

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202291596 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.10.11(22) Дата подачи заявки
2020.11.25

(51) Int. Cl. C07D 239/48 (2006.01)
C07D 251/18 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ АКТИВНОСТИ БЕТА-
ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ

(31) 19383037.9

(32) 2019.11.25

(33) EP

(86) PCT/IB2020/061158

(87) WO 2021/105908 2021.06.03

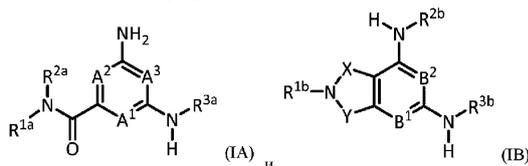
(71) Заявитель:
ГЕЙН ТЕРАПЬЮТИКС СА (CH)

(72) Изобретатель:

Гарсия Кольасо Ана Мария, Куберо
Хорда Элена (ES), Беллотто Маноло
(CH), Фернандес Иглесиас Энрике
(ES)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формул (IA) и (IB)



и их солям и сольватам, где R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , A^1 , A^2 , A^3 , R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , B^1 и B^2 имеют значения, указанные в описании, а также к способам их получения, фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению для лечения и/или профилактики, например, лизосомных болезней накопления, таких как болезнь Гоше, и α -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона.

A1

202291596

202291596

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-574549EA/019

ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ СОСТОЯНИЯХ, СВЯЗАННЫХ С ИЗМЕНЕНИЕМ АКТИВНОСТИ БЕТА- ГЛЮКОЦЕРЕБРОЗИДАЗЫ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно Европейской патентной заявке No. EP19383037.9, поданной 25 ноября 2019 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к гетероарильным соединениям, и особенно пиридинильным, пиримидинильным и триазинильным соединениям, новым способам их получения и к применению гетероарильных соединений для лечения и/или профилактики состояний, связанных с изменением активности β -глюкоцереб्रोзидазы у пациента, например, при лизосомных болезнях накопления и α -синуклеинопатиях. Настоящее изобретение также относится к применению гетероарильных соединений, описанных в настоящем документе, для лечения и/или профилактики заболеваний у пациента, таких как, например, болезнь Гоше, болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви, болезнь диффузных телец Леви, множественная системная атрофия (MSA), эпилепсия, биполярное расстройство, шизофрения, тревожное расстройство, большая депрессия, поликистоз почек, диабет 2 типа, открытоугольная глаукома, рассеянный склероз (РС), множественная миелома, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз (БАС), кортикобазальная дегенерация, лобно-височная деменция, GBA1-болезнь Паркинсона, нейронопатическая болезнь Гоше, нейроаксональная дистрофия, нейродегенеративные заболевания с паркинсонизмом, прогрессирующий надъядерный паралич, чистая вегетативная недостаточность, спорадическая болезнь Крейтцфельда-Якоба и нормальное старение.

Предшествующий уровень техники

Болезнь Гоше, предположительно возникающая из-за дефицита фермента β -глюкоцереб्रोзидазы, является очень редкой лизосомной болезнью накопления. Известно, что состояние, связанное с β -глюкоцереб्रोзидазой, вызывается дефицитом фермента β -глюкоцереб्रोзидазы из-за мутаций в гене.

β -Глюкоцереб्रोзидаза отщепляет β -глюкоцеребброзиды от различных субстратов, и дефицит ее активности вызывает накопление субстратов (т.е. ганглиозидов и олигосахаридов, несущих концевой β -связанный глюкоцеребброзид) у пациентов, страдающих состояниями, связанными с активностью β -глюкоцеребброзидазы, такими как болезнь Гоше. Beutler et al. (Mol Med. 1(1):82-92 (1994)) сообщили, что дефицит глюкоцеребброзидазы приводит к накоплению нерастворимых глюкоцеребброзидов в тканях, что приводит к клиническим проявлениям болезни Гоше.

При многих лизосомных заболеваниях, таких как болезнь Гоше, мутантные

ферменты часто сохраняют каталитическую активность, но неправильно сворачиваются в эндоплазматическом ретикулуме («ER»). Это запускает накопление в ER мутантного белка, который в конечном итоге помечается для протеасомной деградации убиквитинированием, избегая транспорта фермента в лизосому. См., например, Patniak et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012).

Болезнь Гоше (или Гоше) представляет собой гетерогенное заболевание, имеющее три подтипа. Большинство пациентов, не имеющих неврологических проявлений заболевания, относятся к типу I. При типе I клинические проявления включают увеличение селезенки и печени, дефицит тромбоцитов, анемию и заболевания костей. Типы II и III представляют собой нейронопатические формы, классифицируемые по степени тяжести и времени начала неврологического заболевания. Тип II является наиболее тяжелым с симптомами во время или близко к рождению. Средняя продолжительность жизни пациентов с типом II составляет 9 месяцев. Тип III имеет более позднее начало. См., например, Patniak et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012). У пациентов с болезнью Гоше отмечаются гематологические проявления, такие как анемия и тромбоцитопения, а также гепатоспленомегалия, деформации скелета, и в некоторых случаях неврологические нарушения. См., например, Boyd et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 56 (7):2705-2725 (2013).

Ферментозаместительная терапия («ERT») и субстрат-редуцирующая терапия («SRT») являются двумя современными методами лечения болезни Гоше I типа. ERT включает длительное лечение путем введения пациентам рекомбинантного фермента (имиглуцеразы). Хотя ERT может быть эффективной для уменьшения и устранения клинических симптомов заболевания, она очень дорогостоящая. SRT обычно показана для лечения взрослых пациентов с болезнью Гоше I типа легкой и средней степени тяжести, для которых ERT не является терапевтическим вариантом. Назначаемый препарат, иминосхарный миглустат, ингибирует глюкозилцерамидсинтазу, снижая продукцию глюкоцереброзидов в лизосомах. Хотя SRT может быть эффективна для некоторых пациентов, она связана с побочными эффектами, включая потерю массы, диарею, тремор и повреждение периферического нерва. Ни ERT, ни SRT не эффективны против нейронопатических типов II и III болезни Гоше. См., например, Patniak et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012).

Мутации в гене, кодирующем глюкоцереброзидазу, также являются фактором риска α -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона и болезнь диффузных телец Леви. Болезнь Паркинсона представляет собой дегенеративное заболевание центральной нервной системы, связанное с гибелью дофаминсодержащих клеток в области среднего мозга. Болезнь диффузных телец Леви представляет собой деменцию, которую иногда путают с болезнью Альцгеймера.

Небольшие молекулы, способные аллостерически или конкурентно связываться с мутировавшим ферментом β -глюкоцереброзидазой, тем самым стабилизируя фермент против деградации (шапероны), составляют важную терапевтическую мишень при

состояниях, связанных с изменением активности β -глюкоцереброзидазы. Связывая и стабилизируя мутантные белки, эти химические шапероны облегчают укладку белков и в конечном итоге увеличивают их транспорт в лизосомы. Улучшенный перенос мутантного белка из ER в лизосому приводит к уменьшению размера лизосомы и коррекции накопления. Эти шапероны могут также повышать устойчивость мутантных ферментов к деградации в лизосомах. См., например, Patniak et al., *Journal of Medicinal Chemistry* 55(12):5734-5748 (2012).

Неожиданно было обнаружено, что соединения формул (IA) и (IB) способны связываться с β -глюкоцереброзидазой, тем самым стабилизируя фермент против денатурации.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение связано с открытием того, что гетероарильные соединения, представленные формулами (IA) и (IB), способны связываться с β -глюкоцереброзидазой (мутированной или нет) и, таким образом, могут быть использованы для лечения или профилактики, например, лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Гоше, или α -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, или других состояний, связанных с изменением активности β -глюкоцереброзидазы.

В одном аспекте настоящее изобретение предоставляет соединения, представленные нижеприведенными формулами (IA) и (IB), а также их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, вместе именуемым в настоящем документе «соединения по изобретению» (каждое отдельно именуется далее как «соединение по изобретению»).

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Гоше, у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения или профилактики α -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, у пациента, нуждающегося в этом, путем введения эффективного количества соединения по изобретению.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной

дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

В другом аспекте способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии. В другом аспекте фермент представляет собой β -глюкоцереброзидазу или ее аналог. В другом аспекте фермент представляет собой имиглуцеразу. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксиноджиримицина (NN-DNJ), амброксола и миглустата. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксиноджиримицина (NN-DNJ) и амброксола. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон представляет собой миглустат.

В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество субстрат-редуцирующего агента для субстрат-редуцирующей терапии. В другом аспекте субстрат-редуцирующий агент представляет собой миглустат.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Гоше.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении α -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы,

болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба и нормального старения.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет применение соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения в лечении или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе.

