), а затем маточный раствор НАТU (17 мг, 0,04 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (0,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем реакционную смесь добавляли в маточный раствор (1S,3R)-3-амино-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метилиндазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;тригидрохлорида (8,3 мг, 0,02 ммоль, 1 экв.) и триэтиламина (10 µл, 0,07 ммоль, 4,8 экв.) в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили

водой и MeOH, фильтровали через 0,45 мкм PTFE и очищали с помощью препаративной ЖХМС (5 мкм 10х3 см Luna C18, $40 \rightarrow 55\%$ MeCN в H₂O (0,1% ТФК), влажная загрузка). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]циклогексанкарбоксамида в качестве его соли ТФК (4,1 мг, 0,0054 ммоль, 36% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{32}CIFN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 528,22/530,21; обнаружено: 528,4/530,3.

Примеры в Таблице 1 были получены с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 2.

Таблица 1

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M+H)^+ m/z$	$(M+H)^+ m/z$
3	СІ — О — Н — О — Н — О — Н — О — Н — О — О	569,2/571,2	569,3/571,3

4	(1S,3R)- N - $(5$ -хлор- 4 - $(7$ -фтор- 3 -изопропил- 2 -метил- $2H$ -индазол- 5 -ил)пиридин- 2 -ил)- 3 - $(2$ метоксиацетамидо)циклогексан- 1 - карбоксамид	516,2/518,2	516,3/518,3
5	(1S,3R)- N - $(5$ -хлор- 4 - $(7$ -фтор- 3 -изопропил- 2 -метил- $2H$ -индазол- 5 -ил)пиридин- 2 -ил)- 3 -пропионамидо)циклогексан- 1 -карбоксамид		500,4/502,3

Пример 6: (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]- 3-(метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамид

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор (1S,3R)-3-амино-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;тригидрохлорида (полученный как в Примере 2, Стадия

3, 8,2 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (0,15 мл), добавляли триэтиламин (12 µл, 0,09 ммоль), а затем метансульфонил хлорид (1,5 µл, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь разводили водой и MeCN, фильтровали через PTFE 0,45 мкм и очищали с помощью препаративной HPLCMS (5 мкм 10х3 см Luna C18, 40 \rightarrow 55% MeCN в H₂O (0,1% ТФК), влажная загрузка) с получением 99,3% чистого (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3- (метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамида в качестве его соли ТФК (5,9 мг, 0,0078 ммоль, 53% выход). ЖХМС вычисл. для C₂4H₃0ClFN₅O₃S (M+H)⁺ m/z: 522,17/524,17; обнаружено: 522,1/524,1.

Пример 7: N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид

Стадия 1: N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2пиридил]карбамоил]ииклогексил]имидазол-1-карбоксамид

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор (1S,3R)-3-амино-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;тригидрохлорида (полученный как описано в Примере 2, Стадия 3, 42 мг, 0,08 ммоль) в ДМФА (880 µл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (25 мг, 0,15 ммоль), а затем триэтиламин (70 µл, 0,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь использовали в качестве

неочищенного раствора N-[(1R,3S)-3-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]имидазол-1-карбоксамида (40,838 мг, выход 100%) в ДМФА для последующих реакций, предполагаемый выход 100%. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{30}ClFN_7O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 538,21/540,21; обнаружено: 538,2/540,2.

Стадия 2: N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамид

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий неочищенный раствор N- [(1R,3S)-3-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2- пиридил]карбамоил]циклогексил]имидазол-1-карбоксамид (6,2 мг, 0,01 ммоль, 1 эквивалент (экв) в ДМФА (200 мкл), добавляли морфолин (10 µл, 0,12 ммоль, 10 экв.) и перемешивали при 40 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и MeCN, фильтровали через РТFЕ 0,45 мкм и очищали с помощью препаративной ЖХМС (5 мкм 10х3 см Luna C18, $38 \rightarrow 54\%$ MeCN в H_2O (0,1% $T\Phi$ K), влажно загруженной, с получением N-[(1R,3S)-3-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида в качестве его соли $T\Phi$ K (4,9 мг, 0,0062 ммоль, выход 54%). ЖХМС вычисл. для $C_{28}H_{35}CIFN_6O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 557,24/559,24; обнаружено: 557,3/559,2.

Примеры в Таблице 2 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 7.

Таблица 2

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M+H)^+ m/z$	$(M+H)^+ m/z$
8	N- N -	570,3/572,3	570,3/572,3

	,	501.0/502.0	501.0/502.0
9	СI — — — — — — — — — — — — — — — — — — —	501,2/503,2	501,2/503,2
	метил- $2H$ -индазол- 5 -ил)пиридин- 2 -ил)- 3 -(3		
	метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамид		
10	СІ — О — Н — N — N — N — N — N — N — N — N — N	515,2/517,2	515,2/517,2
11	(1S,3R)- N - $(5$ -хлор- 4 - $(7$ -фтор- 3 -изопропил - 2 -метил- $2H$ -индазол- 5 -ил)пиридин- 2 -ил)- 3 - $(3$ -этилуреидо)циклогексан- 1 -карбоксамид	515,2/517,2	515,2/517,2

12	F N-N	517,2/519,2	517,2/519,2
	CI P H H		
	(1S,3R)- N - $(5$ -хлор- 4 - $(7$ -фтор- 3 -изопропил -		
	2-метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-		
	(3-метоксиуреидо)циклогексан-1-		
	карбоксамид		

Пример 13: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид

Стадия 1: N-(4-бром-2,6-дифторфенил)-5,5-диметилпирролидин-2-имин

К раствору 4-бром-2,6-дифторанилина (1,8 г, 8,65 ммоль) и 5,5-диметилпирролидин-2-она (1,08 г, 9,52 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли триэтиламин (ТЭА) (2,14 мл, 13 ммоль) и POCl₃ (1,21 мл, 13 ммоль), смесь перемешивали при 120 °C в течение 3 ч в атмосфере N₂. ЖХМС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток экстрагировали ДХМ (3 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 100 мл), затем солевым раствором (100 мл), сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с

получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с элюированием MeOH в ДХМ от 1% до 5% с получением N-(4-бром-2,6-дифторфенил)-5,5-диметилпирролидин-2-имина (2,0 г, 6,60 ммоль, выход 76,2%) в виде желтого масла. ЖХМС вычисл. для $C_{12}H_{14}BrF_2N_2$ (M+H)⁺ m/z: 303,0/305,0; обнаружено: 303,0/305,0.

Стадия 2: 7-бром-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол

К раствору N-(4-бром-2,6-дифторфенил)-5,5-диметилпирролидин-2-имина (2,0 г, 6,6 ммоль) в ДМА (20 мл) добавляли CuSO₄ (1,05 г, 6,6 ммоль) и C₂CO₃ (4,3 г, 13,2 ммоль). Смесь перемешивали при 210 °C в течение 10 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха и остаток экстрагировали EtOAc (3 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 × 100 мл), затем насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили с помощью MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле с последующим элюированием MeOH в ДХМ от 1% до 5%, с получением 7-бром-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола (1,32 г, 4,15 ммоль, 62,9% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{12}H_{13}BrFN_2$ (M+H)+ m/z: 283,0/285,0; обнаружено: 283,0/285,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,76 (d, J=1,6 Гц, 1 H), 7,26–7,23 (m, 1 H), 3,04–3,00 (m, 2 H), 2,51–2,49 (m, 2 H), 1,60 (s, 6 H).

Стадия 3: 5-фтор-1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол

К смеси 7-бром-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола (300 мг, 1,06 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (430 мг, 1,7 ммоль), КОАс (311 мг, 3,18 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (138 мг, 0,21 ммоль) при комнатной

температуре, смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и остаток растворяли в EtOAc (30 мл). Органический слой промывали водой (2 х10 мл) и солевым раствором (1 х10 мл), сушили над $MgSO_4$ и концентрировали досуха. Неочищенный остаток затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием $10\sim30\%$ EtOAc в изогексанах, с получением 5-фтор-1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола (235 мг, 0,67 ммоль, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{18}H_{25}BFN_2O_2$ (M+H)+ m/z: 331,2; обнаружено: 331,2. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,61 (s, 1 H), 7,17–7,15 (m, 1 H), 3,07–3,04 (m, 2 H), 2,54–2,51 (m, 2 H), 1,6–1,60 (m, 6 H), 1,32 (s, 12 H).

Стадия 4: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид

В пробирку для СВЧ-нагревателя, содержащую тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (3,7 мг, 3,2 мкмоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл), добавляли (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-бром-5-хлор-2-пиридил)циклогексанкарбоксамид (приготовленный как в Примере 1, Стадия 6, 12,0 мг, 0,03 ммоль) и 1,1-диметил-7-(4,4,5,5тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол (10,0 мг, 0,03 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли карбонат натрия (6,8 мг, 0,06 ммоль) и барботировали азотом в течение дополнительных 5 мин. Реакционную пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии С-18 с использованием 5-95% АСN в воде с использованием 0,1% ТФК в качестве модификатора с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил] циклогексанкарбоксамида; 2,2,2трифторуксусной кислоты (8 мг, 0,013 ммоль, 42% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{30}ClFN_5O_2 (M+H)^+ m/z$: 498,2; обнаружено: 498,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 1,2,11,0 Γ_{II} , 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Γ_{U} , 1H), 3,76 (dt, J = 3.8, 7,8 Γ_{U} , 1H), 3,45 (t, J = 7.6 Γ_{U} , 2H), 2,77 (t, J = 7.6 Γ_{U} , 2H), 2,61 (s, 1H), 2,15–2,05 (m, 1H), 1,92 (s, 6H), 1,78 (s, 6H), 1,52–1,28 (m, 3H), 1,20 (m, 1H).

Пример 14: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1Hбензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

В пробирку для СВЧ-нагревателя, содержащую карбонат натрия (27,9 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,50 мл), добавляли трет-бутил N-[3-[(4-бром-5-хлор-2-пиридил)карбамоил]циклогексил]карбамат (приготовленный как в Примере 1, Стадия 4, (114 мг, 0,26 ммоль) и 5-фтор-1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол (приготовленный как в Примере 13, Стадия 3, (87 мг, 0,26 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли дихлор-1,1'-бисдифенилфосфино)ферроцен палладия (II) дихлорметан (216 мг, 0,26 ммоль) и барботировали N₂ в течение дополнительных 5 мин. Реакционную пробирку закрывали и нагревали в микроволновом реакторе в течение 1 ч при 50 °C. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, концентрировали и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-30% EtOAc в ДХМ с получением Вос-защищенного амина. Продукт растворяли в этилацетате (2 мл) и обрабатывали 0,5 мл конц. HCl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 30 мин и концентрировали при пониженном давлении, азеотропировали 1,4-диоксаном с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1-H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида в виде его соли HCl (110 мг, 0,22 ммоль, выход 85%). ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{28}CIFN_5O$ (M+H) $^+$ m/z: 456,2; обнаружено: 456,2.

Стадия 2: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 2, Стадии 4, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для C₂₇H₂₉ClFN₆O₂ (M+H)⁺ m/z: 523,2; обнаружено: 523,3

Примеры в Таблице 3 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе примера 14.

Таблица 3

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M+H)^+ m/z$	$M+H)^+ m/z$
15	ГОН ПО ОН (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3 дигидро-1 <i>H</i> -бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил) 3-(3-гидроксибутанамидо)циклогексан-1-карбоксамид	542,2	542,3

16	^	466,2	466,3
		,	,
	CI		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	H \\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\\		
	O		
	(1S,3R)-3-ацетамидо- N - $(5$ -хлор-4- $(1,1$ -диметил 2,3-		
	дигидро-1 H -бензо[d]пирроло[1,2- a]имидазол-7-		
	ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид		
17	N=	512,2	512,3
	F N		
	CI		
	e H		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	Ö		
	(1S,3R)-N- $(5$ -хлор-4- $(5$ -фтор- $1,1$ -диметил- $2,3$ -		
	дигидро-1- H -бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-		
	ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-		
	карбоксамид		
18	N=	480,2	480,3
	N-		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	(152D) N (5 4 (1.1 2.2 - 1.11		
	(1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро -1 <i>H</i> -		
	бензо[d]пирроло[$1,2-a$]имидазол- 7 -ил)пиридин- 2		
	ил)-3-пропионамидоциклопентан-1-карбоксамид		
		•	

19	CI N	540,2	540,3
20	Городов Робов Роб	528,2	528,3

Пример 21: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 6, с соответствующими исходными материалами. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{30}ClFN_5O_3S$ (M+H)⁺ m/z =534,2 обнаружено: 534,3.

Пример 22: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-фтор-N-изопропил-2-нитроанилин

К смеси 5-бром-1,3-дифтор-2-нитро-бензола (11,0 г, 46,2 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (8,05 мл, 46,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (50 мл) при 0 °С медленно добавляли изопропиламин (5, 5 г, 92,4 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение еще 30 минут охлаждающую баню удаляли. Реакционный сосуд нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na_2CO_3 , экстрагировали EtOAc (3x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (с размером частиц 100—200 меш, петролейный эфир: этилацетат = 20 / 1) с получением 5-бром-3-фтор-N-изопропил-2-нитро-анилин (7,0 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, $CDC1_3$) δ 6,76 (t, J=1,6 Гц, 1 H), 6,57 (dd, J=10,8, 2,0 Гц, 1 H), 3,68–3,76 (m, 1 H), 1,30 (dd, J=9,6, 4,4 Гц, 6 H).

Стадия 2: 5-бром-3-фтор-N1-изопропилбензол-1,2-диамин

К раствору 5-бром-3-фтор-N-изопропил-2-нитро-анилина (11,0 г, 39,7 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) и воде (6 мл) добавляли порошок железа (22,2 г, 397 ммоль, 10,0 экв.) и хлорид аммония (NH4Cl) (21,0 г, 397 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., фильтровали и промывали МеОН (100 мл). Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (с размером частиц 100–200 меш, петролейный эфир: этилацетат = 1 / 1) с получением 5-бром-3-фтор-N1-изопропилбензол-1,2-диамина (7,00 г, выход 71,3%). 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d^6) δ 6,55 (dd, J = 10,4, 2,0 Гц, 1 H), 6,36 (s, 1 H), 4,80 (br.s, 1 H), 4,63 (br.s, 2 H), 3,53–3,56 (m, 1 H), 1,15 (d, J = 6,4 Гц, 6 H).

Стадия 3: 6-бром-4-фтор-1-изопропил-бензимидазол

К раствору 5-бром-3-фтор-N1-изопропил-бензол-1,2-диамина (3,00 г, 12,1 ммоль, 1 экв.) и триметил ортоформиата (38,6 г, 364 ммоль, 30 экв.) добавляли муравьиную кислоту (60,0 мг, 1,21 ммоль, 0,10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (с размером частиц 100–200 меш, петролейный эфир: этилацетат = 1/1) с получением 6-бром-4-фтор-1-изопропилбензимидазола (2,50 г, выход 80,1%). ЖХМС вычисл. для $C_{10}H_{11}BrFN_{2}(M+H)^{+}$ m/z =257,0; обнаружено: 256.8.

Стадия 4: 4-фтор-1-изопропил- 6- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензимидазол

К раствору 6-бром-4-фтор-1-изопропил-бензимидазола (1,00 г, 3,89 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)дибора (1,48 г, 5,83 ммоль, 1,5 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли ацетат калия (1,14 г, 11,7 ммоль, 3,0 экв.), трициклогексилфосфан (218 мг, 0,780 ммоль, 0,20 экв.) и ацетат палладия (II) (43,7 мг, 0,190 ммоль, 0,050 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали при пониженном давлении и повторно заряжали N_2 . Реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разводили водой (50 мл), фильтровали и экстрагировали ЕtOAc (3 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным N_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (с размером частиц 100–200 меш, петролейный эфир: этилацетат = 5 / 1) с получением 4-фтор-1-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола (500 мг, выход 42,3%). ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{23}BFN_2O_2(M+H)^+$ m/z = 305,2; обнаружено: 305,0.

Стадия 5: трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2ил)карбамоил)циклогексил)карбамат

К смеси (1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (260 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (171 мг, 1,28 ммоль, 1,2 экв.) при 0С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Затем добавляли 4-йод-5-метилпиридин-2-амин (250 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин (101 мг, 1,28 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке C18 (20-35 μ M, 100 A, 80 г) с подвижной фазой: H₂O (0,1% ТФК) / МеОН при скорости потока: 50 мл/мин с получением трет-бутил ((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (230 мг, выход 46,9%). ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{27}IN_3O_3$ (М+H)+ m/z = 460,1; обнаружено: 460,0.

Стадия 6: (1S,3R)-3-амино-N-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

К смеси трет-бутил ((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (230 мг, 0,500 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (5,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и сушили в вакууме с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида в качестве его соли ТФК (237 мг, 0,500 ммоль, 100% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{13}H_{19}IN_3O$ (M+H)⁺ m/z = 360,1; обнаружено: 360,0.

Стадия 7: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

К смеси (1S,3R)-3-амино-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (237 мг, 0,500 ммоль, 1,0 экв., соль ТФК) в ДХМ (10 мл) при 0 °С добавляли ТЭА (0,410 мл, 2,50 ммоль, 2,5 экв.) с последующим добавлением по каплям уксусного ангидрида (0,05 мл, 0,550 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (20-35 μ M, 100 A, 80 г) с подвижной фазой: H₂O (0,1% ТФК) / МеОН при скорости потока: 50 мл/мин с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида в качестве его соли ТФК (121 мг, 0,300 ммоль, выход 59,6%). ЖХМС вычисл. для C₁₅H₂₁IN₃O₂ (М+H)⁺ m/z = 402,1; обнаружено: 402,0. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,48 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 3,51 – 3,57 (m, 1 H), 2,50 – 2,60 (m, 1 H), 2,28 (s, 3 H), 1,74 – 1,87 (m, 7 H), 1,22–1,31 (m, 3 H), 1,03–1,11 (m, 1 H). Стадия 8: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

К раствору 4-фтор-1-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола (60,0 мг, 0,200 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-иод-5-

метилпиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамида (0,08 г, 0,200 ммоль, 1,0 экв., соль ТФК) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (0,130 г, 0,590 ммоль, 3,0 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (22,8 мг, 0,02 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали при пониженном давлении и повторно заряжали N₂. Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 14 ч. Реакционную смесь разводили водой (30 мл), фильтровали, экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке С18 (5 µМ, 50 х 150 мм) с подвижной фазой: Н2О (0,1% ТФК)/МеОН при скорости потока: 50 мл/мин для получения ра-(1S,3R)-3-ацетамидо-N-[4-(7фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида (24,0 мг, 25,6% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{31}FN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z =452,2; обнаружено: 452,0. ¹H \mathfrak{MMP} (400 MΓ_{II}, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 1,2 Γ_{II}, 1 H), 7,06 $(dd, J = 11, 2, 1, 2 \Gamma \mu, 1 H), 3,70-3,76 (m, 1 H), 3,20-3,27 (m, 1 H), 2,56-2,62 (m, 1 H), 2,27 (s, 3)$ H), 2,06 (d, $J = 13,6 \Gamma \mu$, 1 H), 1,90 (d, $J = 10,4 \Gamma \mu$, 6 H), 1,59–1,68 (m, 6 H), 1,43 (m, 3 H), 1,20 (m, 1 H).