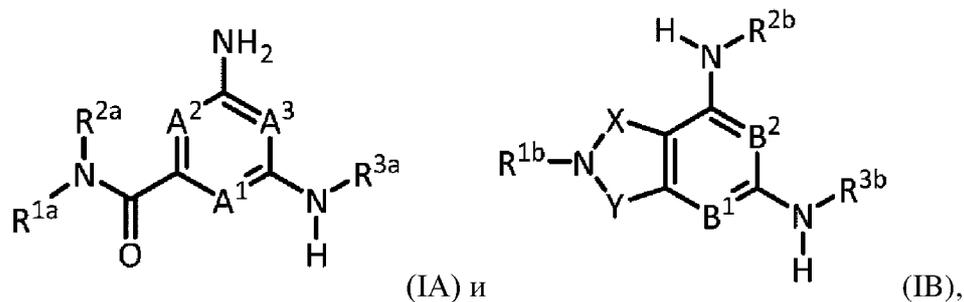
Другие аспекты и преимущества изобретения будут очевидны из следующего подробного описания изобретения. Варианты осуществления и преимущества изобретения будут реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, подробно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

Следует понимать, что как вышеизложенное краткое описание, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают изобретение, которое заявлено формулой изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

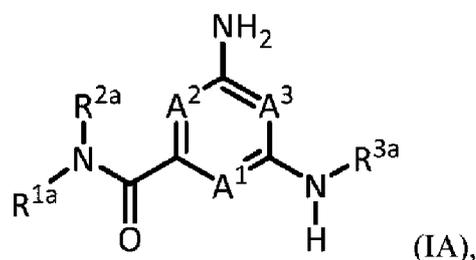
Один аспект настоящего изобретения основан на применении соединений по изобретению для связывания с β -глюкоцереброзидазой. Принимая во внимание это свойство, ожидается, что соединения по изобретению будут полезны для лечения или профилактики, например, болезни Гоше и других заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе.

Соединения по изобретению, используемые в этом аспекте изобретения, представляют собой соединения формулы (IA) и формулы (IB):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , B^1 , B^2 , R^{1b} , R^{2b} и R^{3b} имеют значения, указанные ниже.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где

указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S, или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$

$_4$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арила); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или -(5-10-членный)- C_{2-9} гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

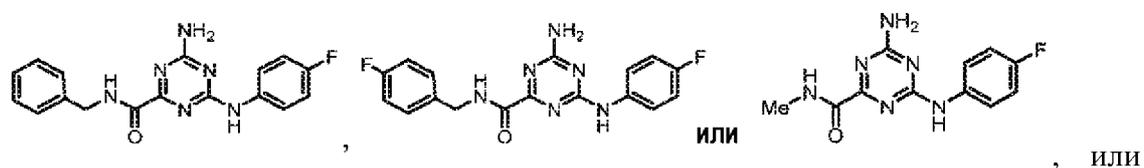
R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного

1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{b^a}$ и $-N(R^{b^a})_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероцикла.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где один из A^1 , A^2 и A^3 представляет собой N.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где два из A^1 , A^2 и A^3 представляют собой N.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^1 , A^2 и A^3 представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления этого аспекта соединение формулы (IA) не является



его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли, где не более двух из A^1 , A^2 и A^3 представляют собой N.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^1 представляет собой N и A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CH и $C(R^{4a})$. В другом варианте осуществления A^2 и A^3 оба представляют собой CH.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^2 представляет собой N и A^1 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CH и $C(R^{4a})$. В другом варианте осуществления A^1 и A^3 оба представляют собой CH.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^3 представляет собой N и A^1 и A^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CH и $C(R^{4a})$. В другом варианте осуществления A^1 и A^2 оба представляют собой CH.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^1 и A^2 оба представляют собой N и A^3 представляет собой CH или $C(R^{4a})$. В другом варианте осуществления A^3 представляет собой CH.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^1 и A^3 оба представляют собой N и A^2 представляет собой CH или $C(R^{4a})$. В другом варианте

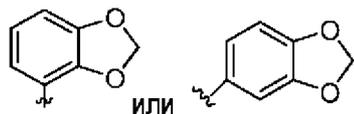
осуществления A^2 представляет собой СН.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA), и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где A^2 и A^3 оба представляют собой N и A^1 представляет собой СН или $C(R^{4a})$. В другом варианте осуществления A^1 представляет собой СН. В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенный $-C_{6-10}$ арил, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероцикла. В другом варианте осуществления R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN , $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил и предпочтительно незамещенный фенил. В другом аспекте R^{3a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил и предпочтительно фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, метокси, этокси, метилтио, этилтио, диметиламино, диэтиламино, метиламино, этиламино, галометила (например, фторметила), ди(гало)метила (например, дифторметила), три(гало)метила (например, трифторметила), цианометила, метоксиметила, метоксиэтила, диметиламинометила, диметиламиноэтила, метиламинометила и метиламиноэтила. В другом аспекте R^{3a} представляет собой фенил, замещенный галогеном, гидроксид, $-CN$, метилом, этилом, метокси или этокси. В другом аспекте заместитель присоединен в мета-положении фенильной группы. В другом аспекте заместитель присоединен в орто-положении фенильной группы. В другом аспекте заместитель присоединен в пара-положении фенильной группы.

В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3a} представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, гидроксид, метила, метокси и $-CN$. В некоторых аспектах, R^{3a} представляет собой фенил, замещенный F или гидроксид в орто- или мета-

положении фенильной группы. В некоторых аспектах, R^{3a} представляет собой фенил, замещенный F или гидроксигруппой в орто-положении фенильной группы. В некоторых аспектах, R^{3a} представляет собой фенил, замещенный F или гидроксигруппой в мета-положении фенильной группы.

В некоторых аспектах соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом. В некоторых аспектах, R^{3a} представляет собой незамещенный фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом. В некоторых аспектах 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и остальные атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых аспектах, конденсированное гетероциклическое кольцо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома кислорода. В некоторых аспектах конденсированное гетероциклическое кольцо представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома кислорода. В некоторых аспектах R^{3a} представляет собой



В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3a} представляет собой $-(5- \text{ или } 10\text{-членный})-C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарил и $-(5-10\text{-членного})-C_{2,9}$ гетероциклила. В другом аспекте R^{3a} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3a} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$ гетероарил. В другом аспекте R^{3a} представляет собой $-(5-10\text{-членный})-C_{1-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$

и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил). В некоторых аспектах $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$ гетероарил представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В другом аспекте R^{3a} представляет собой $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила. В другом аспекте R^{3a} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3a} представляет собой C_{4-6} циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3a} представляет собой циклогексил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил).

В другом аспекте R^{3a} представляет собой $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила.

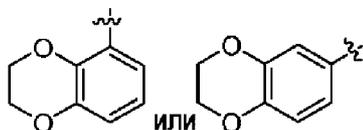
В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2a} представляет собой H и R^{1a} имеет значение, как определено выше.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2a} представляет собой $-\text{C}_{1-4}$ алкил и R^{1a} имеет значение, как определено выше. В другом аспекте R^{2a} представляет собой метил или этил. В другом аспекте R^{2a} представляет собой метил.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения

формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{1a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил или $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где Rb^a имеет значение, как определено выше, и где указанный арил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный C_{6-10} арил или C_{6-10} арил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где Rb^a имеет значение, как определено выше; и где указанный арил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом. В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил. В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный фенил. В другом аспекте R^{1a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В некоторых аспектах, R^{1a} представляет собой незамещенный C_{6-10} арил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом. В некоторых аспектах 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S и O, и остальные атомы представляют собой атомы углерода. В некоторых аспектах конденсированное гетероциклическое кольцо представляет собой 5-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома кислорода. В некоторых аспектах конденсированное гетероциклическое кольцо представляет собой 6-членное кольцо, содержащее 1 или 2 атома кислорода. В некоторых аспектах R^{1a} представляет собой



В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил или $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероцикла, где Rb^a имеет значение, как определено выше; и где указанный арил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом. В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил или $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил. В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный бензил или фенетил. В другом аспекте R^{1a} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN , $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{1a} представляет собой $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероцикла, где Rb^a имеет значение, как определено выше; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом. В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенный $-C_{3-10}$ циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом. В другом аспекте R^{1a} представляет собой $-C_{4-7}$ циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом.

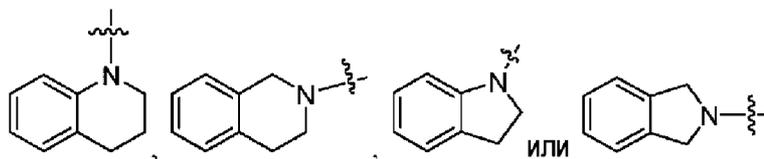
В другом аспекте R^{1a} представляет собой незамещенное пентильное или гексильное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Rb^a представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил.

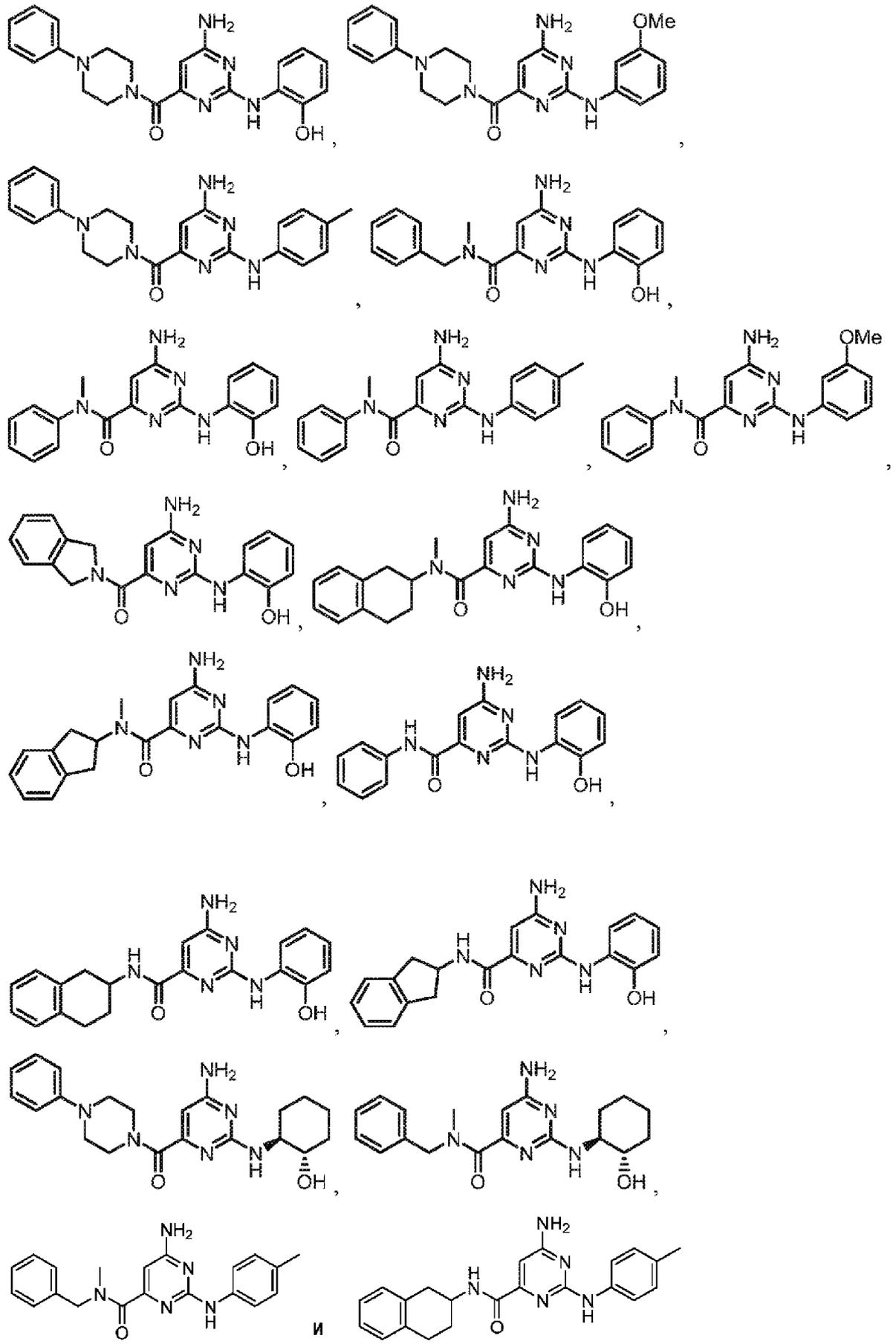
В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{1a} и R^{2a} вместе с

атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S, или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом. В другом аспекте R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота образуют пиперазинильное кольцо, необязательно замещенное по атому азота $-C_{1-4}$ алкилом (таким как метил или этил), $-C_{6-10}$ арилом (таким как фенил), необязательно замещенным C_{1-4} алкилом или $-O(C_{1-4}$ алкил) или $-C(=O)O(C_{1-4}$ алкил).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IA) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно конденсированное с фенильным кольцом. В другом аспекте R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, конденсированное с фенильным кольцом. В некоторых аспектах R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют



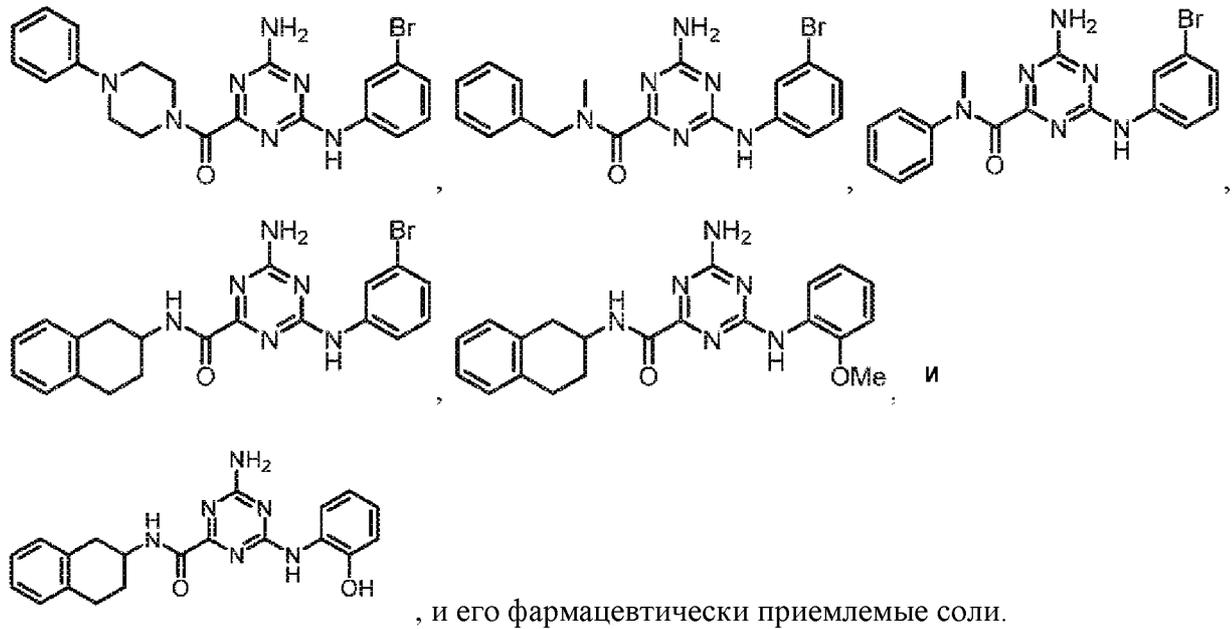
В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению формулы (IA), выбранное из группы, состоящей из



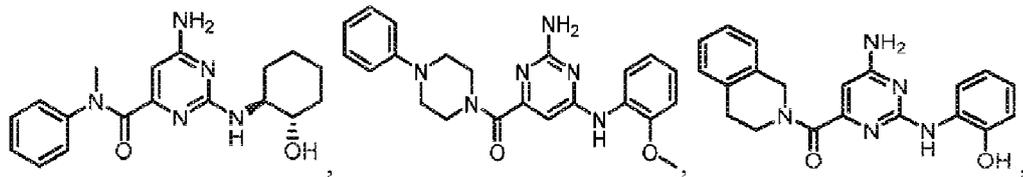
фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