Пример 23: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, Стадии 8, с 5-фтор-1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазолом вместо 4-фтор-1-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{33}FN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z =478,3; обнаружено: 478,3.

Пример 24: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, с (1S,3R)-(+)-3-(Вос-амино)циклопентанкарбоновая кислота, замещающей (1S,3R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновую кислоту на Стадии 5. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{29}FN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z =438,2; обнаружено: 438,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 7,78 (d, J= 1,2 Гц, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,35 (dd, J= 10,8, 1,2 Гц, 1 H), 4,93–5,00 (m, 1 H), 4,16–4,26 (m, 1 H), 3,05–3,12 (m, 1 H), 2,31–2,40 (m, 4 H), 2,00–2,01 (m, 3 H), 1,94 (s, 3 H), 1,82–1,85 (m, 1 H), 1,63–1,71 (m, 7 H).

Пример 25: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5'-бром-7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]

1-циклопентилэтанон (6,00 г, 53,5 ммоль, 1,0 экв.) добавляли к раствору 2-(4-бром-2-фторфенил)гидразин-1-ийхлорида (12,9 г, 53,5 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (40 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После этого АсОН удаляли в

вакууме. Остаток разводили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ЭА/ПЭ = от 1:50 до 1:25) для получения 5'-бром-7'-фтор-2'-метилпиро[циклопентан-1,3'-индол] (5,40 г, выход 35,8%) в виде желтого твердого вещества,1H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,18 - 7,22 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,99 - 2,07 (m, 6 H), 1,78 - 1,82 (m, 2 H).

Стадия 2: 7'-фтор-2'-метил-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индол]

Рd(dppf)Cl₂ (2,49 г, 3,83 ммоль, 0,20 экв.) добавляли к смеси 5'-бром-7'-фтор-2'-метил-спиро[циклопентан-1,3'-индол] (5,40 г, 19,1 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (5,35 г, 21,0 ммоль, 1,1 экв.) и ацетата калия (КОАс) (3,75 г, 38,3 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл). Смесь дегазировали и повторно заряжали N_2 . Затем реакционную смесь нагревали до 90 °С и перемешивали в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, разводили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеOH = $50/1 \sim 30/1$) для получения 7'-фтор-2'-метил-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индол] (5,60 г, выход 88,9%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7.48 (s, 1 H), 7,45 (d, J =10,0 Гц, 1 H), 2,33 (s, 3 H), 2,09 - 2,14 (m, 2 H), 1,95 - 2,03 (m, 4 H), 1,82 - 1,89 (m, 2 H), 1,34 (s, 12 H).

Стадия 3: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 13, Стадии 4, с 7'-фтор-2'-метил-5'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)спиро[циклопентан-1,3'-индол] вместо 1,1-диметил-7-(4,4,5,5-

тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{31}ClFN_4O_2$ (M+H)⁺ m/z =497,2; обнаружено: 497,3.

Пример 26: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропилбензо[с]изотиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-2, 1-бензотиазол

Смесь метансульфонамида (7,2 г, 75,3 ммоль), тионилхлорида (8,0 мл, 110 ммоль) и толуола (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 18 часов в атмосфере N_2 . После охлаждения до комнатной температуры толуол удаляли при пониженном давлении и остаток использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору 4-бром-2-метил-анилина (2,0 г, 10,8 ммоль) в толуоле (40 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (1,4 г, 11,8 ммоль) при 0 °С. После завершения добавления реакционную смесь нагревали при 120 °С в течение 18 часов. В смесь добавляли пиридин (1,0 мл, 12,3 ммоль) и неочищенный остаток из вышеуказанной реакции. Полученный раствор затем перемешивали при 120 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2х 100 мл). Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EA: PE =1:10) с получением 5-бром-2, 1-бензотиазола (800 мг, 3,74 ммоль, 35% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₇H₅BrNS (M+H)⁺ m/z =214,0/216,0; обнаружено: 214,1/216,2.

Стадия 2: 2-(5-бромбензо[с]изотиазол-3-ил)пропан-2-ол

К раствору 5-бром-2, 1-бензотиазола (0,92 г, 4,3 ммоль) в ТНГ (5 мл) добавляли LDA (1,16 мл, 21,5 ммоль) при -78 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 10 мин, затем охлаждали до -78 °C. К раствору добавляли ацетон (3,18 мл, 43 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 25 °C в течение 12 ч. Затем реакционную смесь гасили 20 мл водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3х 30 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 10:1 до 2 1) с получением 2-(5-бром-2, 1-бензотиазол-3-ил) пропан-2-ола (610 мг, 2,24 ммоль, выход 52%). ЖХМС вычисл. для $C_{10}H_{11}BrNSO$ (M+H)⁺ m/z =272,0/274,0; обнаружено: 271,9/274,0.

Стадия 3: 5-бром-3-изопропилбензо[с]изотиазол

К раствору 2-(5-бром-2,1-бензотиазол-3-ил)пропан-2-ола (610 мг, 2,24 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли триэтилсилан (3,6 мл, 22 ммоль) и ТФК (1,7 мл, 22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25 °С в течение 18 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Раствор доводили до рН 8 с помощью 2 М водного раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3х 20 мл) и органические слои объединяли и промывали 30 мл солевого раствора. Смесь сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10:1) с получением 5-бром-3-изопропил-2, 1-бензотиазола (420 мг, 1,64 ммоль, 73% выход). ЖХМС вычисл. для С₁₀H₁₁BrNS (M+H)⁺ m/z =256,0/258,0; обнаружено: 256,0/258,0.

Стадия 4: 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[с]изотиазол

К раствору 5-бром-3-изопропил-2,1-бензотиазола (100 мг, 0,39 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (0,16 мл, 0,47 ммоль), ацетат калия (76,62 мг, 0,78 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (28,6 мг, 0,04 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 12 ч при 90 °C в атмосфере N_2 и затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 10:1) с получением 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,1-бензотиазола (60 мг, 0,20 ммоль, 51% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{23}BNO_2S$ (M+H)⁺ m/z = 304,2; обнаружено: 304,2.

Стадия 5: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропилбензо[c]изотиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 13, Стадии 4, с 3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,1-бензотиазолом вместо 1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{28}ClN_4O_2S$ (M+H)⁺ m/z =471,1; обнаружено: 471,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) 10,76 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84–7,78 (m, 2H), 7,56–7,54 (m, 1H), 3,96–3,91 (m, 1H), 3,55–3,50 (m, 1H), 2,67–2,60 (m, 1H), 1,90–1,86 (m, 1H), 1,81–1,69 (m, 6H), 1,50–1,48 (m, 6H), 1,31–1,22 (m, 3H), 1,11–1,04 (m, 1H).

Пример 27: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-N-метокси-N-метил-1Н-индазол-3-карбоксамид

К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (4,5 г, 18,7 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) (5,01 мг, 26,1 ммоль) и N,N-диметиламинопиридина (DMAP) (3,4 г, 28 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (1,7 г, 28 ммоль) при комнатной температуре. Через 16 ч в смесь добавляли воду (50 мл) и осаждали белое твердое вещество. Твердые вещества фильтровали с получением продукта 5-бром-N-метокси-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (5,3 г, 18,7 ммоль, 99,9% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{10}H_{11}BrN_3O_2$ [M+H]⁺ m/z = 284,0/286,0; обнаружено: 284,0/286,0.

Стадия 2: 1-(5-бром-1Н-индазол-3-ил)этан-1-он

К перемешиваемому раствору 5-бром-N-метокси-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамида (12,0 г, 42,2 ммоль) в ТНГ (250 мл) добавляли бромид метилмагния (1 М в Et₂O, 211 мл, 211 ммоль) при 0 °C. Через 3 ч реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl (50 мл) и разводили EtOAc (500 мл). Органический слой промывали водой (2 х 200 мл) и солевым раствором (1 х 200 мл). Органические слои разделяли, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной флэшхроматографии с последующим элюированием 10% EtOAc в изогексане с получением продукта 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этанона (11,4 г, 40,1 ммоль, 95% выход) в виде твердого

вещества желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_9H_8BrN_2O$ [M+H]⁺ m/z = 239,0/241,0; обнаружено: 239,0/241,0.

Стадия 3: 1-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-индазол-3-ил)этан-1-он

К перемешиваемому раствору 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этанона (10 г, 41,8 ммоль) в ДМФА (200 мл) добавляли гидрид натрия (2,5 г, 62,7 ммоль) при 0 °С. Через 1 час добавляли 2-(хлорметокси)этил-триметилсилан (8,4 г, 50,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0 °С в течение дополнительных 2 ч. Смесь поглощали в EtOAc (100 мл) и промывали водой (2 ×100 мл), затем насыщенным солевым раствором (1 х100 мл). Органические слои отделяли, высушивали над MgSO4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Затем очищали неочищенный продукт с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием 10% EtOAc в изогексане, с получением 1-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)этан-1-она (24,5 г, 59,7 ммоль, 71% выход) в виде желтого масла. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{22}BrN_2O_2Si [M+H]^+ m/z = 369,1/371,1; обнаружено: 369,1/371,1.$

Стадия 4: этил-3-(5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-индазол-3-ил)бут-2еноат

К перемешиваемому раствору NaH (2,0 г, 51 ммоль) в THF (100 мл) добавляли этил 2-(диэтоксифосфорил)ацетат (11,4 г, 50,9 ммоль) при 0 °C. Затем по каплям добавляли раствор 1-[5-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]этанон (7,5 г, 20,3 ммоль) в THF (20 мл) при комнатной температуре. Через 6 ч реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH4Cl и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием смесью петролейного эфира: этилацетата = 10:1, с получением этил 3-[5-бром-1-(2-триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]бут-2-еноата (6 г, 13,7 ммоль, 67,2% выход) в виде желтого масла. ЖХМС вычисл. для $C_{19}H_{28}BrN_2O_3Si$ [M+H]⁺ m/z = 439,1/441,1; обнаружено: 439,1/441,1.

Стадия 5: 3-(5-бром-1Н-индазол-3-ил)бут-2-еноат

К перемешиваемому раствору этил 3-[5-бром-1-(2-

триметилсилилэтоксиметил)индазол-3-ил]бут-2-еноата (500 мг, 1,14 ммоль) в ТНГ (10 мл) добавляли ТВАГ (1 М в ТНГ, 2,28 мл, 2,28 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при $80\,^{\circ}$ С в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (30 мл), затем промывали H_2O и солевым раствором. Органические слои разделяли, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Неочищенный остаток затем очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием 17% EtOAc в изогексане, с получением этил 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бут-2-еноата ($130\,$ мг, $0,42\,$ ммоль, 37% выход) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС вычисл. для $C_{13}H_{14}BrN_2O_2\,$ [M+H] $^+$ m/z=309,0/311,0; обнаружено: 309,0/311,0. Cmadus 6: 3mu 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бутаноат

К перемешиваемому раствору этил 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бут-2-еноата (105 мг, 0,34 ммоль) в ТНГ (6 мл)/вода (6 мл) добавляли 4-метилбензенсульфокислотагидразид (632 мг, 3,4 ммоль) и тригидрат ацетата натрия (693 мг, 5,1 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ЕtOAc и промывали H2O. Органический слой сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием смесью петролейного эфира: этилацетата от 7:1 до 4:1 с получением этил 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бутаноата (50 мг, 0,16068 ммоль, 47,3% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС вычисл. для C₁₃H₁₆BrN₂O₂ [M+H]⁺ m/z = 311,0/313,0; обнаружено: 311,0/313,0.

Стадия 7: 3-(5-бром-1Н-индазол-3-ил)бутан-1-ол

К раствору этил 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бутаноата (4,8 г, 15,4 ммоль) в ТНГ (50 мл) добавляли LiAlH4 (875 мг, 23,1 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH4Cl и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием ДХМ:МеOH=20:1, с получением 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бутан-1-ола (3,3 г, 12,3 ммоль, 79,5% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{14}BrN_2O$ [M+H]⁺ m/z = 269,0/271,0; обнаружено: 269,0/271,0.

Стадия 8: 5-бром-3-(4-хлорбутан-2-ил)-1Н-индазол

К раствору 3-(5-бром-1H-индазол-3-ил)бутан-1-ола (3,3 г, 12,3 ммоль) в MeCN (15 мл) и хлороформа (15 мл) добавляли SOCl₂ (8,81 мл, 123 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{13}BrClN_2$ [M+H]⁺ m/z = 287,0/289,0; обнаружено: 287,0/289,0.

Стадия 9: 8-бром-1-метил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-b]индазол

К раствору 5-бром-3-(3-хлор-1-метилпропил)-1H-индазола (3,0 г, 10,4 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли триэтиламин (0,07 мл, 31,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали на колоночной флэш-хроматографии с последующим элюированием смесью петролейного эфира: этилацетата = 2:1, с получением 8-бром-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазола (1,95 г, 7,77 ммоль, 74,4% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{12}BrN_2$ [M+H]⁺ m/z = 251,0/253,0; обнаружено: 251,0/253,0.

Стадия 10: 1-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Hпирроло[1,2-b]индазол

К раствору 8-бром-1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазола (600 мг, 2,39 ммоль) в ДМСО (10 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (971 мг, 3,82 ммоль), трициклогексилфосфан (134 мг, 0,48 ммоль), КОАс (702 мг, 7,17 ммоль) и ацетат палладия (II) (54 мг, 0,24 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 х 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым

раствором, высушивали с помощью Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращеннофазовой колонки с последующим элюированием H₂O/ACN=90/10-5/95, с получением 1-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазола (565 мг, 1,89 ммоль, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₁₇H₂₄BN₂O₂ [M+H]⁺ m/z = 299,2; обнаружено: 299,2. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 2 d₆) δ 8,10 (s, 1 H), 7,51–7,42 (m, 2 H), 4,50–4,32 (m, 2 H), 3,71–3,66 (m, 1 H), 2,95–2,86 (m, 1 H), 2,33–2,22 (m, 1 H), 1,45–1,43 (m, 3 H), 1,31–1,30 (m, 12 H).

Стадия 11: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 13, Стадии 4, с 1-метил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазолом вместо 1,1-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазола. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{29}ClN_5O_2$ (M+H) $^+$ m/z =466,2 обнаружено: 466,4.

Пример 28: (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 4-(7-фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-амин

К раствору 4-йод-5-метилпиридин-2-амина (22,5 г, 96,1 ммоль, 1,0 экв.) и 4-фтор-1-изопропил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензимидазола (Стадия 4, Пример

22, 40,9 г, 135 ммоль, 1,4 экв.) в ДМСО (250 мл) и воде (50 мл) добавляли Na_2CO_3 (40,8 г, 192 ммоль, 2,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (6,26 мг, 9,61 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали при пониженном давлении и повторно заряжали N_2 три раза. Полученную смесь нагревали при 110 °C в течение 3 часов. Реакционную смесь разводили водой (600 мл), фильтровали и экстрагировали EA (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью хроматографии (элюирование с помощью DCM/MeOH = 30/1) с получением 4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-амина (22,0 г, 77,4 ммоль, выход 80,5%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00–8,02 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 1,2 Γ ц, 1 H), 6,93 (dd, J = 11,2, 1,2 Γ ц, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 4,63–4,65 (m, 1 H), 4,39 (br.s, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,65 (d, J = 6,8 Γ ц, 6 H).

Стадия 2: трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[4-(7-фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамат

К перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-(трет-

бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты (8,56 г, 35,2 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (50,0 мл), [хлор(диметиламино)метилен]-диметиламмоний;добавляли гексафторфосфат (11,8 г, 42,2 ммоль, 1,2 экв) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем добавляли 4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-амин (10,0 г, 35,2 ммоль, 1,0 экв) и 1-метил-1Н-имидазол (9,45 мл, 123 ммоль, 3,5 экв). Через 14 ч реакционную смесь разводили водой (50 мл), фильтровали и экстрагировали ДХМ (3 х 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с силикагелем (элюирование петролейным эфиром/этилацетатом = 5/1) с получением трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[4-(7-фтор-3-

изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамат (17,0 г, 33,3 ммоль, выход 94,8%). ЖХМС вычисл. для $C_{28}H_{37}FN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z =510,3; обнаружено: 510,2.

Стадия 3: (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2пиридил]циклогексанкарбоксамид

К смеси трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[[4-(7-фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]карбамат (29,0 г, 56,9 ммоль, 1,0 экв) в ДХМ (200 мл) добавляли ТФК (43,5 мл, 569 ммоль, 10,0 экв). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, и маслянистый остаток разводили водой (500 мл). Водный раствор подщелачивали с помощью Na₂CO₃ до рH > 10, и фазу подщелачивания экстрагировали ДХМ (3 х 500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид (19,0 г, 46,4 ммоль, выход 81,5%). ЖХМС вычисл. для C₂₃H₂₉FN₅O (M+H)⁺ m/z =410,2; обнаружено: 410,2. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 2 добаружено: 410,37 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,53 (d, 2 = 1,2 Гц, 1 H), 7,07 (dd, 2 = 11,6, 0,8 Гц, 1 H), 4,82–4,87 (m, 1 H), 4,03 (br.s, 1 H), 2,64–2,70 (m, 1 H), 2,22 (s, 3 H),1,86 (d, 2 = 12,0 Гц, 1 H), 1,71–1,76 (m, 3 H), 1,53 (d, 2 = 10,8 Гц, 6 H), 1,22–1,27 (m, 3 H), 1,16–1,19 (m, 1 H).

Стадия 4: (1S,3R)-3-(диметилкарбамоиламино)-N-[4-(7-фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил] уиклогексанкарбоксамид

Диизопропилэтиламин (DIPEA) (30,2 мл, 183 ммоль, 5,0 экв) и (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид (15,0 г, 36,6 ммоль, 1,0 экв) последовательно добавляли к раствору диметилкарбамоилхлорида (5,91 г, 55,0 ммоль, 1,5 экв) в сухом ДХМ (300 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разводили водой (500 мл),

фильтровали и экстрагировали ДХМ (3 х 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (с размером частиц 100-200 меш, DCM/MeOH=5/1) с получением 16,0 г неочищенного продукта. Неочищенный продукт добавляли к 50 мл MeOH, перемешивали и фильтровали. Твердое вещество высушивали в вакууме с получением (1S,3R)-3-(диметилкарбамоиламино)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид <math>(8,90 г, 18,5 ммоль, выход 50,6%). ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{34}FN_6O_2$ [M+1]+ m/z =481,3, обнаружено: 481,3 ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,21 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,47 (d, J=0,8 Γ ц, 1 H), 7,05 (dd, J=11,2, 0,8 Γ ц, 1 H), 6,06 (d, J=8,0 Γ ц, 1 H), 4,79–4,84 (m, 1 H), 3,61–3,68 (m, 1 H), 2,87 (s, 6 H), 2,55–2,61 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,06 (d, J=12,4 Γ ц, 1 H), 1,88–1,90 (m, 3 H), 1,64 (d, J=6,8 Γ ц, 6 H), 1,41–1,51 (m, 3 H), 1,21–1,30 (m, 1 H).