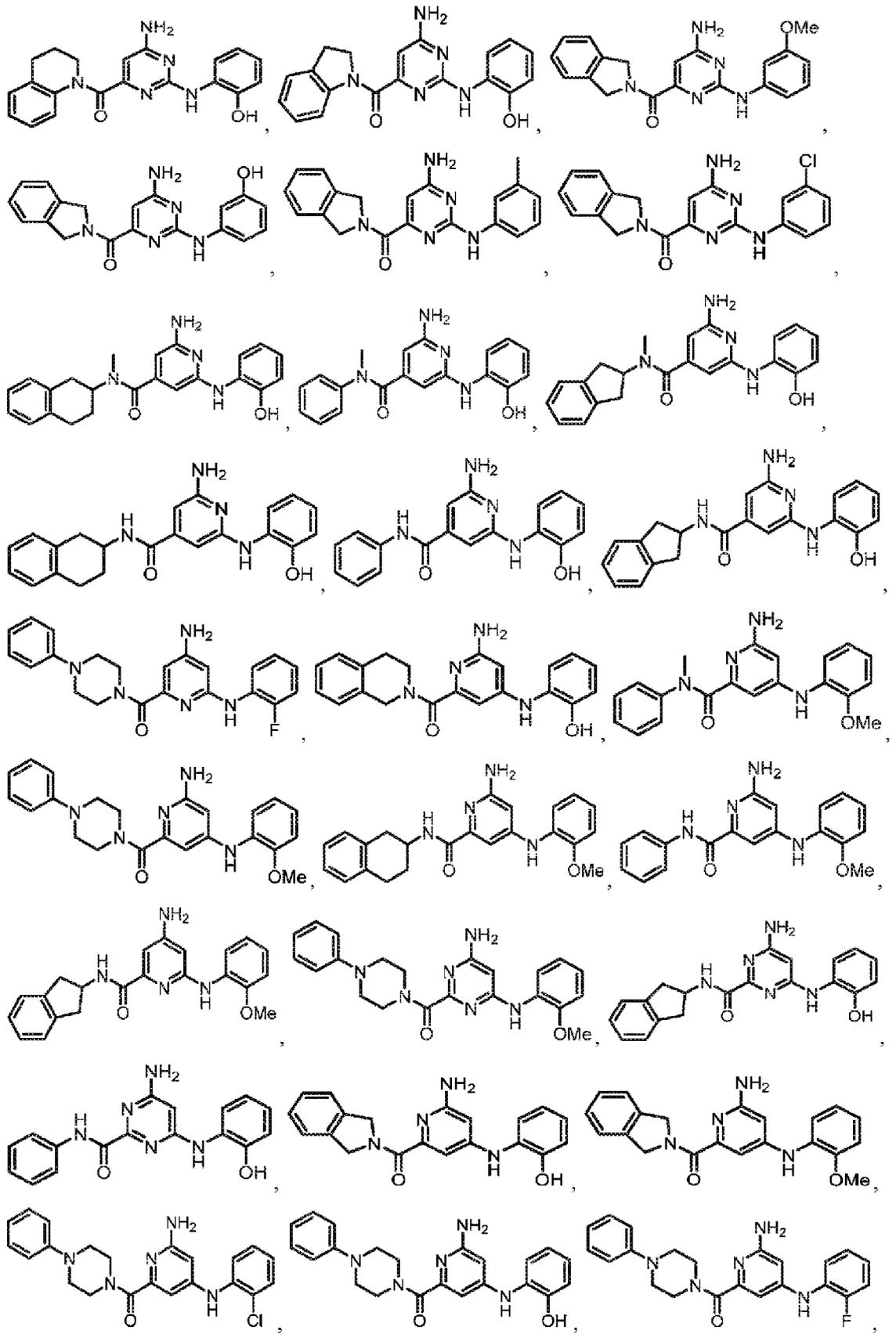
и его

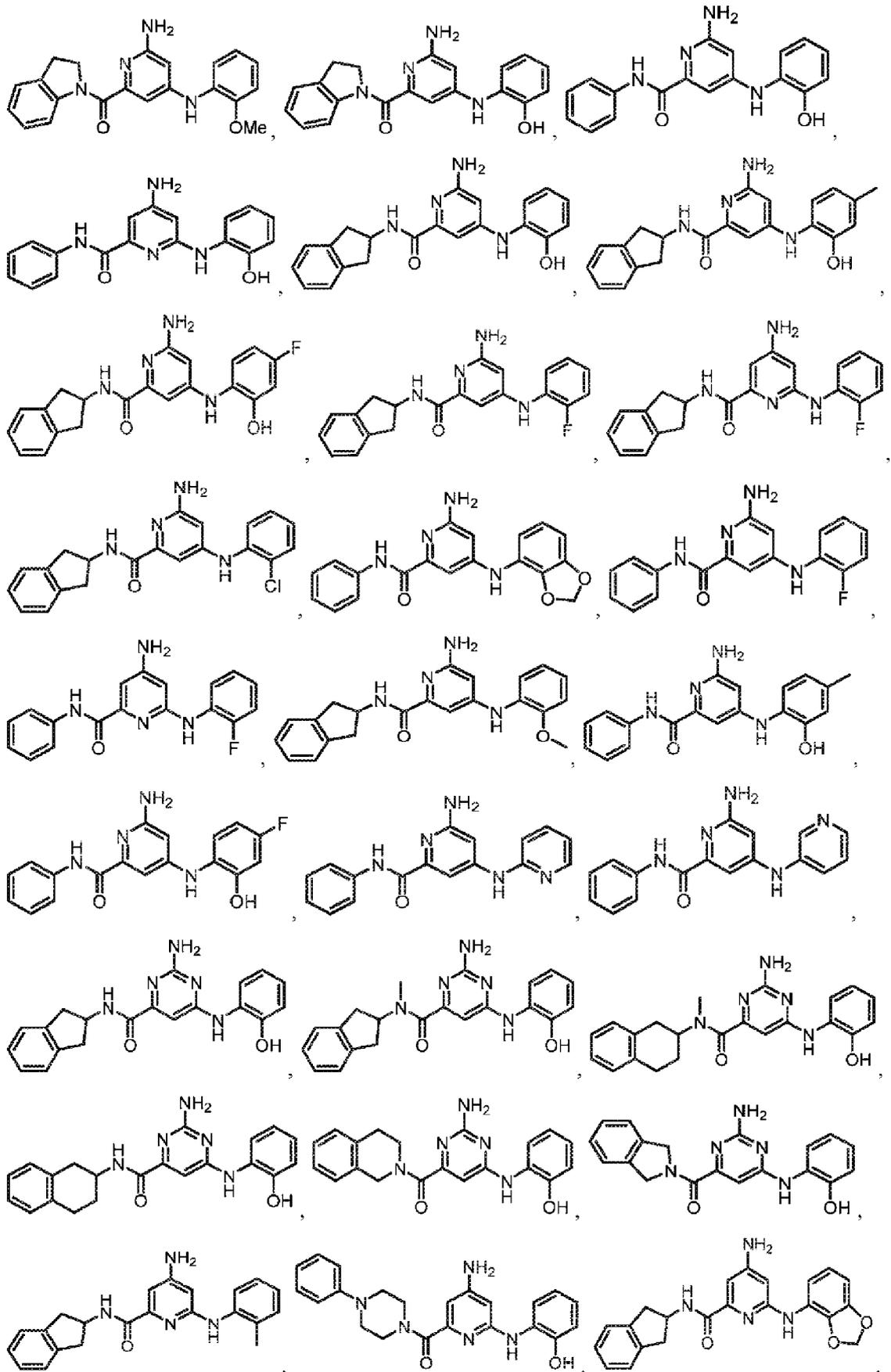
В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению формулы (IA), выбранное из группы, состоящей из