Примеры в Таблице 4 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 28 с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 4

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнару
		(M+H) ⁺	жено
		m/z	(M+H) ⁺
			m/z
29	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	466,2	466,2
	(1S,3R)- N - $(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]$		
	имидазол-6-ил) 5-метилпиридин-2-ил)-3-		
	пропионамидоциклогексан-1-карбоксамид		

30	Городов (1 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(4-фтор-1-изопропил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>] имидазол-6-ил)-5 метилпиридин-2-ил)-3-	480,2	480,3
21	изобутирамидоциклогексан-1-карбоксамид	402.2	402.2
31	F N	482,2	482,2
32	F N	495,2	495,3

33	N=\ - / N-/	468,2	468,1
	метил ((1 R ,3 S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1 H -		
	бензо[d]имидазол -6-ил)-5-метилпиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил)карбамат		
34	F_N=\N-\	488,2	488,2
	N H O H O H O H O H O H O H O H O H O H		
	(1S,3R)- N - $(4$ - $(4$ -фтор-1-изопропил- $1H$ -бензо $[d]$		
	имидазол-6-ил)-5 метилпиридин-2-ил)-3-		
	(метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамид		
35	F N O N F F	496,2	496,2
	(1S,3R)- N - $(4$ - $(4$ -фтор- 1 -изопропил- $1H$ -бензо $[d]$		
	имидазол-6-ил)-5 -метилпиридин-2-ил)-3-(1-		
	фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-		
	карбоксамид		

36	N=\	494,2	494,2
	N N OH		
	(1S,3R)- N - $(4$ - $(4$ -фтор- 1 -изопропил- $1H$ -бензо $[d]$		
	имидазол-6-ил) -5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-		
	гидроксициклопропан -1-карбоксамидо)циклогексан-1-		
	карбоксамид		
37	N=\ F. \(\lambda \) N-\(\lambda \)	507,2	507,3
	N H O		
	N-((1 R ,3 S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1 H бензо[d]		
	имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил) -1-метилазетидин-3-карбоксамид		
38	N=\ - N=\	508,3	508,2
	H ✓ "OH		
	N H		
	(100) V (1 (1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1		
	(1S,3R)- N - $(4$ - $(4$ -фтор-1-изопропил-1 H -бензо[d]		
	имидазол -6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3- $((1r,3R)$ -3-		
	гидроксициклобутан -1-карбоксамидо)циклогексан-1-		
	карбоксамид		

39	N=\ /	468,2	468,2
	F		
	N H O OH		
	(1S,3R)-N- $(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d])$		
	имидазол-6-ил)-5 метилпиридин-2-ил)-3-(2-		
	гидроксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид		
40	F N O	466,2	466,1
	(1S,3R)-3-ацетамидо- N - $(4$ - $(4$ -фтор- 1 - $($ оксетан- 3 -ил $)$ -		
	1H-бензо [d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-		
	ил)циклогексан-1-карбоксамид		
41	F N O H N N O O O O O O O O O O O O O O O	450,2	450,2
	Ö		
	(1S,3R)-3-ацетамидо- N - $(4$ - $(1$ -циклопропил-4-фтор- $1H$ -бензо		
	[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-		
	карбоксамид		

Пример 43: (S)-N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида (Стадия 3, Пример 28, 50, 0 мг, 0,120 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли ТЭА (0,0500 мл, 0,370 ммоль, 3,0 экв.), затем трифосген (18,1 мг, 0,0600 ммоль, 0,5 экв.) однократно на ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли (S)-пирролидин-3-ол (0,0300 мл, 0,610 ммоль, 5,0 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 18 часов. Летучие вещества удаляли и остаток очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой для получения требуемого продукта (S)-N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида (35,0 мг, 0,0670 ммоль, 54,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{28}H_{36}FN_6O_3$ [M+1]⁺ m/z =523,3, обнаружено: 523,3.

Примеры в Таблице 5 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 43 с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 5

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		(M+H) ⁺	(M+H) ⁺
		m/z	m/z
44	F N O H N N O H N N O O O O O O O O O O O	467,2	467,2
	(1S,3R)- N - $(4$ - $(4$ -фтор- 1 -изопропил- $1H$ -		
	бензо[d]имидазол-6-ил) -5 метилпиридин-2-ил)-3-(3-		
	метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамид		
45	N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1 <i>H</i> -	523,3	523,3
	бензо[d]имидазол-6-ил) 5-метилпиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид		

46	F N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	536,3	536,3
	N-((1 R ,3 S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1 H -		
	бензо[d]имидазол 6-ил)-5-метилпиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил)-4-метилпиперазин-1-		
	карбоксамид		

Пример 47: (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамид

Стадия 1: N-(трет-Бутилдиметилсилил)метансульфонамид

К перемешиваемому раствору метансульфонамида (10,0 г, 105 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-диметилхлорсилана (23,8 г, 158 ммоль, 1,5 экв.) в хлороформе (150 мл) добавляли триэтиламин (22,0 мл, 158 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 х 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-[трет-бутил(диметил)силил]метансульфонамида (17,8 г, 84,7 ммоль, выход 80,6%) в виде белого

твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_7H_{20}NO_2SSi~(M+H)^+~m/z=210,1$; обнаружено: 210,0. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,88 (s, 1 H), 2,74 (s, 3 H), 0,72 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

Стадия 2: 2: (1S,3R)-3-[[N-[трет-бутил(диметил)силил]-метил-сульфонимидоил]амино]-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид

К раствору трифенилфосфина дихлорида (55,3 мг, 0,170 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли триэтиламин (0,06 мл, 0,520 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Раствор N-[третбутил(диметил)силил]метансульфонамида (34,8 мг, 0,170 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2,0 мл) добавляли при 0 °С, смесь перемешивали при 0 °С в течение 20 мин. Добавляли раствор (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида (Стадия 3, Пример 28, 20,0 мг, 0,05 ммоль, 0,3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Полученную смесь концентрировали и очищали с помощью флэшхроматографии с получением требуемого продукта (20,0 мг, 0,0300 ммоль, выход 60,0%). 1 H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 0,8 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 4,68–4,80 (m, 1 H), 3,30–3,31 (m, 1 H), 2,97 (d, J = 1,2 Гц, 3 H), 2,54–2,61 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,13–2,20 (m, 1 H), 1,99–2,06 (m, 1 H), 1,84–1,92 (m, 2 H), 1,64 (d, J = 6,4 Гц, 6 H), 1,36–1,52 (m, 3 H), 1,22–1,30 (m, 1 H), 0,90 (s, 9 H), 0,09 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H).

Стадия 3: (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамид

К раствору (1S,3R)-3-[[N-[трет-бутил(диметил)силил]-S-метилсульфонимидоил]амино]-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2пиридил]циклогексанкарбоксамид (20,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2,0 мл) добавляли раствор 4 N HCl в метаноле (0,5 мл, 2,00 ммоль, 60,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором аммиака, концентрировали и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с получением (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамида (3,9 мг, 0,007 ммоль, 23,1% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_24H_{32}FN_6O_2S$ [M+H]⁺ m/z = 487,2; обнаружено: 487,1. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,06 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 4,68–4,80 (m, 1 H), 3,30–3,31 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,55–2,61 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,15–2,20 (m, 1 H), 1,96–2,04 (m, 1 H), 1,85–1,91 (m, 2 H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 6 H), 1,38–1,52 (m, 3 H), 1,26–1,29 (m, 1 H).

Пример 48: (1S,3R)-N1-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамид

Стадия 1: Этил (1R,3S)-3-[(4-йод-5-метил-2-пиридил)карбамоил]циклогексанкарбоксилат

К смеси (1S,3R)-3-этоксикарбонилциклогексанкарбоновой кислоты (0,470 г, 2,35 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (25 мл) добавляли N-(хлор(диметиламино)метилен)-N-метилметанаминий гексафторфосфат (V) (0,720 г, 2,56 ммоль, 1,1 экв.) и 1-метил-1H-имидазол (0,590 г, 7,48 ммоль, 3,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Затем добавляли 4-йод-5-метилпиридин-2-амин (0,500 г, 2,14 ммоль, 0,91 экв.). Через 18 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью хроматографии (элюирование с помощью DCM/MeOH = 20/1) с получением этил (1R,3S)-3-[(4-йод-5-метил-2-пиридил)карбамоил]циклогексанкарбоксилата

(0,800 г, 1,92 ммоль, 89,9% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{16}H_{22}IN_2O_3 (M+H)^+ \text{ m/z}$ =417,1; обнаружено: 417,0.

Стадия 2: (1S,3R)-N1-(4-йод-5-метилтиридин-2-ил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамид

Смесь этил (1R,3S)-3-[(4-йод-5-метил-2-

пиридил)карбамоил]циклогексанкарбоксилата (300,0 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) в метиламиновом этаноле (3М, 7,19 мл, 21,6 ммоль, 30,0 экв.) нагревали до 100 °C в условиях микроволнового излучения при перемешивании в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии (элюирование ДХМ/МеОН = 30/1) для получения (1S,3R)-N1-(4-йод-5-метил-2-пиридил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамида (92,0 мг, 0,229 ммоль, 31,8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{15}H_{21}IN_3O_2$ (M+H)⁺ m/z =402,1; обнаружено: 402,0.

Стадия 3: (1S,3R)-N1-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилиридин-2-ил)-N3-метилииклогексан-1,3-дикарбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 22, Стадии 8 с (1S,3R)-N1-(4-йод-5-метил-2-пиридил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамида, заменяющей (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{31}FN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z =452,2; обнаружено: 452,2. 1H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,38 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,05 (dd, J = 11,2, 1,2 Гц, 1 H), 4,73–4,89 (m, 1 H), 2,70 (s, 3 H), 2,52 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 2,28–2,31 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,92–1,96 (m, 3 H), 1,82–1,84 (m, 1 H), 1,68–1,78 (m, 1 H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 6 H), 1,41–1,53 (m, 3 H).

Пример 49: 3-циано-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: Метил 3-карбамоилциклогексан-1-карбоксилат

Раствор 3-метоксикарбонилциклогексан-1-карбоновой кислоты (1,00 г, 5,37 ммоль, 1,0 экв.) в тионилхлориде (3,00 мл, 41,7 ммоль, 7,8 экв.) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток растворяли в эфире и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор аммиака (1,00 мл). Через 2 часа реакционную смесь фильтровали. Твердое вещество растворяли в ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением метил 3-карбамоилциклогексан-1-карбоксилата (627 мг, 3,38 ммоль, 63% выход). ЖХМС вычисл. для С9Н16NO3 (М+Н)+ m/z = 186,1; обнаружено: 186,2.

Стадия 2: Метил 3-цианоциклогексан-1-карбоксилат

К раствору метил 3-карбамоилциклогексан-1-карбоксилата (185 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли реагент Берджесса (384 мг, 1,50 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного метил 3-цианоциклогексан-1-карбоксилата (169 мг, 0,960 ммоль, 96,1% выход), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС вычисл. для С9Н14NO2 (М+Н)⁺ m/z = 168,1; обнаружено: 168,2.

Стадия 3: 3-цианоциклогексан-1-карбоновая кислота

Гидроксид лития (58,1 мг, 2,43 ммоль, 2,4 экв.) добавляли к раствору метил 3цианоциклогексан-1-карбоксилата (169 мг, 1,01 ммоль, 1,0 экв.) в смешанном растворителе тетрагидрофуране (4,0 мл), метаноле (1,0 мл) и воде (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь доводили до рН 5-6 с помощью раствора 1 N HCl и экстрагировали этилацетатом (3 х 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 3цианоциклогексан-1-карбоновой кислоты (119 мг, 0,780 ммоль, 76,9%выход). ЖХМС вычисл. для $C_8H_{12}NO_2$ (M+H)⁺ m/z = 154,1; обнаружено: 154,2.

Стадия 4: 3-циано-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 28, Стадия 2 с заменой (1S,3R)-3-(третбутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты на 3-цианоциклогексан-1-карбоновую кислоту. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{27}FN_{5}O$ (M+H)⁺ m/z = 420,2; обнаружено: 420,2. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,46 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 1,2 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 1,2, 11,2 Гц, 1 H), 4,81–4,88 (m, 1 H), 2,67–2,74 (m, 1 H), 2,49–2,55 (m, 1 H), 2,27 (s, 3 H), 2,22–2,25 (m, 1 H), 2,08–2,11 (m, 1 H), 1,90–1,96 (m, 2 H), 1,68–1,80 (m, 1 H), 1,64 (d, J = 6,8 Гц, 6 H), 1,41–1,58 (m, 3 H).

Пример 50: (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)анилин

К раствору 5-бром-1,3-дифтор-2-нитро-бензола (200 мг, 0,840 ммоль, 1,0 экв.) и в ТНГ (10,0 мл) при 0 °С медленно добавляли ТЭА (0,490 мл, 4,20 ммоль, 5,0 экв.) и 2-амино-1,1,1-трифторпропана гидрохлорид (126 мг, 0,840 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания в течение дополнительных 30 минут охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 110 °С в герметичной пробирке в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией с обращенной фазой с получением 5-бром-3-фтор-2-нитро-N-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)анилина (1,80 г, 5,43 ммоль, 64,8% выход). 1Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,20 (s, 1 H), 6,89 (dd, J = 10,8, 2,0 Гц, 1 H), 4,59–4,64 (m, 1 H), 1,45 (d, J = 6,8 Гц, 3 H).

Стадия 2 — Стадия 8: (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилииридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, со Стадии 2 по Стадию 8, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{31}F_{4}N_{6}O_{2}$ (M+H)⁺ m/z = 535,2; обнаружено: 535,2. ^{1}H ЯМР (400 Мгц, CD₃OD) δ 8,54 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,14 (dd, J = 10,8, 1,2 Γ ц, 1 H), 6,05–6,07 (m, 1 H), 5,57–5,61 (m, 1 H), 3,62–3,66 (m, 1 H), 2,92 (s, 6 H), 2,56–2,58 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 2,06 (d, J = 12,0 Γ ц, 1 H), 1,88–1,93 (m, 6 H), 1,41–1,54 (m, 3 H), 1,24–1,28 (m, 1 H).

Пример 51: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 3,3-диметил-1-нитрозопирролидин-2-карбоновая кислота

3,3-диметилпирролидин-2-карбоновая кислота (500 мг, 3,49 ммоль, 1,0 экв.), вода (1,0 мл) и нитрит натрия (342,24 мг, 4,89 ммоль, 1,4 экв.) добавляли во флакон объемом 5 мл, растворяли и охлаждали до 0 °С. По каплям добавляли раствор 12 N Hcl (0,580 мл, 6,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой (3 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 5 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 3,3-диметил-1-нитрозопирролидин-2-карбоновой кислоты (374 мг, 2,17 ммоль, 62,2% выход). ЖХМС вычисл. для С7H₁₃N₂O₃ (M+H)⁺ m/z = 173,1; обнаружено: 173,2.

Стадия 2: 4,4-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло [1,2-с][1,2,3]оксадиазол-7-иум-3-олат

К перемешиваемому раствору 3,3-диметил-1-нитрозопирролидин-2-карбоновой кислоты (374 мг, 2,17 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (3,0 мл) медленно добавляли трифторуксусный ангидрид (0,390 мл, 2,82 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли карбонат калия (405 мг, 2,93 ммоль, 1,35 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Полученную смесь

разводили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 \times 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением желаемого продукта (371 мг, 2,13 ммоль, выход 97,9%). ЖХМС вычисл. для $C_7H_{11}N_2O_2^+$ (M)⁺ m/z = 155,1; обнаружено: 155,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 4,54–4,58 (m, 2 H), 2,44–2,51 (m, 2 H), 1,30 (s, 6 H).

Стадия 3: 1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-b]индазол

К раствору 4,4-диметил-3-оксо-3а,4,5,6-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-c][1,2,3]оксадиазола-7-ий (100 мг, 0,570 ммоль, 1,0 экв.) и (2-триметилсилилфенил)трифторметансульфоната (204 мг, 0,680 ммоль, 1,2 экв.) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (239 мг, 0,910 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (3 \times 5 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью подготовленной ТСХ (элюирование с помощью светлого петролейного эфира/этилацетата = 3/1) с получением 1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-b]индазола (66,0 мг, 0,350 ммоль, 62,2% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{12}H_{15}N_2$ (M+H)+ m/z = 187,1; обнаружено: 187,2. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,71–7,74 (m, 1 H), 7,51–7,54 (m, 1 H), 7,17–7,20 (m, 1 H), 6,94–6,98 (m, 1 H), 4,42–4,45 (m, 2 H), 2,49–2,52 (m, 2 H), 1,47 (s, 6 H).

Стадия 4: 8-бром-1,1-диметил-2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-b]индазол

К раствору 1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-b]индазола (66,0 мг, 0,350 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (2,0 мл) медленно добавляли бром (56,6 мг, 0,350 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали при 65 $^{\circ}$ С в течение ночи. Смесь гасили водным раствором сульфита

натрия, алкализировали с помощью бикарбоната натрия до pH 8 и экстрагировали этилацетатом (3 × 10 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали и очищали с помощью полученной ТСХ (светлый петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 8-бром-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-b]индазола (44,0 мг, 0,160 ммоль, 46,8% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{12}H_{14}BrN_2$ (M+H)⁺ m/z = 265,0, 267,0; обнаружено: 265,1, 267,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (d, J = 1,2 Γ ц, 1 H), 7,55 (d, J = 9,2 Γ ц, 1 H), 7,32 (dd, J = 9,2, 1,2 Γ ц, 1 H), 4,48 (t, J = 7,2 Γ ц, 2 H), 2,56 (t, J = 7,2 Γ ц, 2 H), 1,53 (s, 6 H).

Стадия 5: 1,1-диметил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидро-1Hпирроло[1,2-b]индазол

Смесь 8-бром-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-b]индазола (44,0 мг, 0,170 ммоль, 1,0 экв.), бис(пинаколато)дибора (63,2 мг, 0,250 ммоль, 1,5 экв.) и ацетата калия (32,5 мг, 0,330 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) барботировали азотом в течение 5 мин. Добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен палладия (II) дихлорид (12,1 мг, 0,0200 ммоль, 0,11 экв.). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали водой (3 х 10 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 1,1-диметил-8-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидропирроло[1,2-b]индазола (50,0 мг, 0,160 ммоль, 96,5% выход). ЖХМС вычисл. для $C_{18}H_{26}BN_{2}O_{2}$ (M+H)⁺ m/z = 313,2; обнаружено: 313,2.

Стадия 6 — Стадия 9: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1Hпирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, со Стадии 5 по Стадию 8, с использованием соответствующего исходного материала. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{31}ClN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z = 480,2;

обнаружено: 480,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,36 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 9,2, 1,6 Гц, 1 H), 4,52 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,70–3,76 (m, 1 H), 2,65 (t, J = 3,6 Гц, 2 H), 2,57–2,64 (m, 1 H), 2,04–2,07 (m, 1 H), 1,91 (s, 3 H), 1,86–1,92 (m, 3 H), 1,58 (s, 6 H), 1,36–1,49 (m, 3 H), 1,15–1,28 (m, 1 H).

Пример 52: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазол-3-ил)пропан-1-ол и 2-(5-бром-7-фтор-2-метилиндазол-3-ил)пропан-2-ол

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор 5-бром-7-фтор-2-метил-3-проп-1-ен-2-илиндазола (Стадия 2, Пример 1, 70 мг, 0,26 ммоль) в ТНГ (1,3 мл), добавляли боран в атмосфере N₂; 1 М в тетрагидрофуране (300 µл, 0,30 ммоль) при 0 °C в течение 1 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 суток. В реакционную смесь дополнительно добавляли бор; 1 М в тетрагидрофуране (310 µл, 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 суток. В реакционную смесь дополнительно добавляли бор; 1 М в тетрагидрофуране (170 µл, 0,17 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. В реакционную смесь добавляли раствор гидроксида натрия; 15 масс.% (800 µл, 3 ммоль) и перемешивали при 40 °C в течение 15 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0 °C, добавляли пероксид водорода, 35 масс.% в воде (500 µл, 5,84 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (15 мл) и воду (15 мл) и экстрагировали ЕtOAc (50 мл), промывали солевым раствором (15 мл).