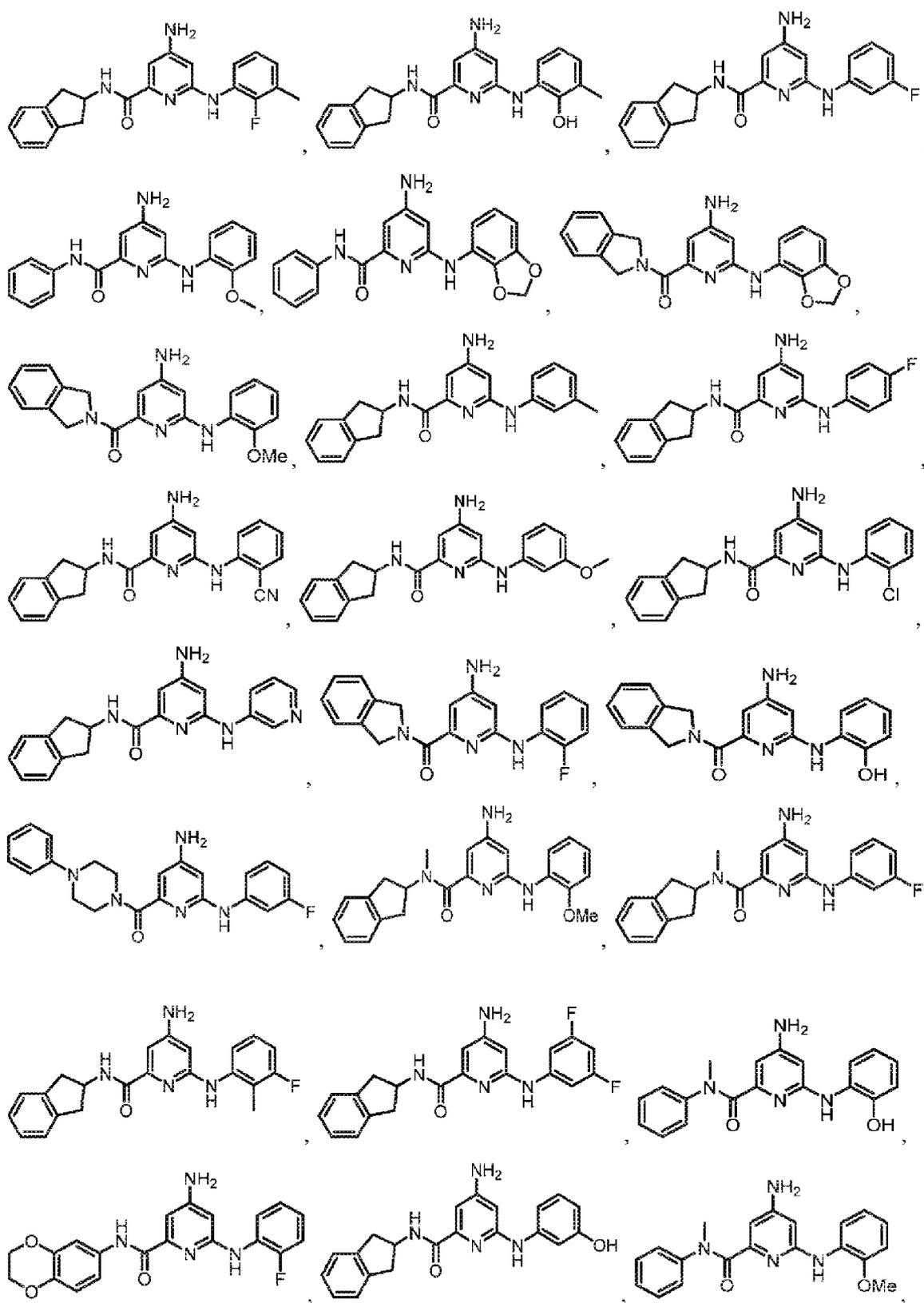


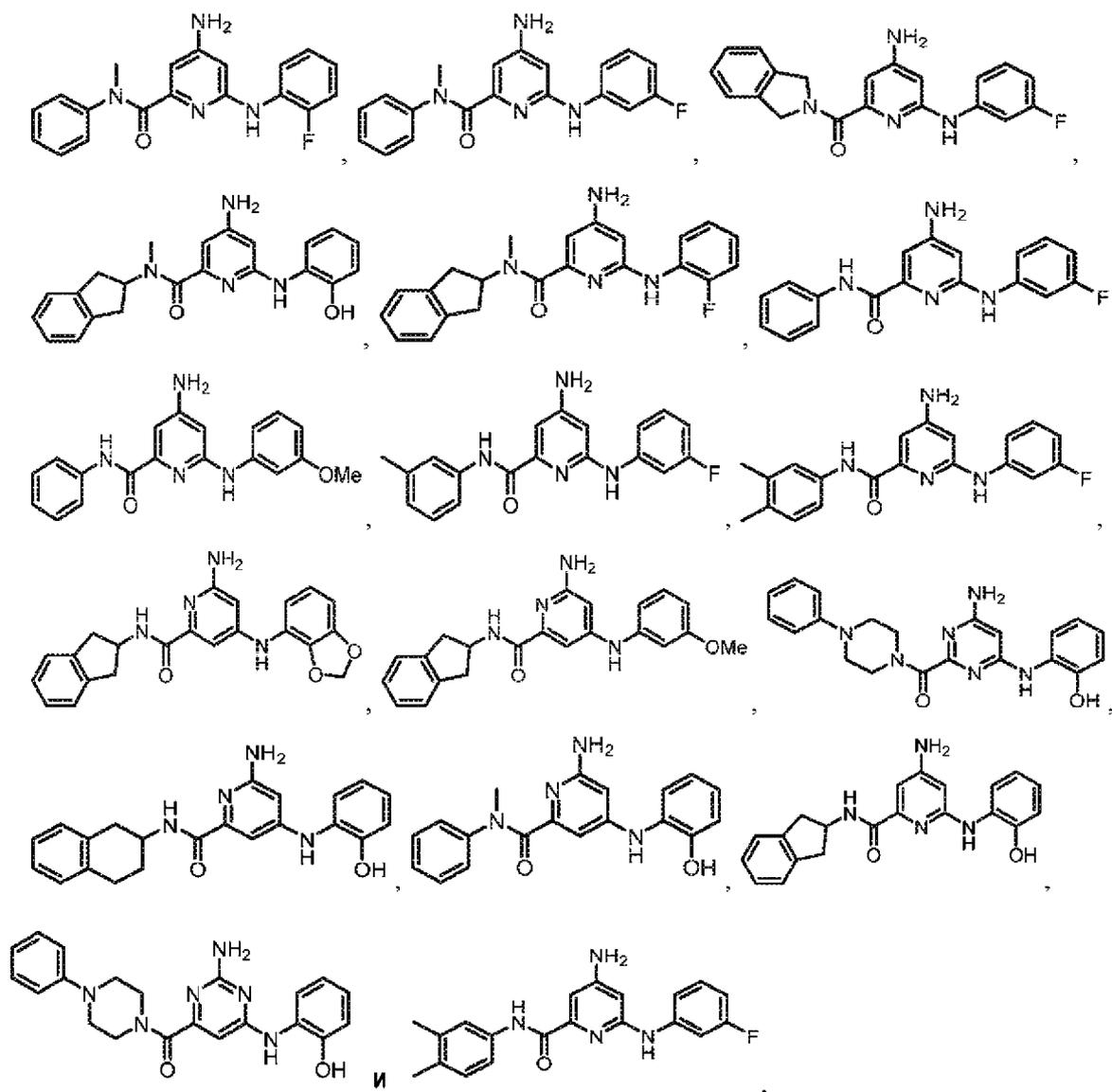
В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению формулы (IA), выбранное из группы, состоящей из





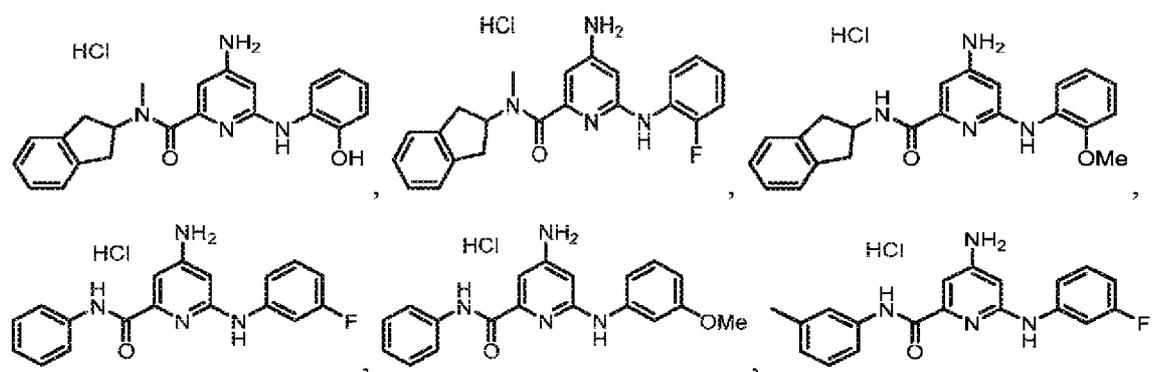


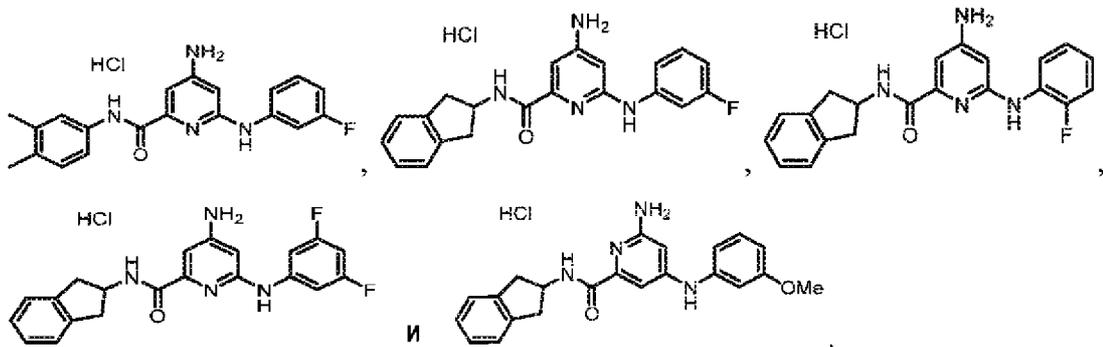




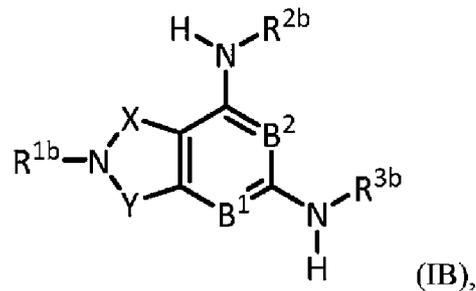
и его фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль (HCl-соль).

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет соединение по изобретению формулы (IA), выбранное из группы, состоящей из





В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IB):



и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где

B^1 и B^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4b})$, при условии, что по меньшей мере один из B^1 или B^2 представляет собой N;

каждый R^{4b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C(=O)Ra^b$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

Ra^b выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C_{1-4}$

алкил-(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₄ алкил, -C₃₋₁₀ циклоалкил или -(5-10-членный)-C₂₋₉ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{2b} и R^{3b}, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -C₁₋₄ алкила, -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где V¹ и V² представляют собой N.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где V¹ представляет собой N и V² выбран из группы, состоящей из СН и C(R^{4b}). В другом аспекте V² представляет собой СН.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где V² представляет собой N и V¹ выбран из группы, состоящей из СН и C(R^{4b}). В другом аспекте V¹ представляет собой СН.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2b} водород или -C₁₋₄ алкил и R^{3b} выбран из группы, состоящей из -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно

замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3b} водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила. В другом аспекте R^{3b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил), и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN , $-O(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил и предпочтительно незамещенный фенил. В другом аспекте R^{3b} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4}$ алкил), $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3b} представляет собой $-C_{6-10}$ арил и предпочтительно фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, метокси, этокси, метилтио, этилтио, диметиламино, диэтиламино, метиламино, этиламино, галометила (например, фторметила), ди(гало)метила (например, дифторметила), цианометила, метоксиметила, метоксиэтила, диметиламинометила,

диметиламиноэтила, метиламинометила и метиламиноэтила. В другом аспекте R^{3b} представляет собой фенил, замещенный галогеном, гидроксильной группой, $-CN$, метилом, этилом, метокси или этокси. В другом аспекте заместитель присоединен в мета-положении фенильной группы. В другом аспекте присоединен в орто-положении фенильной группы. В другом аспекте заместитель присоединен в пара-положении фенильной группы.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой $-(5-10-членный)-C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила. В другом аспекте R^{3b} представляет собой незамещенный $-(5-10-членный)-C_{1-9}$ гетероарил или $-(5-10-членный)-C_{1-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4})$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4})$ алкил). В другом аспекте R^{3b} представляет собой незамещенный $-(5- или 10-членный)-C_{1-9}$ гетероарил. В другом аспекте R^{3b} представляет собой $-(5- или 10-членный)-C_{1-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4})$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4})$ алкил).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10-членный)-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанные циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой $-C_{6-10}$ арил, необязательно

замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероцикла. В другом аспекте R^{2b} представляет собой незамещенный -C₆₋₁₀ арил или -C₆₋₁₀ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -O(C₁₋₄)алкила, -S(C₁₋₄)алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -NH(C₁₋₄ алкил) и -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, CN, -O(C₁₋₄ алкил), -N(C₁₋₄ алкил)₂ и -NH(C₁₋₄ алкил). В другом аспекте R^{2b} представляет собой незамещенный -C₆₋₁₀ арил и предпочтительно незамещенный фенил. В другом аспекте R^{2b} представляет собой -C₆₋₁₀ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -O(C₁₋₄ алкил), -S(C₁₋₄)алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -NH(C₁₋₄ алкил) и -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -O(C₁₋₄ алкил), -N(C₁₋₄ алкил)₂ и -NH(C₁₋₄ алкил). В другом аспекте R^{2b} представляет собой -C₆₋₁₀ арил и предпочтительно фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, метокси, этокси, метилтио, этилтио, диметиламино, диэтиламино, метиламино, этиламино, галометила (например, фторметила), ди(гало)метила (например, дифторметила), цианометила, метоксиметила, метоксиэтила, диметиламинометила, диметиламиноэтила, метиламинометила и метиламиноэтила. В другом аспекте R^{2b} представляет собой фенил, замещенный галогеном, гидроксид, -CN, метилом, этилом, метокси или этокси. В другом аспекте заместитель присоединен в мета-положении фенильной группы. В другом аспекте заместитель присоединен в орто-положении фенильной группы. В другом аспекте заместитель присоединен в пара-положении фенильной группы.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3b} представляет собой водород или -C₁₋₄ алкил и R^{2b} представляет собой -(5-10-членный)-C₁₋₉ гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероцикла. В другом аспекте R^{2b} представляет собой незамещенный -(5- или 10-членный)-C₁₋₉ гетероарил или -(5-10-членный)-C₁₋₉ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -O(C₁₋₄)алкила, -S(C₁₋₄)алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, -NH(C₁₋₄ алкил) и -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1 или 2

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил). В другом аспекте R^{3b} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$ гетероарил. В другом аспекте R^{2b} представляет собой $-(5\text{- или } 10\text{-членный})-\text{C}_{1-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3b} представляет собой водород или $-\text{C}_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикл, где указанные циклоалкильные и гетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ и $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{2b} представляет собой водород и R^{3b} имеет значение, как определено выше.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{3b} представляет собой водород и R^{2b} имеет значение, как определено выше.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R^{1b} представляет собой $-\text{C}_{6-10}$ арил или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-\text{C}_{6-10}$ арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла, где R^b имеет значение, как определено выше.

В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный C_{6-10} арил или C_{6-10} арил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ и $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла. В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{6-10}$ арил или $-\text{C}_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из

группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил). В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{6-10}$ арил. В другом аспекте R^{1b} незамещенный фенил. В другом аспекте R^{1b} представляет собой $-\text{C}_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил), и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил).

В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^b$, $-\text{SRb}^b$, $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^b$ и $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла. В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил). В другом аспекте R^{1b} представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил. В другом аспекте R^{1b} представляет собой $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4})$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ алкил).

В другом варианте осуществления соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Rb^b представляет собой водород или $-\text{C}_{1-4}$ алкил.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X отсутствует, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $\text{C}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $\text{C}(=\text{O})$.

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой C_{1-4} алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4}

алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой C(=O), и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой C(=O)-C₁₋₂ алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где X представляет собой C₁₋₂ алкилен-C(=O), и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Y отсутствует, и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Y представляет собой C₁₋₄ алкилен, и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

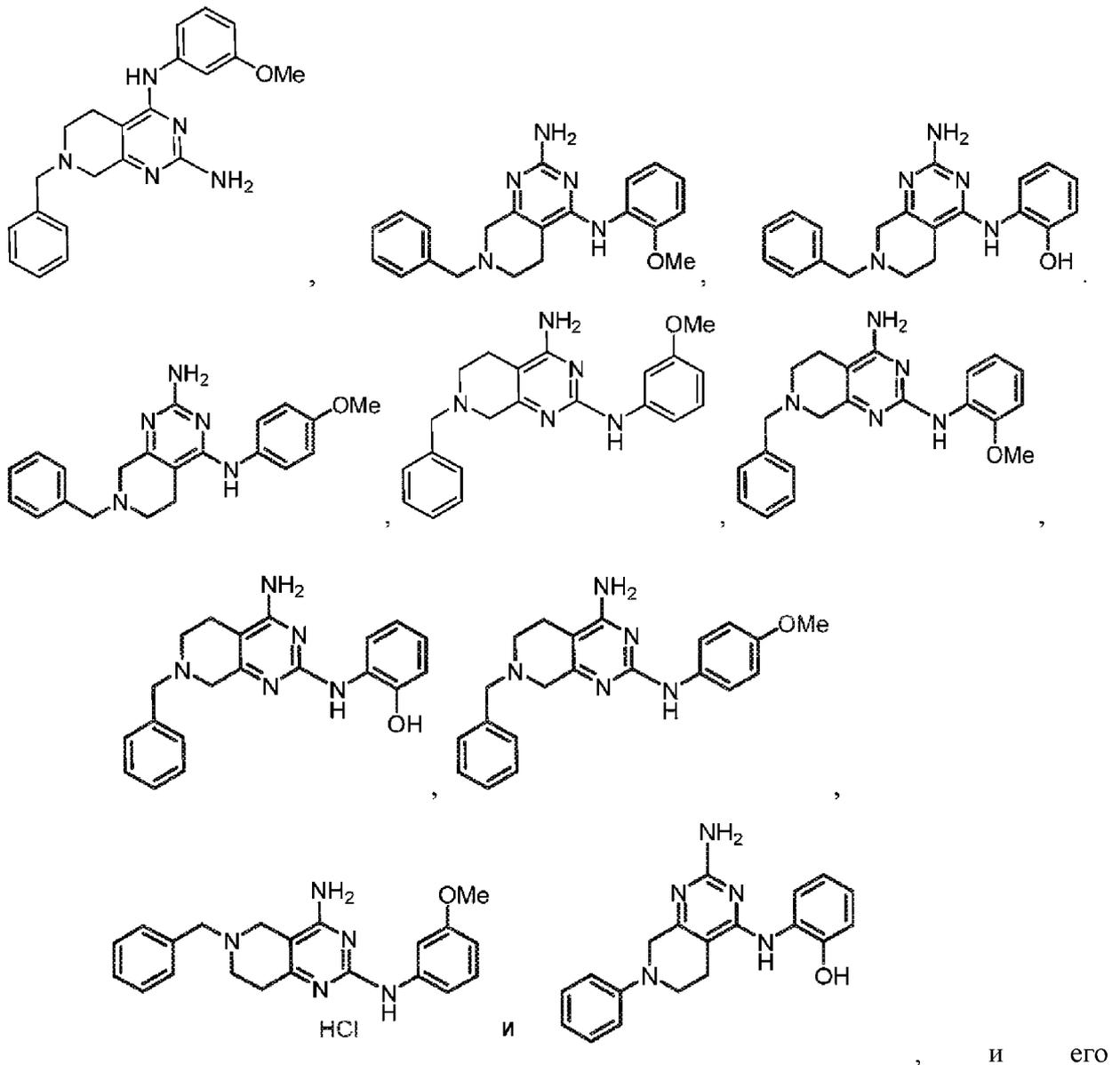
В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Y представляет собой C(=O), и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Y представляет собой C(=O)-C₁₋₂ алкилен, и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где Y представляет собой C₁₋₂ алкилен-C(=O), и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

В другом аспекте соединения по изобретению представляют собой соединения формулы (IV) и их фармацевтически приемлемые соли, где X и Y, каждый, независимо представляет собой C₁₋₄ алкилен. В другом аспекте X представляет собой метиленовую группу, и Y представляет собой этиленовую группу. В другом аспекте X представляет собой этиленовую группу, и Y представляет собой метиленовую группу.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (IV), выбранному из группы, состоящей из



фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Используемые в настоящем документе термины «галоген» или «гало» относятся к -F, -Cl, -Br или -I.

Используемый в настоящем документе термин «гидроксил» или «гидрокси» относится к группе -OH.

Используемый в настоящем документе термин «алкил» относится к радикалу с линейной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, который присоединен к остальной части молекулы посредством одинарной связи и, если не указано иное, алкильный радикал обычно имеет от от 1 до 4 атомов углерода, т.е., C₁₋₄ алкил. Примерами C₁₋₄ алкильных групп могут быть метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил и втор-бутил. В другом варианте осуществления алкил представляет собой C₁₋₂ алкил (метил или этил).