Водные слои объединяли и обратно экстрагировали EtOAc (50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (12 г SiO₂, $10\rightarrow 80\%$ EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие разделенные изомерные продукты, отдельно объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~40 °C) с получением 2-(5-бром-7-фтор-2-метилиндазол-3-ил)пропан-1-ола (18,7 мг, 0,065 ммоль, 25% выход) в виде прозрачного/белого твердого вещества после соскабливания. ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{13}BrFN_2O$ (M+H)⁺ m/z: 287,0/289,0; обнаружено: 286,9/288,9; R_f = 0,04 (2:1 гексаны: EtOAc). 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 1,4, 10,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 3H), 2,17 (s, 1H), 1,87 (s, 6H)

Из той же реакции в виде белого твердого вещества также выделяли 2-(5-бром-7-фтор-2-метилиндазол-3-ил)пропан-2-ол (21 мг, 0,072 ммоль, выход 28%). ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{13}BrFN_2O$ (M+H)⁺ m/z: 287,0/289,0; обнаружено: 286,9/288,9; R_f = 0,15 (2:1 гексаны:EtOAc). 1H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 1,4, 10,1 Гц, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,98 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,53 (h, J = 6,8 Гц, 1H), 1,51 (d, J = 7,2 Гц, 3H). Стадия 2: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 2-(5-бром-7-фтор-2-метилиндазол-3-ил)пропан-1-ол замещением 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{30}CIFN_5O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 502,2; обнаружено 502,0

Пример 53: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 2-(5-бром-7-фтор-2-метилиндазол-3-ил)пропан-2-ол замещением 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{30}C1FN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 502,2; обнаружено 502,0. 1H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,78 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 1,3, 12,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,69 (tdt, J = 4,0, 8,1, 11,7 Гц, 1H), 2,55 (tt, J = 3,1, 11,5 Гц, 1H), 2,04 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,89–1,82 (m, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,80 (s, 6H), 1,48–1,26 (m, 3H), 1,13 (qd, J = 3,7, 12,6, 13,2 Гц, 1H).

Пример 54: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2Н-индазол

Флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий смесь 5-бром-7-фтор-3-йод-2-метил-индазола (Стадия 1, Пример 1, 41,0 мг, 0,12 ммоль), карбоната натрия (25,0 мг, 0,24 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном (9,0 мг, 0,01 ммоль) и циклопропилбороновой кислотой (13,0 мг, 0,15 ммоль), вакуумировали и повторно заполняли N2. В реакционную смесь добавляли 1,4-диоксан (800 µл), барботировали N2 в течение 1 мин, добавляли воду (200 µл), барботировали N2 еще минуту, а затем перемешивали при 50 °С в течение 1 ч. К реакционной смеси дополнительно добавляли циклопропилбороновую кислоту (17,0 мг, 0,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) в форме комплекса с дихлорметаном (15,0 мг, 0,02 ммоль) и 1,4-диоксан (100 µл), барботировали N2 в течение 1 мин и

перемешивали при 80 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили EtOAc (30 мл), насыщ. NH4Cl (15 мл) и водой (15 мл) и фильтровали через полипропиленовый фильтр-сепаратор. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (30 мл). Водные слои объединяли и обратно экстрагировали EtOAc (30 мл). Органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (24 г SiO₂, 5 \rightarrow 30% EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °C) с получением 5-бром-3-циклопропил-7-фтор-2-метил-индазола (11,7 мг, 0,04348 ммоль, 37,639% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХМС вычисл. для C₁₁H₁₁BrFN₂ (M+H)⁺ m/z: 269,0/271,0; обнаружено: 268,9/270,9 *Стадия 2: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид*

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 5-бром-3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазолом, замещающим 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{28}CIFN_5O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 484,2; обнаружено 484,0.

Пример 55: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 1-(3-фторпиридин-2-ил)-2-метилпропан-1-он

В термовысушенный флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий раствор 2бром-3-фторпиридина (505 мг, 2,87 ммоль) в ТНF (14,5 мл), добавляли н-бутиллитий (1,9 мл, 3,0 ммоль) в атмосфере N_2 при -78 °C медленно в течение 2 мин (изменение цвета со светложелтого—темно-желтый во время добавления). Реакционную смесь перемешивали при −78 °C в течение 10−15 минут, затем добавляли раствор N-метокси-N,2-диметилпропанамида (454 µл, 3,12 ммоль) в ТНГ (500 µл) в течение 2 мин. Раствор перемешивали при −78 °C в течение еще 15 мин, затем гасили насыщ. NH4Cl (5 мл). Реакционную смесь разводили ЕtOAc (100 мл), промывали насыщ. NH4Cl (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (40 г SiO₂, 0→15% EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °C) с получением 1-(3-фтор-2-пиридил)-2-метилпропан-1-она (154 мг, 0,92 ммоль, 32% выход) в виде прозрачного масла. ЖХМС вычисл. для С9H₁₁FNO (M+H)⁺ m/z: 168,1; обнаружено: 168,0.

Стадия 2: 3-изопропил-2Н-пиразоло[4,3-b]пиридин

Флакон для СВЧ-нагревателя объемом 2 мл с мембраной, содержащий смесь 1-(3-фтор-2-пиридил)-2-метилпропан-1-она (154 мг, 0,92 ммоль) в моногидрате гидразина (1,0 мл, 20,6 ммоль) и пиридина (1 мл), нагревали в микроволновом реакторе при 120 °С в течение 5,5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и выпаривали с помощью диоксана (2х 10 мл) с получением неочищенного 3-изопропил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (143 мг, 0,89 ммоль, 96% выход) в виде прозрачного/желтого масла, которое отверждали до белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. С9H₁₂N₃ (M+H)⁺ m/z: 162,1; обнаружено: 162,1. Стадия 3: 3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин

В круглодонную колбу объемом 100 мл с мембраной, содержащую раствор 3-изопропил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (143 мг, 0,89 ммоль) в этилацетате (5 мл) в атмосфере N₂, добавляли тетрафторборат триметилоксония (214 мг, 1,45 ммоль) двумя порциями в течение 2 ч при комнатной температуре. Через 3 часа в реакционную смесь добавляли дополнительный тетрафторборат триметилоксония (150 мг, 1,01 ммоль) четырьмя порциями в течение 1 часа. Реакционную смесь разводили EtOAc (50 мл), а затем гасили

насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой отделяли и промывали водой (30 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (24 г SiO₂, 0 \rightarrow 70% EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~50 °C) с получением желаемого продукта (11 мг, 0,063 ммоль, выход 7,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₁₀H₁₄N₃ (M+H)⁺ m/z: 176,1; обнаружено: 176,0.

Стадия 4: 5-бром-3-изопропил-2-метил-2Н-пиразоло[4,3-b]пиридин

Во флакон объемом 20 мл, содержащий раствор 3-изопропил-2-метилпиразоло[4,3-b]пиридина (11 мг, 0,06 ммоль) в ДХМ (1,6 мл), добавляли 1% об./об. бром в ДХМ (1,6 мл, 0,31 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь перемешивали при 50 °C в течение 1 суток. В реакционную смесь дополнительно добавляли 1% об./об. бром в ДХМ (500 µл, 0,10 ммоль) и перемешивали при 50 °C в течение 1 суток. Неочищенную реакционную смесь очищали непосредственно с помощью FCC (12 г SiO₂, 0 \rightarrow 40% EtOAc в гексанах, влажная загрузка в ДХМ). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта (4,4 мг, 0,017 ммоль, выход 28%) в виде прозрачной пленки. ЖХМС вычисл. для $C_{10}H_{13}BrN_3$ (M+H)⁺ m/z: 254,0/256,0; обнаружено: 253,9/255,9; 1 H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,51 (hept, J = 7,1 Гц, 1H), 1,57 (d, J = 7,1 Гц, 6H).

Стадия 5: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 5-бром-3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридином, замещающим 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{30}ClN_6O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 469,2; обнаружено 469,0.

Пример 56: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 7-фтор-3-изопропил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол

В термовысушенный флакон для СВЧ-нагревателя объемом 20 мл, содержащий смесь 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола (297 мг, 1,1 ммоль), бис(пинаколато)дибора (285 мг, 1,12 ммоль) и [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) в форме комплекса с дихлорметаном (72 мг, 0,09 ммоль), добавляли ацетат калия (215 мг, 2,19 ммоль), обжимали с помощью крышки с мембраной, вакуумировали и повторно заполняли N_2 (3x). Затем во флакон добавляли1,4-диоксан (10 мл) и барботировали N_2 в течение 1 мин. Реакционную смесь подвергали микроволновой обработке при 90 °C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь обрабатывали в виде 0,1 М смеси 7-фтор-3-изопропил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (349 мг, 1,03 ммоль, 94% выход) в диоксане и использовали как есть. ЖХМС вычисл. для $C_{17}H_{25}BFN_2O_2$ (M+H)⁺ m/z: 319,2; обнаружено: 319,0.

Стадия 2: трет-бутил- ((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат

Во флакон для СВЧ объемом 20 мл с мембраной, содержащий неочищенную реакционную смесь 7-фтор-3-изопропил-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (318 мг, 1 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл), добавляли карбонат натрия (194 мг, 1,83 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) в форме комплекса с дихлорметаном (60 мг, 0,07 ммоль) и трет-бутил-N-[(1R,3S)-3-[(4-йод-5-метил-2пиридил)карбамоил]циклогексил]карбаматом (Стадия 5, Пример 22, 418 мг, 0,91 ммоль) и барботировали N₂ в течение 1 мин. Затем во флакон добавляли воду (2,5 мл), барботировали N₂ в течение 2 мин, обрабатывали ультразвуком в течение 10 с и подвергали микроволновой обработке при 90 °C в течение 2 ч. Объединенную смесь разводили этилацетатом (EtOAc) (100 мл), насыщ. NaHCO₃ (30 мл) и водой (30 мл) и подвергали вакуумной фильтрации через полипропиленовый фильтр-сепаратор. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (50 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали ДХМ (2х 50 мл). Органические слои объединяли, сушили над Na₂O₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью FCC (40 г SiO₂, 10→45% EtOAc в ДХМ, влажная загузка в ДХМ). Фракции, содержащие преимущественно желаемый продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении и нагревали (~40 °C) с получением желаемого продукта (535 мг, 1,02 ммоль, выход 112%) в виде пены оранжевого цвета. Продукт может содержать побочные продукты, связанные с пинаколбораном. ЖХМС вычисл. для $C_{29}H_{39}FN_5O_3$ (M+H)⁺ m/z: 524,3; обнаружено: 524,2.

Стадия 3: (1S,3R)-3-амино-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамид

$$Me$$
 $N-N$
 $N-N$

Во флакон объемом 20 мл с мембраной, содержащий раствор *трет*-бутил ((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (535,0 мг, 1,02 ммоль) в этилацетате (11 мл), добавляли 6 М НСІ (водн.) (2,5 мл, 15 ммоль) (осторожно: выделение газа). Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, дважды выпаривали диоксаном и метанолом и сушили под высоким вакуумом и нагревали (\sim 50 °C) с получением на выходе (1S,3R)-3-амино-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2-H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида как его соли НСІ (489 мг, 0,917 ммоль, выход 90%) в виде бледно-желтого порошка после соскабливания. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{31}FN_5O$ (M+H)⁺ m/z: 424,3; обнаружено: 424,1.

Стадия 5: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Во флакон объемом 4 мл с мембраной, содержащий (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид;тригидрохлорид (4,8 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (200 µл) и триэтиламин (8 µл, 0,06 ммоль), добавляли уксусный ангидрид (2 мкл, 0,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $40\,^{\circ}$ С в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления избытка Et_3 N, разводили водой и MeOH, фильтровали через 0,45 мкм PTFE и очищали с помощью препаративной HPLCMS (5 мкм 10x3 см Luna C18, $25 \rightarrow 37\%$ MeCN в H_2 O (0,1% $T\Phi$ K), влажная загрузка). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением чистоты 99,6% (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2-H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида в виде его соли $T\Phi$ K (3,7 мг, 0,0053 ммоль, выход 59%) в

виде светло-желтого лиофилата. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{33}FN_5O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 466,3; обнаружено: 466,2.

Примеры в Таблице 6 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 2, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 6

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M+H)^{+} m/z$	$(M+H)^+ m/z$
57	Гориклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-	530,2/532,2	530,1/532,1
	1-карбоксамид		
58	N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид	579,2	579,1

59	/	553,2/555,2	553,0/555,0
	N-N	223,2,222,2	222,0,222,0
	F		
	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \		
	Y I		
	CI N-Q		
	N N [] [
	N ((1P 2S) 2 ((5 4 (7 d 2 2		
	N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2- метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-		
	карбоксамид		
60	/	563,2	563,1
	N-N	ĺ	,
	F		
	,		
	N .		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	" H		
	N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-		
	метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-		
	ил)карбамоил)циклогексил)-6-метилникотинамид		
61	N-N	496,3	496,2
	F. J.		
	'\ '\ \		
	「		
	(1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-		
	индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-		
	метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид		

		500.0	500.0
62	Ме — О — Н — О — О — О — О — О — О — О — О	522,3	522,3
63	Ме —	533,3	533,1
64	N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил- 2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2- ил)карбамоил)циклогексил)-2- метоксиникотинамид	559,3	559,1

Пример 65: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамид

Во флакон объемом 4 мл, содержащий раствор (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2-*H*-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид в форме соли НС1 (Стадия 3, Пример 2, 7,0 мг, 0,01 ммоль) в ДМФА (200 мкл), добавляли триэтиламин (9,0 мкл, 0,06 ммоль), а затем N-гидроксисукцинимидный эфир циануксусной кислоты (3,2 мг, 0,02 ммоль) в одной части. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли дополнительное количество N-гидроксисукцинимидного эфира циануксусной кислоты (1,5 мг, 0,01 ммоль) и триэтиламин (3,0 µл, 0,02 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь помещали в высокий вакуум для удаления избытка триэтиламина, затем разводили водой и МеОН, фильтровали через 0,45 µм РТFE и очищали с помощью препаративной HPLCMS (5 мкм 10х3 см Luna C18, $42\rightarrow62\%$ MeCN в H_2O (0,1% TФК), влажная загрузка в MeOH + вода). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (1S,3R)-N-(5хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2-H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида в форме соли ТФК (5,7 мг, 0,0077 ммоль, выход 61%) в виде желтого лиофилата. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{29}C1FN_6O_2 (M+H)^+ m/z$: 511,2/513,2; обнаружено: 511,1/513,1.

Пример 66: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамид)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 65, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{32}FN_6O_2$ (M+H)⁺ m/z: 491,3; обнаружено: 491,2.

Примеры в Таблице 7 получали с использованием процедуры, описанной в синтезе Примера 7, с использованием соответствующих исходных материалов.

Таблица 7

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M+H)^+ m/z$	$(M+H)^+ m/z$
67	N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)морфолин-4-карбоксамид ¹ H ЯМР (500 МГц, ацетонитрил-d3) δ 8,64 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 1,3, 12,5 Гц, 1H), 5,10 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,63 (tdt, J = 3,8, 7,8, 11,7 Гц, 1H), 3,56 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 3,55–3,49 (m, 1H), 3,23 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,53 (tt, J = 3,5, 11,7 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,06 (dp, J = 2,6, 12,7 Гц, 1H), 1,91–1,80 (m, 3H), 1,47 (d, J = 7,0 Гц, 6H), 1,44–1,33 (m, 3H), 1,17 (qd, J =	537,3	537,3
68	3,9, 13,1, 13,6 Гц, 1Н). N-N	481,3	481,1

69	/	493,3	493,1
	N-N	193,3	155,1
	F		
	Г П Н Г		
	N N N N N		
	" H []		
	N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-		
	индазол-5-ил)пиридин-2-ил)		
	индазол-5-ил)пиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)азетидин-1-карбоксамид		
70	кароамоилуциклогексилуазетидин-т-карооксамид	502,2/504,2	502,0/504,0
/0	Ň-Ń	302,2/304,2	302,0/304,0
	F. L		
]		
	CI,		
	N H O WHO O		
	метил ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3 изопропил-2-		
	метил-2 <i>H</i> -индазол-5-ил)пиридин 2-ил)карбамоил)		
	циклогексил)карбамат		
71	/	572,2/574,2	572,1/574,0
	N-N	, ,	, ,
	F		
	CI		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	H U U		
	тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5-хлор 4-(7-		
	фтор-3-изопропил-2-метил- $2H$ -индазол-5		
	ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат		

72		582,2/584,2	582,1/584,1
	Н		
73	F CI O H	578,2/580,2	578,0/580,0
	(2,2-дифторциклопропил)метил ((1 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3-((5 хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2 <i>H</i> -индазол 5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат		

Пример 74: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (смесь 2 диастереомеров)

C тадия 1: 1-(5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазол-3-ил)этан-1-он

В высущенную над пламенем круглодонную колбу объемом 100 мл, содержащую раствор 5-бром-7-фтор-3-йод-2-метил-2*H*-индазола (полученный как описано в Примере 1, Стадия 1) (588 мг, 1,66 ммоль) в ТНГ (11 мл) при -78 °C в течение двух минут по каплям добавляли 2 М магния хлорид пропан-2-ид в ТНГ (0,9 мл, 1,8 ммоль) и перемешивали при той же температуре в течение 15 минут. Ацетилхлорид (0,35 мл, 4,9 ммоль) добавляли по каплям и оставляли перемешиваться в течение 5 часов при -78 °C. Реакционную смесь разводили насыщ. NH4Cl (водн.) и промывали ДХМ 2 х, затем один раз ЕtOAc. Органические слои объединяли, сушили сульфатом натрия и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью FCC (40 г, SiO₂, 0→25% EtOAc в гексане) с получением 1-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)этан-1-он (289,5 мг, 0,875 ммоль, выход 52,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для С₁₀H₉BrFN₂O+ [М+H]⁺ m/z = 270,9; обнаружено: 270,8.

Стадия 2: 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

Во флакон объемом 50 мл, содержащий 1-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)этан-1-он (243 мг, 0,74 ммоль) в ТНГ (2,5 мл) при 0 °С, добавляли триметил(трифторметил)силан (ТСІ) (320 µл, 2,16 ммоль) и перемешивали в течение 30 минут при 0 °С. Затем реакционную смесь обрабатывали 1 М раствором фторида тетрабутиламмония в ТНГ (110 µл, 0,11 ммоль) при 0 °С и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли 1 М раствор фторида тетрабутиламмония в ТНГ (735 µл, 0,74 ммоль) и оставляли перемешиваться в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь разводили насыщ. NH₄Cl (водн.) и экстрагировали ДХМ (2х) и один раз ЕtOAc. Органический слой сушили сульфатом натрия и фильтровали. Летучие

вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью FCC (24 г, SiO₂, $0\rightarrow 40\%$ EtOAc в гексане) с получением рацемической смеси 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (160,8 мг, 0,471 ммоль, выход 64,1%) в виде желтовато-коричневого порошка. ЖХМС вычисл. для $C_{11}H_{10}BrF_4N_2O+[M+H]^+$ m/z = 340,9; обнаружено: 340,8.

Стадия 3: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (смесь 2 диастереомеров)

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2-H-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-олом, замещающим 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{27}ClF_4N_5O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 556,2; обнаружено 556,0.

Пример 75: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (смесь 2 диастереомеров)

Стадия 1: 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол

Во флакон объемом 20 мл, содержащий 1-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)этан-1-он (приготовленный как в Примере 74, Стадия 1) (106 мг, 0,32 ммоль) в ТНГ (1 мл), добавляли (дифторметил)триметилсилан (ТСІ) (200 µл, 1,46 ммоль) на льду. Реакционную смесь перемешивали в течение 35 мин при 0 °С. Затем реакционную смесь обрабатывали 1 М раствором фторида тетрабутиламмония в ТНГ (100 мкл, 0,10 ммоль) и оставляли для реакции при комнатной температуре. Через 1 час добавляли 1 М раствора фторида тетрабутиламмония в ТНГ (200 µл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, затем разбводили насыщ. NH4Cl (водн.) (20 мл) и 1 N HCl (5 мл). Водный слой промывали ЕtOAc (3x). Органический слой сушили сульфатом натрия и фильтровали. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью FCC (12 г, SiO₂, 0→50% EtOAc в гексане) с получением рацемической смеси 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол (60,3 мг, 0,136 ммоль, 42% выход) в виде полупрозрачного желтого масла. ЖХМС вычисл. для С₁₁Н₁₁ВгГ₃N₂O+ [М+Н]⁺ m/z = 323,0/324,9; обнаружено: 322,8/324,8.

Стадия 2: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (смесь 2 диастереомеров)

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2-H-индазол-3-ил)-1,1-дифторпропан-2-олом вместо 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазола. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{28}C1F_3N_5O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 538,2; обнаружено 538,0.

Пример 76-1: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-((R)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: СЖХ разделение рацемической смеси 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2*H*-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол

1,34 г рацемической смеси 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола очищали хиральной сверхкритической жидкостной хроматографией с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak AD-H (2 x 25 см); подвижная фаза: 12% IPA/CO₂; давление: 100 бар; скорость потока: 65 мл/мин; УФ волна: 220 нМ; инъекция: 0,2 мл, 50 мг/мл в IPA. Собирали 550 мг пика 1 ($t_r = 1,88$ мин) и 560 мг пика 2 ($t_r = 2,19$ мин). Абсолютную (S)-конфигурацию Пика 2 определяли с помощью рентгеновского структурного анализа кристаллов (данные, показанные в Таблицах D-I).

Стадия 2 — Стадия 6: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (P1)

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для Примера 22, Стадия 4 — Стадия 8, с использованием энантиомерно чистого 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (пик 1) и других подходящих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{29}F_4N_6O_2$ (М+H)⁺ m/z: 561,2; обнаружено: 561,2. 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,43 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,11 (d, J = 12,0, 1,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,60–3,51 (m, 3H), 2,60 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,89 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 1,81–1,73 (m, 3H), 1,28 (q, J = 12,4 Гц, 3H), 1,09 (q, 1H). 19 F ЯМР (470 МГц, ДМСО) δ - 79,91 (3,10 F), -129,10 (d, J = 12,0 Гц, 1,0 F).

Пример 76-2: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-((S)-1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой, аналогичной описанной для Примера 22, Стадия 4 — Стадия 8, с использованием энантиомерно чистой 2-(5-бром-7-фтор-2-метил-2H-индазол-3-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (пик 2) и других подходящих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{29}F_4N_6O_2$ (М+H)⁺ m/z: 561,2; обнаружено: 561,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 10,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,20 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,12 (d, J = 11,9, 1,2 Гц, 1H), 4,40 (s, 3H), 3,61–3,53 (m, 3H), 2,60 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,93–1,87 (m, 1H), 1,79 (d, J = 11,1 Гц, 3H), 1,37–1,21 (m, 3H), 1,09 (q, J = 11,7 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (470 МГц, ДМСО) δ -79.91 (3,10F), -129,10 (d, J = 11,9 Гц, 1F).

Примеры в Таблице 8 получали с использованием соответствующих процедур сочетания Сузуки и амида, ранее описанных в синтезе Примера 56, с соответствующими исходными материалами

Таблица 8

Пример	Структура/Название	Вычисл.	Обнаружено
		$(M/+H)^+ m/z$	$(M+H)^+ m/z$
77	(1S,3R)-3-ацетамидо- N - $(4$ - $(7$ -фтор-2 метил-3- $(1,1,1$ -трифтор-2-гидроксипропан-2 ил)- $2H$ -индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2 ил)циклогексан-1-карбоксамид	536,2/537,2	536,1/537,0

78	/	518,2/519,2	518,1/519,1
70	N−N CF ₂ H	310,2,313,2	310,17,313,1
	F OH		
	,		
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N		
	(1S,3R)-3-ацетамидо- N - $(4-(3-(1,1-дифтор 2-$		
	гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил 2 <i>H</i> -индазол-		
	5-ил)-5-метилпиридин-2 ил)циклогексан-1-		
	карбоксамид		
79	N-N OF H	543,2/544,2	543,0/544,0
	CF ₂ H		
	∫ \ \OH		
	N N N CN		
	(1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)- N -(4-(3-(1,1-дифтор-2-		
	гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2 <i>H</i> -индазол-		
	5-ил)-5-метилпиридин-2-илциклогексан-1-		
	карбоксамид		

Пример 80: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

К перемешиваемому раствору N-гидроксисукцинимидного эфира циануксусной кислоты (267 мг, 1,47 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли триэтиламин; (272 мкл, 1,95 ммоль) при комнатной температуре. Через 0,5 часа (1S,3R)-3-амино-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамид (Пример 28, Стадия 3, 400 мг, 0,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разводили ДХМ (50 мл), промывали водой (5 мл) и

солевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с 20 г силикагеля с последующим элюированием EA/гексанами = 0-100% с получением (1S,3R)-3-[(2-цианоацетил)амино]-N-[4-(7-фтор-3-изопропил-бензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида (410 мг, 0,86 ммоль, 88% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для C₂₆H₃₀FN₆O₂ (M+H)⁺ m/z: 477,2; обнаружено: 477,1. 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 10,43 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,3 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 1,3, 11,5 Гц, 1H), 4,83 (hept, J = 6,7 Гц, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,63–2,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94–1,84 (m, 1H), 1,80–1,72 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,7 Гц, 6H), 1,32–1,24 (m, 3H), 1,10–1,06 (m, 1H)

Пример 81: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 4-йод-5-метоксипиридин-2-амин

Раствор 2-фтор-4-йод-5-метоксипиридина (100,0 мг, 0,40 ммоль) и гидроксида аммония (1,03 мл, 7,9 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) герметизировали в пробирке для СВЧ-нагревателя объемом 5 мл и нагревали до 160 °С в условиях микроволнового излучения в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси летучие вещества удаляли в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с 4 г силикагеля с элюированием 50% EA/Hex с получением 4-йод-5-метоксипиридин-2-амина (16 мг, выход 16%) ЖХМС вычисл. для C₆H₇IN₂O (M+H)⁺ m/z: 251,0; обнаружено: 251,1.

Стадия 2 — Стадия 9: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метоксипиридин-2-ил) μ иклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, со Стадии 1 по Стадию 8, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{25}H_{31}FN_5O_3$ (M+H)+ m/z: 468,2; обнаружено: 468,1.

Пример 82: N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)бицикло[1,1,1]пентан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 2, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{29}H_{34}ClFN_5O_2$ (M+H)+ m/z =538,2; обнаружено: 538,1

Пример 83: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 6-бром-4-фтор-1-изопропил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол

Во флакон объемом 20 мл, содержащий 5-бром-3-фтор-1-N-пропан-2-илбензол-1,2-диамин (Стадия 2, Пример 22, 123,0 мг, 0,50 ммоль), добавляли хлористоводородную кислоту 2 Н. (водн.) (1,5 мл, 3 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл, 8,74 ммоль). Смесь охлаждали до $0\,^{\circ}$ С и медленно добавляли нитрит натрия (37,78 мг, 0,55 ммоль) в воде (0,2 мл). Затем

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Гидроксид натрия (497 мг, 12,44 ммоль) добавляли порциями до pH > 8. Полученную смесь экстрагировали ДХМ 20 мл х 2 и объединенные органические слои промывали солевым раствором над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колонки 12 г с 100% ДХМ с получением 6-бром-4-фтор-1-пропан-2-илбензотриазола (111 мг, выход 86%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС вычисл. для $C_{29}H_{10}BrFN_3$ (M+H)+ m/z =258,0/260,0; обнаружено: 257,8/259,8

Стадия 2: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Раствор [2-[[(1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбонил]амино]-5-хлор-4-пиридил]бороновой кислоты (Стадия 7, Пример 1, 0,086 M, 0,3 мл, 0,03 ммоль), 6-бром-4-фтор-1-пропан-2-илбензотриазола (7,7 мг, 0,03 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (3,1 мг, 0,0027 ммоль), карбоната натрия (8,59 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,30 мл) перемешивали при 100 °С в течение 2 ч в атмосфере N2. Реакционную смесь разводили МеОН, фильтровали, затем очищали с помощью автоматической препаративной ВЭЖХ с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-пропан-2-илбензотриазол-5-ил)пиридин-2-ил]циклогексан-1-карбоксамида (8 мг, 63% выход) в виде соли ТФК. ЖХМС вычисл. для $C_{23}H_{27}CIFN_6O_2$ (M+H)+ m/z =473,2; обнаружено: 473,1. 1 H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,77 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Γ ц, 1H), 7,76 (d, J = 7,9 Γ ц, 1H), 7,38 (d, J = 11,0 Γ ц, 1H), 5,31 (hept, J = 6,7 Γ ц, 1H), 3,60–3,51 (m, 1H), 2,64–2,59 (m, 1H), 1,87–1,75 (m, 4H), 1,75 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,7 Γ ц, 6H), 1,31–1,22 (m, 3H), 1,07–1,04 (m, 1H).

Пример 84: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Стадия 1: 5-бром-3-изопропил-3Н-имидазо[4,5-b]пиридин

К 5-бром-1*Н*-имидазо[4,5-b]пиридин (300 мг, 1,51 ммоль) в ДМФА (3 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 90,8 мг, 2,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли 2-бромпропан (0,28 мл, 3,03 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с последующим элюированием 0-10% МеОН в ДХМ, с получением 5-бром-3-изопропилимидазо [4,5-b] пиридина (180 мг, 0,75 ммоль, выход 49,5%). ЖХМС вычисл. для С9Н₁₁ВгN₃ (М+H)⁺ m/z: 240,0; обнаружено 240,0.

Стадия 2: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для Примера 1, Стадии 8, с 5-бром-3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридином, замещающим 5-бром-7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол.). ЖХМС вычисл. для $C_{23}H_{28}ClN_6O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 455,2; обнаружено: 455,1.

Пример 85: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-с][1,4]оксазин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбокамид

Стадия 1: 4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-5,5-диметилморфолин-3-он

К перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 762 мг, 19,0 ммоль) в ДМФА (3 мл) в атмосфере азота добавляли 5,5-диметил-3-морфолинон (1,66 г, 12,8 ммоль) и затем перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли 5-бром-1,3-дифтор-2-нитро-бензол (3,02 г, 12,7 ммоль) в виде раствора в ДМФА (0,50 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл х 2). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-5,5-диметилморфолин-3-она, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. С₁₂H₁₃BrFN₂O₄ (M+H)⁺ m/z: 347,0; обнаружено: 346.9.

Стадия 2: 4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5,5-диметилморфолин-3-он

К раствору неочищенного 4-(5-бром-3-фтор-2-нитрофенил)-3,3-диметилморфолина в метаноле (15 мл)/воде (5 мл) добавляли хлорид аммония (535 мг, 10 ммоль) и порошок железа (558 мг, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80 °C в течение 2 часов и фильтровали через Celite®, концентрировали. Неочищенный продукт экстрагировали этилацетатом, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия. Слой этилацетата фильтровали, концентрировали и очищали неочищенное вещество с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% EtOAc в гексане с получением 4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5,5-диметилморфолин-3-она (670 мг, 2,1 ммоль, 16,6% выход за 2 стадии). С₁₂Н₁₅ВгFN₂О₂ (М+H)⁺ m/z: 317,0; обнаружено: 316.9.

Стадия 3: 7-бром-9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-c][1,4]оксазин

К перемешиваемому раствору 4-(2-амино-5-бром-3-фторфенил)-5,5-диметилморфолин-3-она (640 мг, 2,02 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли уксусную кислоту (3,0 мл, 2,02 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь нагревали при 110 °С в течение 3 часов. Летучие вещества удаляли и остаток растворяли в этилацетате, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием 0-30% EtOAc в гексане с получением 7-бром-9-фтор-4,4-диметил-1,3-дигидро-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола (470 мг, 1,57 ммоль, 77,8% выход). С12Н13ВгFN2О (М+H)+ m/z: 299,0; обнаружено: 299,0.

Стадия 4: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1c][1,4]оксазин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбокамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 65, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{27}H_{29}ClFN_6O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 539,2; обнаружено: 539,1.

Пример 86: (1S,3R)-3-(2-цианоацетамид)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 65, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{26}H_{29}ClFN_6O_3$ (M+H) $^+$ m/z: 527,2; обнаружено: 527,2.

Пример 87: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{28}ClFN_5O_2$ (M+H) $^+$ m/z: 472,2; обнаружено: 472,2.

Пример 88: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием методик, аналогичных описанным в Примере 22, с использованием соответствующих исходных материалов. ЖХМС вычисл. для $C_{24}H_{29}FN_5O_2$ (M+H)⁺ m/z: 438,2; обнаружено: 438,2.

Биологические анализы

Анализ ферментативной активности СDК9/циклинТ1

Ингибирующую активность соединений оценивали *in vitro* с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным микропланшетом (Greiner Bio-One). CDK9/циклин T1 катализируемое фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствии соединений измеряли и использовали в определении IC₅₀. Комплекс рекомбинантного белка CDK9/циклин T1, экспрессируемый из клетки насекомых, был приобретен у ProQinase. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО при 1 мМ и тестировали в режиме 9 доз IC₅₀.

Реакционную смесь получали путем смешивания CDK9/циклинТ1 (конечная масса 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная масса 50 нМ, Perkin Elmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 1 мМ) в буфере для анализа (20 мМ НЕРЕЅ рН 7.4, 1 мМ ЕGTA, 0,05% БСА, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в ДМСО добавляли в каждую лунку в 3-кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E) с получением 9,9 мкл реакционной смеси. Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре 0,1 мкл MgCl₂ (конечная масса 10 мМ) добавляли для инициации реакции. После 45 минут инкубации при 37 °C реакцию останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера обнаружения Lance (Perkin Elmer CR 97-100C), LANCE Ultra Europiumanti-P-4E-BP1 (Perkin Elmer, TRF0216-D), EDTA и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Реакционный сигнал измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов Envision (Perkin Elmer, 2102-0010). Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. *См* Таблица В (**СDK9** Т1).

Анализ ферментативной активности CDK2/циклинA2

Ингибирующую активность соединений оценивали in vitro с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным микропланшетом (Greiner Bio-One). CDK2/циклин A2 катализируемое фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствии соединений измеряли и использовали в определении ІС50. Комплекс рекомбинантного белка CDK2/циклин A2, экспрессируемый из клетки насекомых, был приобретен у ProQinase. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО при 1 мМ и тестировали в режиме 9 доз ІС50. Реакционную смесь получали путем смешивания СDК2/циклинА2 (конечная масса 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная масса 50 нМ, Perkin Elmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 1 мМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7.4, 1 мМ EGTA, 0,05% БСА, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в ДМСО добавляли в каждую лунку в 3кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E) с получением 9,9 мкл реакционной смеси. Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре 0,1 мкл MgCl₂ (конечная масса 10 мМ) добавляли для инициации реакции. После 45 минут инкубации при 37 °C реакцию останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера обнаружения Lance (Perkin Elmer CR 97-100C), LANCE Ultra Europiumanti-P-4E-BP1 (Perkin Elmer, TRF0216-D), EDTA и инкубировали при комнатной температуре

в течение дополнительных 60 минут в темноте. Реакционный сигнал измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов Envision (Perkin Elmer, 2102-0010). Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. *См* Таблица В (**CDK2 A2**).

Анализ ферментативной активности CDK4/циклинD1

Ингибирующую активность соединений оценивали in vitro с использованием анализа TR-FRET с белым 384-луночным микропланшетом (Greiner Bio-One). Катализируемое СDК4/циклином D1 фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствии соединений измеряли и использовали для определения ІС50. Комплекс рекомбинантного белка CDK4/циклина D1, экспрессируемый из клетки насекомых, был приобретен у ProQinase. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО при 1 мМ и тестировали в режиме 9 доз ІС50. Реакционную смесь получали путем смешивания CDK4/циклин D1 (конечная масса 1 нМ), ULight-4E-BP1 (конечная масса 100 нМ, Perkin Elmer, TRF0128-D) и АТФ (конечная масса 1 мМ) в буфере для анализа (20 мМ HEPES pH 7.4, 1 мМ EGTA, 0,05% БСА, 0,005% Tween 20 и 1 мМ ТСЕР). Представляющее интерес соединение в ДМСО добавляли в каждую лунку в 3кратном серийном разведении с помощью диспенсера (TECAN D300E) с получением 9,9 мкл реакционной смеси. Через 20 минут предварительной инкубации при комнатной температуре 0,1 мкл MgCl₂ (конечная масса 10 мМ) добавляли для инициации реакции. После 45 минут инкубации при 37 °C реакцию останавливали добавлением 2 мкл буфера для гашения, состоящего из буфера обнаружения Lance (Perkin Elmer CR 97-100C), LANCE Ultra Europiumanti-P-4E-BP1 (Perkin Elmer, TRF0216-D), EDTA и инкубировали при комнатной температуре в течение дополнительных 60 минут в темноте. Реакционный сигнал измеряли с помощью считывающего устройства для планшетов Envision (Perkin Elmer, 2102-0010). Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных к стандартным 4 параметрам с помощью Hill Slope с использованием программного обеспечения GraphPad Prism. См Таблица В (CDK4 D1).