Используемый в настоящем документе термин «C₁₋₄ алкокси» относится к

кислороду, замещенному одной из C_{1-4} алкильных групп, упомянутых выше (например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, трет-бутокси, изобутокси и втор-бутокси), например, одной из C_{1-2} алкильных групп.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» включает насыщенные карбоциклические радикалы и, если не указано иное, циклоалкильный радикал обычно имеет от 3 до 6 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Это, например, циклопропил, циклопентил и циклогексил. В другом варианте осуществления циклоалкильная группа представляет собой C_{3-10} циклоалкил.

Используемый в настоящем документе термин «алкилциклоалкил» при использовании в определении заместителя относится к циклоалкильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал, такой как C_{1-4} алкилен, со структурой ядра, которую она замещает. Например, циклопентилэтильный заместитель представляет собой заместитель, состоящий из циклопентильной группы, связанной через этиленовую группу со структурой ядра, которую он замещает.

Используемые в настоящем документе термины «гетероциклил» или «гетероциклическая группа» обычно включают моноциклическое или полициклическое, неароматическое, насыщенное или ненасыщенное C_{2-10} карбоциклическое кольцо, такое как 5-10-членный радикал, в котором один или более, например, 1, 2, 3 или 4 атома углерода, например, 1 или 2 атома углерода заменены гетероатомом, выбранным из N, O и S. В одном варианте осуществления гетероциклил представляет собой C_{3-7} гетероциклил, т.е. гетероцикл, содержащий 3-7 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом. В другом варианте осуществления гетероциклил представляет собой (5-10-членный)- C_{2-9} гетероциклил, т.е. гетероцикл, имеющий от 5 до 10 членов, из которых 2-9 членов представляют собой углерод. В другом варианте осуществления гетероатом представляет собой N. В другом варианте осуществления гетероатом представляет собой O.

В другом варианте осуществления гетероциклильные радикалы являются насыщенными. Гетероциклический радикал может представлять собой одно кольцо или два или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Когда гетероциклильный радикал несет один или несколько заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными.

Указанный необязательно замещенный гетероциклил является обычно незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры гетероциклических радикалов включают пиперидил, пирролидил, пирролинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, пиразолинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тетразолил, кроманил, изокроманил, имидазолидинил, оксиранил, азаридинил, 4,5-дигидро-оксазол и 3-аза-тетрагидрофуранил. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например, атомов фтора или хлора, гидроксигрупп, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, гидроксикарбонильных групп, карбамоильных групп, нитрогрупп,

цианогрупп, C_{1-4} алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, C_{1-4} алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} гидроксильных групп.

Используемый в настоящем документе термин «алкилгетероцикл», когда используется в определении заместителя, относится к гетероциклической группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал со структурой ядра, которую она замещает. В одном варианте осуществления алкилгетероцикл представляет собой $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членный)- C_{2-9} гетероцикл.

Используемый в настоящем документе термин «арил» обычно обозначает C_{6-10} моноциклический или полициклический арильный радикал, такой как фенил и нафтил. В другом варианте осуществления арил представляет собой фенил. Указанный необязательно замещенный арильный радикал является обычно незамещенным или замещен 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например, атомов фтора или хлора, гидроксильных групп, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, гидроксикарбонильных групп, карбамоильных групп, нитрогрупп, цианогрупп, C_{1-4} алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, C_{1-4} алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} гидроксильных групп. Когда арильный радикал несет 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Если не указано иное, заместители в арильной группе обычно сами являются незамещенными.

Используемый в настоящем документе термин «алкиларил», когда он используется в определении заместителя, относится к арильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал, такой как C_{1-4} алкилен, со структурой ядра, которую она замещает.

Используемый в настоящем документе термин «гетероарил» обычно обозначает 5-10-членную кольцевую систему, включающую по меньшей мере одно гетероароматическое кольцо и содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, S и N, обычно 1, 2, 3 или 4 гетероатома.

Гетероарильная группа может содержать одно кольцо или два или более конденсированных колец, где по меньшей мере одно кольцо содержит гетероатом. Указанная необязательно замещенная гетероарильная группа является обычно незамещенной или замещена 1, 2 или 3 заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными. Заместители выбирают, например, из атомов галогена, например, атомов фтора, хлора или брома, алкоксикарбонильных групп, в которых алкильный фрагмент имеет от 1 до 4 атомов углерода, карбамоильных групп, нитрогрупп, гидроксильных групп, C_{1-4} алкильных групп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена, и C_{1-4} алкоксигрупп, необязательно замещенных одним или несколькими атомами галогена. Когда гетероарильный радикал несет 2 или более заместителей, заместители могут быть одинаковыми или разными. Если не указано иное, заместители в

гетероарильном радикале являются обычно сами незамещенными.

Примеры гетероарильных групп включают пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, фурил, тетразолил, бензофуранил, оксадиазолил, оксазолил, изоксазолил, бензоксазолил, имидазолил, бензимидазолил, тиазолил, тиadiaзолил, тиенил, пирролил, пиридинил, бензотиазолил, индолил, индазолил, пуринил, хинолил, изохинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, хинолизинил, циннолинил, триазолил, индолизинил, индолинил, изоиндолинил, изоиндолил, имидазолидинил, птеридинил, тиантренил, пиразолил, 2H-пиразоло[3,4-d]пиримидинил, 1H-пиразоло[3,4-d]пиримидинил, тиено[2,3-d]пиримидинил и различные пирролопиридилльные радикалы.

В другом варианте осуществления гетероарил представляет собой (5-10-членный)-C₂₋₉ гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR_b, -SR_b, -N(R_b)₂, -C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного (5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и (5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила; указанные циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсированы с другим (вторым) кольцом.

Упоминание необязательно замещенных гетероарильных радикалов или остатков в настоящем изобретении предназначено для охвата N-оксидов, получаемых из этих радикалов, когда они содержат N-атомы.

Используемый в настоящем документе термин «алкилгетероарил», когда используется в определении заместителя, относится к гетероарильной группе, как определено выше, которая связана через алкиленовый радикал со структурой ядра, которую она замещает. В другом варианте осуществления алкилгетероарил представляет собой -C₁₋₄ алкил-(5-10-членный)-C₁₋₉ гетероарил.

Термин «фармацевтически приемлемый» относится к композициям и молекулярным объектам, которые являются физиологически переносимыми и обычно не вызывают аллергическую реакцию или подобную неблагоприятную реакцию, такую как желудочные расстройства, головокружение и тому подобное, при введении человеку или животному. Например, термин «фармацевтически приемлемый» означает, что вещество одобрено регулирующим органом штата или федерального правительства или включено в Фармакопею США или другие общепризнанные фармакопеи для применения на животных и, в частности, на людях.

Термин «терапия» или «лечение» относится к введению терапии в количестве, способом или режиме, эффективном для улучшения состояния, симптома или параметра, связанного с заболеванием, или для предотвращения прогрессирования заболевания, либо до статистически значимой степени, либо до степени, обнаруживаемой специалистом в данной области. Эффективное количество, способ или режим могут варьироваться в зависимости от субъекта и могут быть адаптированы к пациенту.

Под «эффективным» количеством или «терапевтически эффективным

количеством» лекарственного средства или фармакологически активного агента подразумевается нетоксичное, но достаточное количество лекарственного средства или агента для обеспечения желаемого эффекта. Количество, которое является «эффективным», будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от возраста и общего состояния индивидуума, конкретного активного агента или агентов и и тому подобное. Таким образом, не всегда возможно указать точное «эффективное количество». Однако подходящее «эффективное» количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью обычных экспериментов.

Термин «профилактика» или «предотвращать» относится к снижению риска приобретения или развития определенного заболевания или расстройства, или уменьшению или подавлению рецидива или заболевания или расстройства.

Термин «примерно», используемый в настоящем документе в связи с измеряемой величиной, относится к нормальным колебаниям этой измеряемой величины, ожидаемым специалистом в данной области, выполняющим измерение и проявляющим уровень внимательности, соответствующий цели измерения и точности измерительного оборудования. Как правило, термин «примерно» включает указанное число $\pm 10\%$. Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

Как используется в настоящем документе, термин "необязательно замещенный" относится к группе, которая может быть незамещенной или замещенной.

Термин «не более чем» перед числом или серией чисел понимается как включающий число, соседнее с термином «не более чем», и все предшествующие числа или целые числа, которые могут быть включены логически, как ясно из контекста. Когда «не более чем» присутствует перед серией чисел или диапазоном, подразумевается, что «не более чем» может изменить каждое из чисел в ряду или диапазоне.

Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к человеку. В некоторых вариантах осуществления пациент является взрослым. В некоторых вариантах осуществления пациент является гериатрическим пациентом. В некоторых вариантах осуществления пациент является ребенком. В некоторых вариантах осуществления пациент является младенцем. В некоторых вариантах осуществления пациент является маленьким ребенком. В некоторых вариантах осуществления пациент является ребенком предпоздкового возраста. В некоторых вариантах осуществления пациент является подростком.

Используемый в настоящем документе термин «ребенок» представляет собой человека между стадиями рождения и полового созревания.