Протокол CellTiter-Glo® (пролиферация)

Переносили 10 µл аликвоту подготовленных клеток H929 (соотношение клеток 1:1: Trypan Blue (№ 1450013, Bio-Rad)) на предметное стекло для подсчета клеток (№ 145-0011, Bio-Rad) и получали плотности и жизнеспособность клеток с использованием счетчика клеток (TC20, Bio-Rad). Извлекали соответствующий объем ресуспендированных клеток из

колбы для культивирования для размещения 4000 клеток/лунка при 10 µл/лунка. Переносили клетки H929 в пробирку с коническим дном объемом 50 мл (№ 430290, Corning). Осаждали при 1000 об/мин в течение 5 мин. с использованием настольной центрифуги (SPINCHRON 15, Beckman). Удаляли надосадочную жидкость и ресуспендировали клеточный осадок в модифицированной среде для культивирования клеток RPMI 1640 (№ 10-040-CV, Corning), содержащей 10% FBS (F2422-500ML, Sigma), пируват натрия (100 мМ) (№ 25-000CL, Corning), буфер HEPES (1M) (№ 25-060-CL, Corning) и глюкозу (200 г/л) (A24940-01, Gibco) до плотности клеток 400 000 клеток/мл. Переносили по 10 µл ресуспендированных клеток Н929 на лунку 384-луночного планшета малого объема, обработанного ТС (№ 784080, Greiner Bio-one) с использованием стандартной кассеты (№ 50950372, Thermo Scientific) на Multidrop Combi (№ 5840310, Thermo Scientific) в ламинарном шкафу. Соединения переносили на планшеты с использованием цифрового диспенсера для жидкости (D300E, Tecan). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением для культивирования тканей при 37 °C в течение 24 часов. Добавляли 10 µл готового буфера для обнаружения CellTiTer-Glo® (G7570, Promega) в каждую лунку 384-луночного планшета с использованием кассеты для маленьких пробирок (№ 24073295, Thermo Scientific) на Combi Multidrop, инкубировали при комнатной температуре в течение 30-60 мин. Считывали планшеты с помощью микропланшетного фотометра (PheraStar, BMG Labtech) с использованием 384-луночного режима люминесценции. См Таблица В (Пролиферация СТБ Н929).

Таблица В.

Пример	CDK2_A2	CDK4_D1	CDK9_T1	ПРОЛИФЕРАЦИЯ_СТG_H929
	IC50 (нM)	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)
1	83,9	54	1,61	19,7
2	83,1	45,7	0,477	11,9
3	146	84,7	0,699	29,9
4	54	36,7	0,528	11,1
5	114	49,2	1,04	21,3
6	338	36,9	0,794	27,3
7	177	41	0,76	12,7
8	63	38	0,98	20
9	101	15,6	0,416	13
10	125	10,8	0,455	10,1
11	105	22,8	0,498	13,5
12	102	19,7	0,489	11,4
13	183	108	2,31	42,4
14	940	341	4,61	27,8
15	651	146	3,8	47,4

Пример	CDK2_A2 IC50 (nM)	CDK4_D1 IC50 (nM)	CDK9_T1 IC50 (HM)	ПРОЛИФЕРАЦИЯ_СТG_Н929 <i>ICs₀</i> (иМ)
16	77,8	115	3,99	59,7
17	297	80,2	2,31	21,3
18	39,7	153	3,09	74,9
19	837	262	3,71	24
20	398	114	2,98	26,3
21	321	137	4,15	42
22	434	590	0,694	28,6
23	1120	822	9,18	100
24	202	237	0,539	16,8
25	478	408	2,55	30,4
26	129	429	2,87	94,1
27	1170	1480	34,8	134
28	1520	787	2,23	23,9
29	920	941	1,48	22
30	748	240	1,01	27,1
31		493	1,29	29,9
32		707	5,02	65,9
33		941	1,57	21,6
34		968	1,87	32,6
35		468	1,04	15
36		1000	1,37	40,9
37		1000	9,19	913
38		1000	3,07	75,8
39		1000	4,91	95,7
40		1000	18,4	572
41		1000	3,92	41,1
42		528	2,49	21,4
43		624	0,979	129
44		227	0,984	54,7
45		587	0,743	41,3
46		1000	1,39	78,5
47		1000	7,22	450
48		1000	9,72	69,4
49		1000	51,6	176
50		1000	2,3	22,9
51		155	3,35	123
52		187	1,49	22,5
53		78,8	0,82	15,3
54		198	4,12	74,3
55		805	8,56	48,7
56		250	1,52	51,1
57		137	2,0	25
58		184	4,13	54
59		176	1,95	8,35

Пример	CDK2_A2	CDK4_D1	CDK9_T1	ПРОЛИФЕРАЦИЯ СТС Н929	
	<i>IC</i> _{5θ} (μM)	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (нМ)	IC ₅₀ (иМ)	
60		90,1	2,27	9,97	
61	1310	388	1,41	53,5	
62		133	0,961	51,5	
63		584	2,93	19	
64		1000	5,95	66,1	
65		55,1	0,48	13,1	
66		531	1,67	49,2	
66	1350	351	1,65	70,4	
68		163	3,29	16,9	
69	73,7	95,7	2,43	11,6	
70		225	3,39	41,1	
71		648	5,7	155	
72		1000	5,48	92	
73		1000	9,27	74,2	
74		41,6	0,938	12,6	
75		31,7	1,38	7,28	
76-1		109	0,78	17,4	
76-2		648	11,2	255	
77		133	1,97	38,1	
78		343	3,05	27	
79		414	2,51	43,4	
80	1180	640	1,09	17,4	
81		1000	29,2	242	
82		41,3	1,55	12,9	
83		1000	35,9	176	
84	168	10000	1,42	28,5	
85		149	2,83	29,5	
86		20,4	0,406	71,5	
87	117	65	0,837	8,02	
88	_	102	7,22	12,8	

Как показано в Таблице В, соединения Формулы (I) или Формулы (II), где R^2 на пиридиновом кольце представляет собой Ме, неожиданно продемонстрировали повышенную селективность по отношению к CDK9 по сравнению с другими CDK, такими как CDK4, в сравнении с соответствующими соединениями с R^2 , представляющим собой Cl или H. Несколько примеров соединений, демонстрирующих неожиданную селективность по отношению к CDK9 по сравнению с CDK4, показаны в Таблице C.

Таблица С.

Thomas C.						
Пример	R ²	CDK4 IC ₅₀ :CDK9 IC ₅₀				
1	C1	34:1				

56	Me	164:1	
75	C1	23:1	
78	Me	112:1	
87	Cl	77:1	
88	Н	14:1	
22	Me	855:1	

Рентгеновский структурный анализ кристаллов

Пик 2 использовали в качестве предшественника для получения Примера 76-2, как показано в Примере 76-2. Абсолютную (S)-конфигурацию Пика 2 для получения Примера 76-2 определяли с помощью рентгеновского структурного анализа кристалла и представление (S)-конфигурации может быть проиллюстрировано как показано в соединении

Вг . Подробная информация о данных и параметрах кристаллической структуры для рентгеновского структурного анализа кристалла представлена в Таблицах D-I.

Таблица D: Данные кристалла

таолица В. Данные кристалла	
$2(C_{11}H_9BrF_4N_2O)\cdot H_2O$	$D_{\rm x} = 1,872 \; {\rm Mg \; m^{-3}}$
$M_r = 700,24$	Мо K α облучение, $\lambda = 0.71073 \text{ Å}$
Призматический, С2221	Параметры ячеек из 6014 отражений
a = 13,4149 (3) Å	$\theta = 2,3-26,3^{\circ}$
b = 41,2066 (12) Å	$\mu = 3,36 \text{ mm}^{-1}$
c = 17,9748 (5) Å	T = 170 K
$V = 9936,2 (5) \text{ Å}^3$	Фрагмент, бесцветный
Z = 16	$0.16 \times 0.12 \times 0.08 \text{ mm}$
F(000) = 5536	

Таблица Е: Сбор данных

D8 VENTURE дифрактометр	6984 отражений с $I \ge 2\sigma(I)$
φ и ω сканирований	$R_{\rm int} = 0.047$

Корректировка абсорбции: мультисканирование SADABS2016/2 (Bruker,2016/2) использовали для корректировки абсорбции. wR2(int) составляло 0,0980 до и 0,0617 после коррекции. Соотношение минимальной и максимальной передачи составляет 0,7718. Коэффициент коррекции λ/2 отсутствует.	$\theta_{\text{marc}} = 26.4^{\circ}, \theta_{\text{mih}} = 2.0^{\circ}$
$T_{\text{MHH}} = 0.575, T_{\text{MAKC}} = 0.745$	$h = -16 \rightarrow 15$
30334 измеренных отражений	$k = -48 \rightarrow 51$
10112 независимых отражений	<i>l</i> = -20→22

Таблица F: Замена

Замена на F^2	Местоположение водорода: смешанный
Матрица наименьших квадратов: полная	Ограничение параметров атома Н
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0,039$	$w = 1/[\sigma^2(F_0^2) + (0.0123P)^2 + 10.3169P]$ где $P = (F_0^2 + 2F_0^2)/3$
$wR(F^2) = 0.096$	$(\Delta/\sigma)_{\text{Marc}} = 0,001$
S = 1,01	Δ _{Makc} = 0,37 e Å ⁻³
10112 отражений	Δ _{MHH} = -0,61 e Å ⁻³
721 параметр	Абсолютная структура: Flack х определяли с использованием 2473 коэффициентов [(I+)-(I-)]/[(I+)+(I-)] (Parsons, Flack and Wagner, Acta Cryst. B69 (2013) 249-259).
0 ограничений	Параметр абсолютной структуры: 0,003 (6)
Местоположение первичного атома: двойное	

Таблица G: параметры (Ų) для (xx)

	x	у	Z	$U_{ m iso}$ */ $U_{ m eq}$
Br2	0,60863 (5)	0,69965 (2)	0,65090 (4)	0,0362 (2)
Br3	0,36474 (6)	0,55209 (2)	0,33773 (4)	0,0341 (2)
Br1	0,86366 (6)	0,69463 (2)	0,83409 (4)	0,03643 (19)
Br4	0,88388 (7)	0,55540 (2)	0,34068 (4)	0,0423 (2)
F15	0,3891 (3)	0,63774 (10)	0,12756 (18)	0,0354 (10)
F5	0,6383 (3)	0,61414 (10)	0,86118 (19)	0,0347 (9)
F8	1,0049 (3)	0,71877 (10)	0,4686 (2)	0,0428 (11)

F13	0,3682 (3)	0,68792 (9)	0,56370 (18)	0,0385 (10)
F12	0,4612 (3)	0,66099 (11)	0,4875 (2)	0,0410 (11)
F4	0,8713 (3)	0,60814 (11)	0,62517 (19)	0,0440 (11)
F2	0,7757 (3)	0,58700 (11)	0,9859 (2)	0,0459 (12)
F00C	0,8819 (3)	0,64463 (11)	0,13765 (19)	0,0433 (11)
F6	0,9953 (3)	0,66736 (10)	0,4916 (2)	0,0414 (11)
F14	0,3058 (3)	0,64855 (10)	0,5011 (2)	0,0438 (11)
F9	0,7491 (3)	0,53269 (11)	0,5436 (3)	0,0502 (12)
F10	0,7344 (3)	0,58236 (11)	0,5068 (2)	0,0457 (12)
F1	0,8681 (4)	0,56090 (10)	1,06350 (19)	0,0453 (11)
F7	0,9339 (3)	0,70225 (11)	0,5691 (2)	0,0428 (11)
O3	0,4079 (3)	0,72443 (10)	0,4476 (2)	0,0266 (10)
НЗ	0,380582	0,737990	0,475878	0,040 *
O4	0,6232 (3)	0,72601 (12)	0,4040 (2)	0,0322 (11)
H4D	0,564199	0,728179	0,423574	0,048*
H4E	0,620980	0,711553	0,368829	0,048*
F3	0,9318 (4)	0,59978 (10)	0,9998 (2)	0,0478 (12)
O6	0,5443 (3)	0,52544 (11)	0,5506 (3)	0,0289 (11)
Н6	0,482746	0,527050	0,542940	0,043 *
O2	0,8057 (3)	0,72563 (10)	0,4667 (3)	0,0266 (11)
H2	0,746148	0,725996	0,452171	0,040 *
01	0,8298 (4)	0,52359 (11)	0,9466 (3)	0,0333 (12)
H1	0,837485	0,515874	0,989439	0,050 *
F11	0,6737 (3)	0,54351 (11)	0,4401 (2)	0,0505 (13)
O5	0,3559 (5)	0,52544 (14)	0,6142 (3)	0,0449 (14)
H5A	0,313097	0,528943	0,578668	0,067*
H5B	0,413523	0,525466	0,591992	0,067*
N8	0,3777 (4)	0,68995 (13)	0,2332 (3)	0,0263 (13)
N3	0,6264 (4)	0,56186 (13)	0,7552 (3)	0,0248 (12)
N2	0,8755 (5)	0,55673 (13)	0,7326 (3)	0,0277 (13)
N7	0,3690 (4)	0,70496 (12)	0,2999 (3)	0,0219 (12)
N5	0,8731 (4)	0,69507 (14)	0,2502 (3)	0,0288 (13)
N4	0,6169 (4)	0,54686 (13)	0,6882 (3)	0,0248 (13)
N1	0,8795 (4)	0,54211 (13)	0,7999 (3)	0,0254 (13)
C16	0,6144 (5)	0,65582 (15)	0,6846 (3)	0,0238 (14)
	1		1	

	1	T	Т	Τ
C15	0,6072 (4)	0,63114 (15)	0,6328 (3)	0,0224 (14)
H15	0,600396	0,635443	0,581083	0,027*
N6	0,8669 (4)	0,70836 (13)	0,3194 (3)	0,0283 (13)
C18	0,6051 (4)	0,56752 (15)	0,6303 (3)	0,0187 (14)
C012	0,8766 (5)	0,59956 (16)	0,3110 (3)	0,0265 (15)
C6	0,8776 (5)	0,59441 (16)	0,8268 (3)	0,0246 (14)
C28	0,3613 (4)	0,68411 (14)	0,3589 (3)	0,0172 (13)
C015	0,8601 (5)	0,68580 (15)	0,3747 (3)	0,0215 (14)
C25	0,3757 (5)	0,65854 (15)	0,2500 (3)	0,0229 (14)
C5	0,8812 (5)	0,56351 (14)	0,8582 (3)	0,0207 (13)
C7	0,8746 (5)	0,58816 (15)	0,7486 (3)	0,0220 (14)
C23	0,3639 (5)	0,62053 (14)	0,3549 (3)	0,0223 (14)
H23	0,358652	0,616221	0,406650	0,027*
C24	0,3667 (4)	0,65245 (15)	0,3280 (3)	0,0191 (13)
C14	0,6227 (5)	0,59344 (16)	0,7387 (3)	0,0241 (15)
C12	0,6245 (5)	0,65108 (16)	0,7617 (3)	0,0281 (15)
H12	0,628621	0,668959	0,794912	0,034*
C01D	0,8665 (4)	0,65565 (15)	0,3407 (3)	0,0220 (14)
C22	0,3688 (5)	0,59570 (16)	0,3042 (3)	0,0249 (15)
C01F	0,8722 (5)	0,66321 (17)	0,2623 (3)	0,0265 (15)
C8	0,8741 (5)	0,62679 (14)	0,8524 (3)	0,0225 (14)
Н8	0,873914	0,631557	0,904098	0,027*
C27	0,3768 (5)	0,60087 (16)	0,2265 (3)	0,0267 (16)
H27	0,378994	0,583108	0,192879	0,032*
C17	0,6104 (4)	0,59916 (15)	0,6610 (3)	0,0220 (14)
C01J	0,8786 (5)	0,60620 (17)	0,2332 (4)	0,0298 (16)
H01J	0,880871	0,589056	0,197931	0,036*
C13	0,6283 (5)	0,62004 (17)	0,7870 (3)	0,0270 (16)
C01L	0,8772 (5)	0,63743 (19)	0,2110 (3)	0,0310 (17)
C01M	0,8703 (5)	0,62303 (14)	0,3644 (3)	0,0234 (14)
H01M	0,868534	0,617592	0,415750	0,028*
C9	0,8710 (5)	0,65089 (16)	0,8011 (3)	0,0251 (15)
C11	0,8721 (6)	0,61464 (19)	0,6987 (3)	0,0293 (17)
C26	0,3813 (5)	0,63176 (17)	0,2016 (3)	0,0246 (15)
C3	1,0031 (5)	0,53980 (18)	0,9499 (4)	0,0361 (18)

Н3А	1,010706	0,532225	1,001277	0,054*
Н3В	1,047359	0,558360	0,941372	0,054*
Н3С	1,020601	0,522226	0,915563	0,054*
C30	0,2328 (4)	0,70738 (17)	0,4455 (4)	0,0311 (16)
H30A	0,221528	0,715019	0,496480	0,047*
H30B	0,190411	0,688504	0,435713	0,047*
H30C	0,216472	0,724755	0,410374	0,047*
C10	0,8714 (5)	0,64554 (17)	0,7231 (3)	0,0300 (16)
H10	0,871186	0,663208	0,689107	0,036*
C1	0,8948 (5)	0,55010 (15)	0,9366 (3)	0,0230 (15)
C20	0,5236 (5)	0,58072 (18)	0,5073 (4)	0,0353 (18)
H20A	0,506638	0,571539	0,458672	0,053*
H20B	0,560243	0,601072	0,500416	0,053*
H20C	0,462333	0,584963	0,535394	0,053*
C29	0,3427 (4)	0,69777 (15)	0,4362 (3)	0,0202 (14)
C01W	0,8449 (5)	0,69405 (16)	0,4573 (3)	0,0225 (15)
C32	0,3719 (5)	0,67315 (16)	0,4967 (3)	0,0281 (15)
C01Y	0,7801 (5)	0,66906 (17)	0,4963 (4)	0,0306 (17)
H01A	0,765605	0,676428	0,547041	0,046*
H01B	0,815386	0,648249	0,498325	0,046*
H01C	0,717545	0,666380	0,468877	0,046*
C31	0,3661 (6)	0,74024 (16)	0,2982 (4)	0,0354 (18)
H31A	0,421898	0,748916	0,327321	0,053*
H31B	0,303100	0,747830	0,319597	0,053*
H31C	0,371517	0,747755	0,246662	0,053*
C020	0,6239 (7)	0,51158 (15)	0,6893 (4)	0,0397 (19)
H02A	0,648547	0,504438	0,737926	0,060*
H02B	0,669939	0,504368	0,650337	0,060*
H02C	0,557823	0,502192	0,680344	0,060*
C19	0,5881 (5)	0,55683 (16)	0,5501 (4)	0,0251 (15)
C022	0,9450 (5)	0,69552 (17)	0,4964 (4)	0,0309 (16)
C2	0,8671 (6)	0,57517 (16)	0,9958 (3)	0,0324 (16)
C4	0,8814 (6)	0,50657 (17)	0,7992 (4)	0,041 (2)
H4A	0,821541	0,498217	0,823913	0,062*
H4B	0,940796	0,498879	0,825653	0,062*

H4C	0,883173	0,498833	0,747696	0,062*
C025	0,8719 (6)	0,74371 (15)	0,3235 (4)	0,0401 (18)
H02D	0,891954	0,752413	0,274998	0,060*
H02E	0,920864	0,750084	0,361211	0,060*
H02F	0,806290	0,752349	0,336960	0,060*
C21	0,6869 (6)	0,55369 (19)	0,5106 (4)	0,0372 (19)

Таблица H: Параметры атомного смещения ($\mathring{\mathbf{A}}^2$) для (xx)

	U^{11}	U^{22}	U^{33}	U^{12}	U^{13}	U^{23}
Br2	0,0449 (4)	0,0220 (4)	0,0418 (4)	0,0002 (3)	0,0051 (4)	-0,0079 (3)
Br3	0,0445 (4)	0,0195 (4)	0,0384 (5)	-0,0002 (4)	-0,0054 (4)	-0,0066 (3)
Br1	0,0396 (4)	0,0210 (4)	0,0487 (4)	-0,0007 (4)	-0,0051 (4)	0,0116 (3)
Br4	0,0538 (5)	0,0238 (4)	0,0492 (6)	0,0022 (4)	0,0052 (5)	-0,0127 (3)
F15	0,038 (2)	0,051 (3)	0,017 (2)	0,005 (2)	0,0011 (18)	-0,0054 (17)
F5	0,033 (2)	0,054 (3)	0,0165 (19)	-0,002 (2)	-0,0023 (18)	-0,0039 (18)
F8	0,025 (2)	0,043 (3)	0,060 (3)	-0,001 (2)	-0,008 (2)	-0,005 (2)
F13	0,065 (3)	0,032 (2)	0,0186 (19)	0,003 (2)	-0,003 (2)	-0,0091 (16)
F12	0,052 (3)	0,041 (3)	0,030 (2)	0,022 (2)	-0,0116 (19)	-0,003 (2)
F4	0,047 (3)	0,065 (3)	0,019 (2)	0,005 (3)	-0,001 (2)	0,0064 (19)
F2	0,058 (3)	0,048 (3)	0,032 (2)	0,024 (2)	0,013 (2)	0,003 (2)
F00C	0,040 (2)	0,073 (3)	0,017 (2)	0,014 (3)	0,0002 (19)	-0,001 (2)
F6	0,044 (2)	0,035 (3)	0,046 (3)	0,022 (2)	-0,012 (2)	-0,011 (2)
F14	0,078 (3)	0,026 (2)	0,027 (2)	-0,014 (2)	0,009 (2)	0,0038 (19)
F9	0,035 (2)	0,050 (3)	0,066 (3)	0,010 (2)	0,011 (2)	-0,002 (3)
F10	0,051 (3)	0,045 (3)	0,041 (3)	-0,025 (2)	0,016 (2)	-0,009 (2)
F1	0,077 (3)	0,041 (2)	0,018 (2)	0,011 (3)	0,004 (2)	0,0107 (17)
F7	0,054 (3)	0,047 (3)	0,027 (2)	0,017 (2)	-0,0125 (18)	-0,015 (2)
О3	0,028 (2)	0,020 (2)	0,032 (3)	-0,006 (2)	0,007 (2)	-0,009 (2)
O4	0,023 (2)	0,038 (3)	0,035 (3)	0,006 (2)	0,000 (2)	-0,013 (2)
F3	0,083 (3)	0,030 (3)	0,030 (2)	-0,014 (2)	-0,013 (2)	-0,004 (2)
O6	0,029 (2)	0,024 (3)	0,033 (3)	-0,006 (2)	-0,002 (2)	-0,005 (2)
O2	0,028 (2)	0,016 (2)	0,036 (3)	0,003 (2)	-0,004 (2)	-0,007 (2)
01	0,045 (3)	0,025 (3)	0,030 (3)	-0,008 (2)	-0,001 (2)	0,008 (2)
F11	0,060 (3)	0,060 (3)	0,032 (2)	-0,021 (2)	0,019 (2)	-0,026 (2)
O5	0,063 (4)	0,040 (3)	0,032 (3)	-0,002 (3)	0,002 (3)	-0,007 (2)

N8	0,029 (3)	0,031 (3)	0,019 (3)	0,002 (3)	0,003 (3)	0,004 (2)
N3	0,026 (3)	0,030 (3)	0,019 (3)	-0,005 (3)	0,002 (3)	0,000 (2)
N2	0,025 (3)	0,038 (4)	0,020 (3)	0,000 (3)	0,000 (3)	-0,004 (3)
N7	0,027 (3)	0,017(3)	0,021 (3)	0,002 (3)	0,001 (2)	0,002 (2)
N5	0,029 (3)	0,032 (3)	0,026 (3)	0,001 (3)	-0,001 (3)	0,008 (3)
N4	0,030 (3)	0,024 (3)	0,020 (3)	0,000 (3)	0,004 (3)	-0,002 (2)
N1	0,028 (3)	0,022 (3)	0,026 (3)	0,002 (3)	0,004 (3)	-0,006 (2)
C16	0,022 (3)	0,020 (3)	0,029 (4)	0,003 (3)	-0,001 (3)	-0,001 (3)
C15	0,021 (3)	0,030 (4)	0,016 (3)	0,000 (3)	-0,001 (3)	-0,005 (3)
N6	0,026 (3)	0,030 (3)	0,029 (3)	0,000 (3)	-0,001 (3)	0,002 (2)
C18	0,022 (3)	0,018 (3)	0,017 (3)	-0,001 (3)	0,000 (3)	-0,003 (2)
C012	0,021 (3)	0,027 (4)	0,031 (4)	0,000 (3)	0,002 (3)	-0,009 (3)
C6	0,019 (3)	0,034 (4)	0,021 (3)	0,000 (3)	-0,001 (3)	0,004 (3)
C28	0,022 (3)	0,015 (3)	0,014 (3)	0,001 (3)	0,002 (3)	0,002 (2)
C015	0,022 (3)	0,019 (3)	0,024 (3)	0,000 (3)	0,001 (3)	0,001 (3)
C25	0,019 (3)	0,028 (4)	0,021 (3)	0,002 (3)	-0,001 (3)	-0,002 (3)
C5	0,022 (3)	0,019 (3)	0,021 (3)	0,000 (3)	0,001 (3)	0,005 (3)
C7	0,017 (3)	0,030 (4)	0,019 (3)	0,005 (3)	0,003 (3)	-0,004 (3)
C23	0,021 (3)	0,024 (3)	0,022 (3)	0,003 (3)	0,004 (3)	0,000 (3)
C24	0,014 (3)	0,029 (3)	0,014 (3)	-0,003 (3)	0,002 (3)	0,003 (3)
C14	0,015 (3)	0,037 (4)	0,020 (3)	-0,003 (3)	0,000 (3)	0,002 (3)
C12	0,024 (3)	0,030 (4)	0,030 (4)	0,000 (4)	-0,003 (3)	-0,013 (3)
C01D	0,015 (3)	0,032 (4)	0,018 (3)	-0,001 (3)	-0,001 (3)	0,000 (3)
C22	0,022 (3)	0,025 (4)	0,027 (4)	-0,002 (3)	-0,006 (3)	-0,009 (3)
C01F	0,016 (3)	0,041 (4)	0,023 (3)	0,000 (4)	-0,001 (3)	0,000 (3)
C8	0,025 (3)	0,022 (3)	0,021 (3)	0,001 (3)	0,001 (3)	0,000 (3)
C27	0,018 (3)	0,032 (4)	0,031 (4)	-0,002 (3)	-0,001 (3)	-0,024 (3)
C17	0,017 (3)	0,029 (4)	0,019 (3)	-0,001 (3)	-0,004 (3)	0,002 (3)
C01J	0,020 (3)	0,041 (4)	0,029 (4)	0,004 (4)	0,002 (3)	-0,014 (3)
C13	0,024 (3)	0,041 (4)	0,016 (3)	-0,001 (4)	0,000 (3)	-0,007 (3)
C01L	0,019 (3)	0,056 (5)	0,018 (3)	0,008 (4)	-0,001 (3)	-0,013 (3)
C01M	0,023 (3)	0,027 (4)	0,020 (3)	0,003 (3)	0,000 (3)	-0,004 (3)
C9	0,016 (3)	0,025 (4)	0,034 (4)	0,002 (3)	-0,003 (3)	0,007 (3)
C11	0,025 (4)	0,049 (5)	0,014 (3)	0,007 (4)	0,003 (3)	0,007 (3)
C26	0,021 (4)	0,035 (4)	0,018 (3)	0,000 (3)	0,002 (3)	-0,001 (3)

C3	0,028 (4)	0,039 (5)	0,041 (5)	-0,005 (3)	-0,002 (3)	0,012 (4)
C30	0,023 (3)	0,033 (4)	0,038 (4)	-0,007 (3)	0,002 (3)	-0,006 (3)
C10	0,023 (3)	0,038 (4)	0,029 (4)	0,003 (4)	-0,005 (3)	0,021 (3)
C1	0,030 (4)	0,014 (3)	0,024 (3)	-0,003 (3)	0,000 (3)	0,006 (3)
C20	0,045 (4)	0,036 (5)	0,025 (4)	0,001 (4)	-0,011 (3)	-0,008 (4)
C29	0,020 (3)	0,015 (3)	0,026 (3)	-0,002 (3)	0,002 (3)	-0,004 (3)
C01W	0,023 (3)	0,020 (4)	0,025 (3)	0,009 (3)	0,000 (3)	-0,005 (3)
C32	0,038 (4)	0,025 (4)	0,021 (3)	-0,007 (4)	-0,003 (3)	0,000 (3)
C01Y	0,040 (4)	0,027 (4)	0,025 (4)	-0,010 (3)	0,004 (3)	-0,010 (3)
C31	0,050 (5)	0,027 (4)	0,030 (4)	-0,002 (4)	0,003 (4)	0,013 (3)
C020	0,060 (5)	0,025 (4)	0,034 (4)	0,010 (4)	-0,011 (4)	0,010 (3)
C19	0,029 (4)	0,020 (4)	0,026 (4)	0,000 (3)	-0,001 (3)	0,002 (3)
C022	0,029 (4)	0,026 (4)	0,037 (4)	0,002 (3)	-0,002 (3)	-0,005 (4)
C2	0,050 (5)	0,027 (4)	0,020 (3)	0,002 (4)	0,004 (4)	0,001 (3)
C4	0,048 (5)	0,031 (4)	0,045 (5)	-0,004 (4)	0,005 (4)	-0,012 (3)
C025	0,056 (5)	0,022 (4)	0,042 (4)	-0,009 (4)	0,012 (4)	0,007 (3)
C21	0,042 (4)	0,036 (5)	0,034 (4)	-0,013 (4)	0,002 (4)	-0,006 (4)

Таблица I: Геометрические параметры (Å, $^{\circ}$) для (xx)

Br2—C16	1,906 (6)	C15—C17	1,413 (8)
Br3—C22	1,896 (7)	N6—C015	1,364 (8)
Br1—C9	1,900 (6)	N6—C025	1,460 (8)
Br4—C012	1,899 (7)	C18—C17	1,417 (8)
F15—C26	1,358 (7)	C18—C19	1,525 (8)
F5—C13	1,362 (7)	C012—C01J	1,425 (9)
F8—C022	1,346 (8)	C012—C01M	1,366 (8)
F13—C32	1,351 (7)	C6—C5	1,393 (8)
F12—C32	1,309 (8)	C6—C7	1,430 (8)
F4—C11	1,349 (7)	C6—C8	1,412 (8)
F2—C2	1,332 (8)	C28—C24	1,420 (8)
F00C—C01L	1,354 (7)	C28—C29	1,520 (8)
F6—C022	1,345 (8)	C015—C01D	1,388 (8)
F14—C32	1,349 (7)	C015—C01W	1,536 (8)
F9—C21	1,340 (8)	C25—C24	1,430 (8)
F10—C21	1,344 (8)	C25—C26	1,407 (8)

F1—C2	1,352 (7)	C5—C1	1,526 (8)
F7—C022	1,344 (7)	C7—C11	1,412 (9)
O3—C29	1,418 (7)	C23—C24	1,402 (8)
F3—C2	1,337 (8)	C23—C22	1,372 (8)
O6—C19	1,421 (8)	C14—C17	1,427 (8)
O2—C01W	1,414 (7)	C14—C13	1,400 (9)
O1—C1	1,410 (7)	C12—C13	1,359 (9)
F11—C21	1,346 (8)	C01D—C01F	1,446 (8)
N8—N7	1,355 (6)	C01D—C01M	1,411 (8)
N8—C25	1,330 (8)	C22—C27	1,416 (8)
N3—N4	1,359 (7)	C01F—C01L	1,407 (9)
N3—C14	1,335 (8)	C8—C9	1,356 (8)
N2—N1	1,352 (7)	C27—C26	1,350 (9)
N2—C7	1,326 (8)	C01J—C01L	1,347 (10)
N7—C28	1,369 (7)	C9—C10	1,419 (8)
N7—C31	1,455 (8)	C11—C10	1,346 (10)
N5—N6	1,362 (7)	C3—C1	1,532 (9)
N5—C01F	1,331 (8)	C30—C29	1,536 (8)
N4—C18	1,354 (7)	C1—C2	1,528 (9)
N4—C020	1,457 (8)	C20—C19	1,519 (9)
N1—C5	1,369 (7)	C29—C32	1,537 (9)
N1—C4	1,465 (8)	C01W—C01Y	1,520 (9)
C16—C15	1,383 (8)	C01W—C022	1,517 (8)
C16—C12	1,406 (8)	C19—C21	1,509 (10)
C25—N8—N7	104,0 (5)	C01L—C01J—C012	118,3 (6)
C14—N3—N4	104,1 (5)	F5—C13—C14	118,2 (6)
C7—N2—N1	104,0 (5)	C12—C13—F5	120,0 (6)
N8—N7—C28	114,0 (5)	C12—C13—C14	121,8 (6)
N8—N7—C31	116,1 (5)	F00C—C01L—C01F	118,3 (7)
C28—N7—C31	129,9 (5)	C01J—C01L—F00C	119,8 (6)
C01F—N5—N6	104,3 (5)	C01J—C01L—C01F	121,9 (6)
N3—N4—C020	115,8 (5)	C012—C01M—C01D	117,7 (6)
C18—N4—N3	113,9 (5)	C8—C9—Br1	118,9 (5)
C18—N4—C020	130,2 (5)	C8—C9—C10	123,9 (6)

N2—N1—C5	113,4 (5)	C10—C9—Br1	117,1 (5)
N2—N1—C4	116,0 (5)	F4—C11—C7	117,9 (6)
C5—N1—C4	130,5 (5)	C10—C11—F4	120,4 (6)
C15—C16—Br2	118,7 (5)	C10—C11—C7	121,7 (6)
C15—C16—C12	124,7 (6)	F15—C26—C25	117,9 (6)
C12—C16—Br2	116,7 (5)	C27—C26—F15	120,0 (6)
C16—C15—C17	116,2 (6)	C27—C26—C25	122,1 (6)
N5—N6—C015	113,3 (5)	C11—C10—C9	117,9 (6)
N5—N6—C025	116,4 (5)	O1—C1—C5	108,9 (5)
C015—N6—C025	130,3 (6)	O1—C1—C3	110,6 (5)
N4—C18—C17	105,9 (5)	O1—C1—C2	106,6 (5)
N4—C18—C19	124,2 (5)	C5—C1—C3	111,0 (5)
C17—C18—C19	129,9 (5)	C5—C1—C2	111,7 (5)
C01J—C012—Br4	117,3 (5)	C2—C1—C3	108,0 (6)
C01M—C012—Br4	119,0 (5)	O3—C29—C28	108,5 (5)
C01M—C012—C01J	123,7 (6)	O3—C29—C30	112,1 (5)
C5—C6—C7	103,5 (5)	O3—C29—C32	104,7 (5)
C5—C6—C8	137,2 (6)	C28—C29—C30	110,6 (5)
C8—C6—C7	119,3 (6)	C28—C29—C32	111,1 (5)
N7—C28—C24	105,6 (5)	C30—C29—C32	109,7 (5)
N7—C28—C29	119,2 (5)	O2—C01W—C015	111,6 (5)
C24—C28—C29	135,0 (5)	O2—C01W—C01Y	110,8 (5)
N6—C015—C01D	106,6 (5)	O2—C01W—C022	103,7 (5)
N6—C015—C01W	124,2 (6)	C01Y—C01W—C015	111,9 (5)
C01D—C015—C01W	129,2 (6)	C022—C01W—C015	109,8 (5)
N8—C25—C24	113,3 (5)	C022—C01W—C01Y	108,6 (5)
N8—C25—C26	128,5 (6)	F13—C32—C29	108,9 (5)
C26—C25—C24	118,2 (6)	F12—C32—F13	108,6 (5)
N1—C5—C6	106,2 (5)	F12—C32—F14	108,7 (6)
N1—C5—C1	118,4 (5)	F12—C32—C29	113,4 (5)
C6—C5—C1	135,1 (5)	F14—C32—F13	105,2 (5)
N2—C7—C6	112,8 (6)	F14—C32—C29	111,7 (5)
N2—C7—C11	128,1 (6)	O6—C19—C18	108,6 (5)
C11—C7—C6	119,0 (6)	O6—C19—C20	111,0 (5)
C22—C23—C24	118,0 (6)	O6—C19—C21	106,8 (6)
	110,0 (0)	100 013 021	120,0 (0)

C28—C24—C25	103,1 (5)	C20—C19—C18	112,1 (6)
C23—C24—C28	136,5 (5)	C21—C19—C18	109,7 (6)
C23—C24—C25	120,3 (5)	C21—C19—C20	108,6 (6)
N3—C14—C17	112,4 (6)	F8—C022—C01W	112,6 (6)
N3—C14—C13	128,6 (6)	F6—C022—F8	106,9 (5)
C13—C14—C17	118,9 (6)	F6—C022—F7	107,2 (5)
C13—C12—C16	117,7 (6)	F6—C022—C01W	112,3 (5)
C015—C01D—C01F	103,9 (5)	F7—C022—F8	106,3 (5)
C015—C01D—C01M	136,2 (6)	F7—C022—C01W	111,1 (5)
C01M—C01D—C01F	119,9 (6)	F2—C2—F1	106,7 (6)
C23—C22—Br3	119,6 (5)	F2—C2—F3	109,1 (6)
C23—C22—C27	123,1 (6)	F2—C2—C1	112,3 (6)
C27—C22—Br3	117,3 (5)	F1—C2—C1	109,3 (5)
N5—C01F—C01D	111,9 (5)	F3—C2—F1	106,0 (5)
N5—C01F—C01L	129,6 (6)	F3—C2—C1	113,1 (6)
C01L—C01F—C01D	118,5 (6)	F9—C21—F10	107,2 (6)
C9—C8—C6	118,1 (6)	F9—C21—F11	107,3 (6)
C26—C27—C22	118,2 (5)	F9—C21—C19	113,2 (6)
C15—C17—C18	135,8 (6)	F10—C21—F11	106,8 (6)
C15—C17—C14	120,6 (6)	F10—C21—C19	111,4 (6)
C18—C17—C14	103,6 (5)	F11—C21—C19	110,7 (6)

Формула изобретения

1. Соединение, имеющее Формулу (I) или Формулу (II), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

где

 X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CR^3 ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵, О или S;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 или N;

 R^1 выбран из группы: C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-14-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил;

где ${\bf R}^1$ необязательно замещен 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными ${\bf R}^b$ заместителями;

 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 и R^9 каждый независимо выбирают из группы: H, D, галоген, оксо, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ галогеналкокси, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄алкил, (5-14-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил, CN, NO₂, OR a1 , SR a1 , NHOR a1 , C(O)R a1 , C(O)NR a1 R a1 , C(O)OR a1 , OC(O)NR a1 R a1 , NHR a1 , NHR a1 R a1 , NR a1 C(O)OR a1 , NR a1 C(O)OR a1 , NR a1 C(O)NR a1 R a1 , C(=NR a1)NR a1 R a1 ,

 $NR^{a1}C(=NR^{a1})NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NOH)NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}C(=NCN)NR^{a1}R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2R^{a1}$, $NR^{a1}S(O)_2NR^{a1}R^{a1}$, $S(O)R^{a1}$, $S(O)NR^{a1}R^{a1}$ $S(O)_2R^{a1}$, SF_5 , $P(O)R^{a1}R^{a1}$, $P(O)(OR^{a1})(OR^{a1})$

в котором если R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-14-14) членный гетероарил)- C_{1-4} алкил или (4-14)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 или R^9 необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют ${\bf C}_3\text{-}{\bf C}_7$ спироциклическое кольцо;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7- членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

каждый R^{a1} независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил;

в котором если R^{a1} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^{a1} необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^b заместитель независимо выбирают из группы: D, галоген, оксо, C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10- членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил,

SF₅, P(O)R°R°, P(O)(OR°)(OR°), NHR°, NR°R°, NR°C(O)R°, NR°C(O)OR°, NR°C(O)NR°R°, NR°S(O)R°, NR°S(O)(=NR°)R°, NR°S(O)₂R°, NR°S(O)₂NR°R°, S(O)R°, S(O)NR°R°, S(O)₂R° или S(O)₂NR°R°;

в котором если R^b представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-4} галогеналкил, C_{1-4} галогеналкокси, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-14-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^b необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^d заместителями;

каждый R^c независимо выбирают из группы: H, D, -OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{3-10} циклоалкил- S_{1-4} алкил, S_{3-10} циклоалкил)- S_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- S_{1-4} алкил;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо выбирают из группы: галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, галоген, CN, $NHOR^g$, OR^g , SR^g , $C(O)R^g$, $C(O)NR^gR^g$, $C(O)NR^g$, C(O

в котором если R^f представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} балкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^f необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^n заместителями;

каждый R^n независимо выбирают из группы: C_{1-4} алкил, C_{1-4} галогеналкил, галоген, CN, R^o , $NHOR^o$, OR^o , SR^o , $C(O)R^o$, $C(O)NR^oR^o$, $C(O)OR^o$, $OC(O)R^o$, $OC(O)NR^oR^o$, NHR^o ,

 $NR^{\circ}R^{\circ}$, $NR^{\circ}C(O)R^{\circ}$, $NR^{\circ}C(O)NR^{\circ}R^{\circ}$, $NR^{\circ}C(O)OR^{\circ}$, $C(=NR^{\circ})NR^{\circ}R^{\circ}$, $NR^{\circ}C(=NR^{\circ})NR^{\circ}R^{\circ}$, $NR^{\circ}C(=NCN)NR^{\circ}R^{\circ}$, SF_{5} , $P(O)R^{\circ}R^{\circ}$, $P(O)(OR^{\circ})(OR^{\circ})$, $S(O)R^{\circ}$, $S(O)R^{\circ}R^{\circ}$, $S(O)_{2}R^{\circ}$, $S(O)_{2}R^{\circ}$, $S(O)_{2}R^{\circ}$, $S(O)_{2}NR^{\circ}R^{\circ}$

каждый R^d независимо выбирают из D, оксо, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкила, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкила, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкила и (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкила, C_{1-4}

в котором если R^d представляет собой C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^d необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^e независимо выбирают из группы: H, D, CN, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкил и (4-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил,

в котором если R^e представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^e необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^g заместителями;

каждый R^g независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-6} алкил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил и (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил,

в котором если R^g представляет собой C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-

членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил, то R^g необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^P заместителями;

каждый R^P независимо выбирают из C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{6-10} арила, C_{3-10} циклоалкила, S_{-10} -членного гетероарила, S_{-10} -членный гетероциклоалкила, S_{-10} -членный гетероциклоалкил- S_{1-4} алкила, S_{-10} -членный гетероциклоалкил)- S_{1-4} алкила, галогена, S_{10} -членный гетероциклоалкил)- S_{10} -членный гетероциклоалкил, S_{10} -ч

каждый R^{o} или R^{r} независимо выбирают из группы: H, D, C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{1-4} галогеналкил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил,

в котором если R^o или R^r представляет собой C_{1-4} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{6-10} арил, 5 или 6-членный гетероарил, C_{2-4} алкенил и C_{2-4} алкинил, то R^o или R^r необязательно замещен 1, 2 или 3 независимо выбранными R^q заместителями;

каждый R^q независимо выбирают из группы: D, OH, CN, —COOH, NH2, галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ галогеналкил, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси, C₁₋₄ алкилтио, фенил, 5-6-членный гетероарил, C₃₋₆ циклоалкил, 4-6-членный гетероциклоалкил, —CONHR¹², — NHC(O)R¹², —OC(O)R¹², —C(O)OR¹², —C(O)R¹², —SO₂R¹², —NHSO₂R¹², —SO₂NHR¹² и NR¹²R¹²,

в котором если R^q представляет собой C_{1-6} алкил, фенил, 4-6-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероарил, то R^q необязательно замещен OH, CN, — COOH, NH₂, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членным гетероциклоалкилом; и каждый R^{12} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

2. Соединение по п. 1, в котором соединение имеет

$$P^{-}$$
 Формулу (I) P^{-} или Формулу (II) P^{-} , или представляет

собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где:

 X^1 , X^2 и X^3 каждый независимо представляет собой N или CR^3 ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 B^1 представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 ;

- R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил или 4-10-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;
- R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил, C_{1-6} галогеналкил или 4-14-членный гетероциклоалкил;
- R^3 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, $C_{1\text{-}6}$ алкил, $C_{3\text{-}10}$ циклоалкил, $C_{1\text{-}6}$ балкоксил, $C_{1\text{-}6}$ галогеналкил или 4-14-членный гетероциклоалкил;
- R^4 представляет собой H, D, C₁₋₆ алкил, D, C₁₋₆ алкокси, D, C₃₋₆ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
- R^5 представляет собой $C_{1\text{-}6}$ алкил, D, $C_{1\text{-}6}$ алкил, D, $C_{3\text{-}6}$ циклоалкил или 4-6 -членный гетероциклоалкил;
 - или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^b заместителями;

- R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
- ${
 m R}^7$ представляет собой ${
 m C}_{1\text{--}6}$ алкил, ${
 m C}_{1\text{--}6}$ алкокси, ${
 m C}_{3\text{--}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
 - или ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют ${\bf C}_{4-7}$ спироциклическое кольцо;
- R^8 представляет собой $C_{1\text{--}6}$ алкил, $C_{1\text{--}6}$ алкокси, $C_{3\text{--}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил; и
- R^9 представляет собой $C_{1\text{--}6}$ алкил, $C_{1\text{--}6}$ алкокси, $C_{3\text{--}6}$ циклоалкил или 4-6-членный гетероциклоалкил;
 - или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

 R^b представляет собой C_{1-4} алкил, 5-10-членный гетероарил, 4-14-членный гетероциклоалкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^$

каждый R^c независимо представляет собой H, OH, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{-}6}$ алкил.

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение имеет:

$$N=A^1$$
 $N-A^2$ $N-A$

представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват,

где:

 X^{1} , X^{2} и X^{3} каждый независимо представляет собой N или CR^{3} ;

А¹ представляет собой N или C-R⁴;

 ${\bf B}^1$ представляет собой C-R⁶R⁷, N-R⁵;

 A^2 представляет собой N-R⁸, S или O;

 B^2 представляет собой C- R^9 ;

 R_1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями;

 R^2 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

 R^3 представляет собой H, D, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил;

R⁴ представляет собой H, D, C₁-6алкил или C₁-6алкокси;

 R^5 представляет собой $C_{1\text{--}6}$ алкил или $C_{1\text{--}6}$ алкокси;

или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

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

 ${\bf R}^7$ представляет собой ${\bf C}_{1\text{-}6}$ алкил;

или \mathbb{R}^6 и \mathbb{R}^7 вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют С₄₋₇ спироциклическое кольцо;

 R^8 представляет собой C_{1-6} алкил; и

 R^9 представляет собой C_{1-6} алкил;

или R^8 и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-, 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителей;

 R^b представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)R^c$, $NR^cS(O)R^c$, NR^c ,

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил;

в котором если R^c представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил, то R^c необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN, C_{1-4} алкил или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, в котором соединение имеет

представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где указанные переменные соответствуют определенным в п. 1.

- 5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором указанное соединение имеет Формулу (III), и при этом
 - (i) X^1 представляет собой $N,\,X^2$ представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 ;
 - (ii) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^3 ;
 - (ііі) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой N;

- (iv) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 ;
- (v) X^1 представляет собой N, X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 ;
- (vi) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой N и X^3 представляет собой CR^3 ;
- (vii) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой N; или
- (vii) X^1 представляет собой CR^3 , X^2 представляет собой CR^3 и X^3 представляет собой CR^3 .
- 6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором каждый R^3 независимо представляет собой H, OH, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил, предпочтительно Cl или F.
- 7 Соединение по п. 1, в котором соединение имеет

Формулу (VII)
$$R^{2}$$
 R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{3} R^{4} R^{2} R^{2} R^{2} R^{3} R^{4} R^{4} R^{4} R^{2} R^{3} R^{4} R^{2} R^{4} R^{2} R^{4} R^{2} R^{4} R^{4}

представляет собой их фармацевтически приемлемую соль или сольват, в котором указанные переменные соответствуют определенным в п. 1.

- 8. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H, OH, галоген, CN, C₁₋₆ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₁₋₆ алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^3 представляет собой H или галоген, предпочтительно Cl или F.
- 10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^2 представляет собой H, OH, галоген, CN, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, C_{1-6} алкоксил или 4-14-членный гетероциклоалкил.
- 11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^2 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, отличающееся тем, что R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 независимо выбранными R^b заместителями, где:

каждый R^b независимо представляет собой C_{1-4} алкил, $NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$, $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$, $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$, $NR^cC(O)R^c$, NR^c ,

каждый R^c независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями;

каждый R^f независимо представляет собой галоген, CN или OR^g ; и каждый R^g независимо представляет собой H или $C_{1\text{-}6}$ алкил.

- 13. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{5-6} циклоалкил циклопентанил или циклогексанил, каждый из которых необязательно замещен 1 R^b заместителем.
- 14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, отличающееся тем, что
$$R^1$$
 представляет собой R^b , R^b ,

- 15. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R^1 представляет собой $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$.
- 16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^c в $NR^cC(O)R^c$, $NR^cC(O)NR^cR^c$ или $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{3-10} циклоалкил, 4-10-членный гетероциклоалкил или (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил; необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными R^f заместителями.
- 17. Соединение по пп. 16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором \mathbf{R}^{f} заместители независимо представляют собой галоген, CN или \mathbf{OR}^{g} .

- 18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^g независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил.
- 19. Соединение по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 R^b заместитель на R¹ представляет собой ацетамидо (-NHC(O)CH₃), 3-гидроксибутанамидо (-NHC(O)CH₂CH(OH)CH₃), пропионамидо (-NHC(O)CH₂CH₃), 2-метоксиацетамидо (-NHC(O)CH₂OCH₃), 2-цианоацетамидо (-

ил)ацетамидо, , метилсульфонамидо (-NSO₂CH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHCH₃), 3-метилуреидо (-NC(O)NHOCH₃), 3,3-диметилуреидо (-NC(O)N(CH₃)₂), или 3-этилуреидо (-NC(O)NHCH)₂CH₃), морфолин-4-карбоксамидо, т.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где указанное соединение представляет собой соединение Формулы (VI), Формулы (VII) или Формулы (XI):

- 21. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой C- R^4 .
- 22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf B}^1$ представляет собой N-R⁵.
- 23. Соединение по п. 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват имеет Формулу (XIX-а)

где

 ${\bf R}^2$ представляет собой Me или OMe;

R³ представляет собой H, D или F;

R⁴ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

 R^5 представляет собой изопропил, -CF₃(CH)CH₃, -C₃₋₆ циклоалкил или -CH₂-(C₃₋₆ циклоалкил);

 R^b представляет собой NHCOR 13 или CN; и

 R^{13} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил.

- 24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${
 m R}^4$ представляет собой H или ${
 m C}_{1\text{-}6}$ алкил.
- 25. Соединение по любому из пп. 24-25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^5 представляет собой C_{1-6} алкил, предпочтительно $CH(CH_3)_2$.
- 26. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное

гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами R^b заместителями.

- 27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^4 и \mathbb{R}^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 \mathbb{R}^b заместителями.
- 28. Соединение по п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 R^b заместителя представляют собой C_{1-4} алкил, предпочтительно CH_3 .
- 29. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XXI-е)

где R^{13} представляет собой H или необязательно замещенный C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкил, C_{3-10} циклоалкил- C_{1-4} алкил, (5-10)-членный гетероарил)- C_{1-4} алкил- или (4-10)-членный гетероциклоалкил)- C_{1-4} алкил.

30. Соединение по п. 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват имеет формулу

31. Соединение по п. 20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором B^1 представляет собой C- R^6R^7 .

- 32. Соединение по п. 31 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^6$ представляет собой ${\bf C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно ${\bf CH}_3$; и ${\bf R}^7$ представляет собой ${\bf C}_{1\text{-}6}$ алкил, предпочтительно ${\bf CH}_3$.
- 33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf R}^6$ и ${\bf R}^7$ вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, образуют ${\bf C}_4$ ${\bf C}_7$ спироциклическое кольцо.
- 34. Соединение по п. 33 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором C₄-C₇ спироциклическое кольцо представляет собой спироциклопентановое кольцо.
- 35. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором указанное соединение представляет собой соединение Формулы (VIII), Формулы (IX), Формулы (X) или Формулы (XII):

- 36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой N- R^8 .
- 37. Соединение по п. 36 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где ${\bf B}^2$ представляет собой ${\bf C}$ - ${\bf R}^9$.
- 38. Соединение по любому из пп. 36-37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором R^8 представляет собой $C_{1\text{--}6}$ алкил, предпочтительно CH_3 .

39. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^9 представляет собой C_{1-6} галогеналкил или C_{1-6} алкокси, каждый из которых необязательно замещен R^b , и R^b представляет собой C_{1-4} галогеналкил, предпочтительно CF_3 или OH.

$$R^3$$
 R^{10}
 R^{11}
 R^2
 R^2
 R^3
 R^4
 R^5

40. Соединение по п. 1, в котором соединение или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват имеет Формулу (XXIII-a)

где:

 R^2 представляет собой H, D, галоген или Me;

R³ представляет собой H, D или F;

 R^{10} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил;

 R^{11} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил;

R^b представляет собой NHCOR¹⁴; и

 R^{14} представляет собой H, -CH₂CN или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил.

41. Соединение по п. 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват имеет Формулу (XXIII-е)

где:

или

 R^{11} представляет собой H, D, Me или C_{1-3} галогеналкил; и

 R^{14} представляет собой H, -CH₂CN или необязательно замещенный C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкинил, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкил, C₃₋₁₀ циклоалкил-C₁₋₄ алкил, (5-10-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- или (4-10-членный гетероциклоалкил)-C₁₋₄ алкил.

42. Соединение по п. 1, в котором соединение или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват имеет формулу

43. Соединение по любому из пп. 35-37 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^8 и \mathbb{R}^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1, 2, 3, 4 или 5 независимо выбранными группами \mathbb{R}^b заместителей.

- 44. Соединение по п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где \mathbb{R}^8 и \mathbb{R}^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное 1 или 2 \mathbb{R}^b заместителями.
- 45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, в котором 1 или 2 \mathbb{R}^b заместителей представляют собой $\mathbb{C}_{1\text{-}4}$ алкил, предпочтительно $\mathbb{C}\mathrm{H}_3$.
- 46. Соединение по п. 1, в котором указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:
 - (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;
 - (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-[(1-гидроксициклопропанкарбонил)амино]-циклогексанкарбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-(тиазол-4-ил)ацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидо-циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]-3-(метансульфонамидо)циклогексанкарбоксамида;
 - N-[(1R,3S)-3-[[5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-индазол-5-ил)-2-пиридил]карбамоил]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида;
 - N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)-циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3- (3,3-диметилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
 - (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3- (3-этилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;

```
(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-метоксиуреидо)циклогексан-1-карбоксамида; (1S,3R)-3-ацетамидо-N-[5-хлор-4- (5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидропирроло[1,2-а]бензимидазол-7-ил)-2-пиридил]циклогексанкарбоксамида;
```

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида; (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d] пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксибутанамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклопентан- 1-карбоксамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида; (1S,3R)-N-(5-хлор-4-5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)пиридин-2-ил)-3-метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида; (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5-фтор-1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-а]имидазол-7-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклопентан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7'-фтор-2'-метилспиро[циклопентан-1,3'-индол]-5'-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропилбензо[c]изотиазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1-метил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид(1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-пропионамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-изобутирамидоциклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида; метил ((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(метилсульфонамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-1-метилазетидин-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-((1r,3R)-3-гидроксициклобутан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-(оксетан-3-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(1-циклопропил-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-4-(1-(циклопропилметил)-4-фтор-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (S)-N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксамида; (1S,3R)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(3-метилуреидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил) морфолин-4-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-4-метилпиперазин-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-[4-(7-фтор-3-изопропилбензимидазол-5-ил)-5-метил-2-пиридил]-3-[(метилсульфонидоил)амино]циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-N1-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-N3-метилциклогексан-1,3-дикарбоксамида;
- 3-циано-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(3,3-диметилуреидо)-N-(4-(4-фтор-1-(1,1,1-трифторпропан-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(1,1-диметил-2,3-дигидро-1H-пирроло[1,2-b]индазол-8-ил)пиридин-2-ил) циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(1-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-циклопропил-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-2-метил-2H-пиразоло[4,3-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-фторциклопропан-1-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-2-метоксиникотинамид;

N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-6-метилникотинамид;

(1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-метоксиацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил)-2-метоксиникотинамида;

(1S,3R)-N-(5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил) пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;

(1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил) карбамоил) циклогексил) морфолин-4-карбоксамида;

(1S,3R)-3-(3-этилуреидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-((4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил) карбамоил)циклогексил)азетидин-1-карбоксамида;

метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;

тетрагидро-2H-пиран-4-ил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;

(1-метил-1H-пиразол-3-ил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;

(2,2-дифторциклопропил)метил ((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-
- гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (P1);
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (Р2);
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(7-фтор-2-метил-3-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(3-(1,1-дифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-5-метоксипиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)бицикло[1.1.1]пентан-1-карбоксамида;
- (1S, 3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(3-изопропил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(9-фтор-4,4-диметил-3,4-дигидро-1H-бензо[4,5]имидазо[2,1-
- с][1,4]оксазин-7-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-(2-цианоацетамидо)-N-(4-(7-фтор-3-изопропил-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-фтор-1-изопропил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида; и их фармацевтически приемлемых солей.

- 47. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и необязательно фармацевтически приемлемый эксципиент.
- 48. Фармацевтическая композиция по п. 47, в которой указанная фармацевтическая композиция содержит энантиомерный избыток по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99% одного энантиомера соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.
- 49. Способ ингибирования фермента CDK, включающий: приведение в контакт фермента CDK с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по любому из пп. 47-48.
- 50. Способ по п. 49, в котором указанный фермент СDK представляет собой CDK9.
- 51. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с аберрантной активностью СDК у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции по любому из пп. 47-48.
- 52. Способ по п. 51, в котором заболевание или расстройство, связанное с аберрантной активностью CDK, представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.
- 53. Способ лечения рака у субъекта или нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-46 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по любому из пп. 47-48.
- 54. Способ по п. 53, в котором рак представляет собой рак толстой кишки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак яичников, рак предстательной железы, хронический лимфоидный лейкоз, лимфому, миелому, острый миелоидный лейкоз или рак поджелудочной железы.