Термин «половое созревание» представляет собой процесс физических изменений, в ходе которого организм ребенка превращается во взрослый организм, способный к половому размножению. В среднем половое созревание у девочек начинается в возрасте 10-11 лет и половое созревание заканчивается в возрасте 15-17 лет; у мальчиков начинается в возрасте 11-12 лет и заканчивается в возрасте 16-17 лет.

Используемый в настоящем документе термин «младенец» является синонимом

«новорожденный», совсем маленький потомок человека. Термин «младенец» обычно применяется к маленьким детям в возрасте до одного года.

Используемый в настоящем документе термин «маленький ребенок» относится к ребенку в возрасте от 12 до 36 месяцев.

Используемый в настоящем документе термин "ребенок предподросткового возраста" относится к человеку 10-13 лет.

Используемый в настоящем документе термин «подросток» относится к человеку в возрасте от 10 до 19 лет.

Термин «сольват» означает любую форму активного соединения по изобретению, к которой посредством нековалентных связей присоединена другая молекула (например, полярный растворитель, такой как вода или этанол, циклодекстрин или дендример). Способы сольватации известны в данной области.

В раскрытии также представлены соли соединений по изобретению. Неограничивающими примерами являются сульфаты; гидрогалогенидные соли; фосфаты; сульфонаты низших алканов; арилсульфонаты; соли C_{1-20} алифатических моно-, двух- или трехосновных кислот, которые могут содержать одну или несколько двойных связей, арильное ядро или другие функциональные группы, такие как гидроксильные, амино или кетонные; соли ароматических кислот, в которых ароматические ядра могут быть или не быть замещены такими группами, как гидроксильные, низший алкил, амино, моно- или ди-низший алкиламиносульфонамида. Также в объем настоящего изобретения включены четвертичные соли третичного атома азота с низшими алкилгалогенидами или сульфатами и кислородсодержащие производные третичного атома азота, такие как N-оксиды. При получении лекарственных форм специалисты в данной области выбирают фармацевтически приемлемые соли.

Сольваты и соли могут быть получены способами, известными в уровне техники. Следует отметить, что нефармацевтически приемлемые сольваты также входят в объем изобретения, поскольку они могут быть полезны для получения фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Соединения по изобретению также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру, за исключением замены водорода дейтерием или тритием, или замены углерода углеродом, обогащенным ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C , или замены азота азотом, обогащенным ^{15}N , находятся в пределах объема настоящего раскрытия.

Некоторые из соединений, описанных в настоящем документе, могут содержать один или несколько центров асимметрии, что может приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, таких как эпимеры. Настоящее изобретение предполагает включение применения всех таких возможных форм, а также их рацемических и растворенных форм и их смесей. Индивидуальные энантиомеры могут быть разделены в соответствии со способами, известными специалистам в данной области с учетом настоящего изобретения. Когда соединения,

описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, подразумевается, что они включают оба геометрических изомера E и Z. Предполагается, что все таутомеры также охватываются настоящим изобретением.

Используемый в настоящем документе термин «стереоизомеры» является общим термином для обозначения всех изомеров отдельных молекул, отличающихся только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, которые не являются зеркальными отражениями друг друга (диастереомеры).

Термин «хиральный центр» относится к атому углерода, к которому присоединены четыре различные группы.

Термин «эпимер» относится к диастереомерам, которые имеют противоположную конфигурацию только на одном из двух или более тетраэдрических стереогенных центров, присутствующих в соответствующих молекулярных структурах.

Термин «стереогенный центр» представляет собой атом, несущий группы так, что замена любых двух групп приводит к стереоизомеру.

Термины «энантиомер» и «энантиомерный» относятся к молекуле, которая не может быть наложена на свое зеркальное отражение и, следовательно, является оптически активной, при этом энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном направлении, а его зеркальное отражение вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

Термин «рацемический» относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной.

Термин «разделение» относится к разделению, концентрации или обеднению одной из двух энантиомерных форм молекулы.

Формы единственного числа относятся к одному или нескольким.

Некоторые реакции получения соединений по изобретению включают использование аминокзащитных групп. Используемый в настоящем документе термин «защитная группа для амина» или «аминозащитная группа» относится к группе, которая блокирует (т.е. защищает) функциональность амина, пока реакции осуществляются с другими функциональными группами или частями молекулы. Специалисты в данной области должны быть знакомы с выбором, присоединением и отщеплением защитных групп для амина и должны понимать, что в данной области техники известно множество различных защитных групп, при этом пригодность той или иной защитной группы зависит от конкретной запланированной схемы синтеза. Трактаты по данному вопросу доступны для ознакомления, например, Wuts, P. G. M. & Greene, T. W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4rd Ed. (J. Wiley & Sons, 2007), включенные в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме. Подходящие аминокзащитные группы включают метилкарбамат, трет-бутилоксикарбонил (трет-бутилкарбамат; BOC), 9-флуоренилметилкарбамат, бензилкарбамат, 2-(триметилсилил)этилкарбамат,

трифторацетамид, бензиламин, аллиламин, тритиламин, трихлорацетил, трифторацетил, *p*-толуолсульфонил и аллилкарбамат. В другом варианте осуществления защищенная аминокгруппа может представлять собой аминокгруппу, защищенную фталимидом (NPhth).

Используемый в настоящем документе термин «ферментозаместительная терапия» или «ERT» относится к введению экзогенно-продуцируемого природного или рекомбинантного фермента или его аналога пациенту, нуждающемуся в этом. В случае лизосомной болезни накопления, например, у пациента накапливаются опасные уровни субстрата (т.е. накопленное вещество) в лизосомах из-за дефицита или дефекта фермента, ответственного за метаболизм субстрата, или из-за дефицита ферментативного активатора, необходимого для надлежащей ферментативной функции. Ферментозаместительная терапия предоставляется пациенту для снижения уровня (т.е. уменьшения объема) накопленного субстрата в пораженных тканях. Ферментозаместительная терапия для лечения лизосомных болезней накопления известна в данной области. В соответствии с комбинированной терапией по настоящему изобретению лизосомальный фермент, например, β -глюкоцереброзидазу, можно использовать для заместительной ферментной терапии для снижения уровней соответствующего субстрата, например, β -глюкоцереброзида, у пациента, страдающего лизосомной болезнью накопления, такой как как болезнь Гоше.

Используемый в настоящем документе термин «субстрат-редуцирующая терапия» или «SRT» представляет собой терапевтический подход, используемый для лечения некоторых метаболических нарушений, например, лизосомных болезней накопления, при которых накоплению субстрата, например, гликолипида, противодействуют не заменой дефектного фермента, а снижением уровня субстрата для лучшего баланса остаточной активности дефектного фермента. См., например, Coutinho et al., *Int. J. Mol. Sci.* 17:1065 (2016). Субстрат-редуцирующая терапия и ферментозаместительная терапия (см. выше) могут иметь уникальные, независимые и потенциально взаимодополняющие механизмы действия при лечении лизосомной болезни накопления и других заболеваний.

Общий принцип SRT заключается в том, что пациенту вводят субстрат-редуцирующий агент для частичного ингибирования биосинтеза субстрата, который накапливается в отсутствие специфического лизосомального фермента. Используемый в настоящем документе термин «субстрат-редуцирующий агент» представляет собой малую молекулу, которая уменьшает количество молекул субстрата, требующих катаболизма в лизосоме, таким образом способствуя уравниванию скорости синтеза с нарушенной скоростью катаболизма. Субстрат-редуцирующие агенты известны в данной области техники.

Используемый в настоящем документе термин «эффективное количество» фермента при введении субъекту в комбинированной терапии по настоящему изобретению представляет собой количество, достаточное для улучшения клинического течения лизосомной болезни накопления, где клиническое улучшение измеряется любым из множества определенных параметров, хорошо известных специалисту в данной

области.

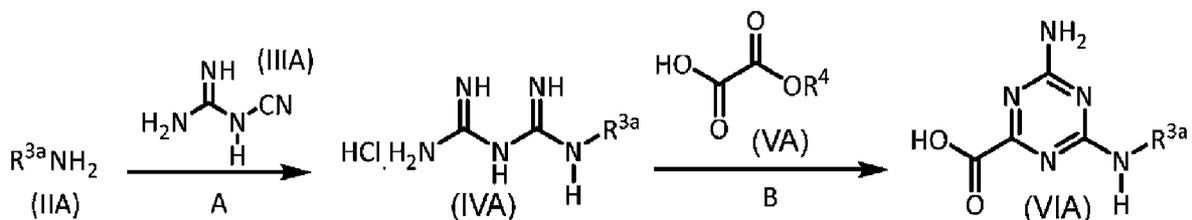
Используемый в настоящем документе термин «низкомолекулярный шаперон» относится к соединению, отличному от соединения по изобретению, которое способно аллостерически или конкурентно связываться с мутантным ферментом, например, β -галактозидазой, тем самым стабилизируя фермент против деградации. В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный шаперон способствует правильному сворачиванию и транспортировке фермента к месту его действия. Низкомолекулярные шапероны для лечения лизосомных болезней накопления известны в данной области. См., например, US 2016/0207933 A1 и WO 2011/049737 A1.

α -Синуклеинопатии представляют собой нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся аномальным накоплением агрегатов белка α -синуклеина в нейронах, нервных волокнах или глиальных клетках. Существует хорошо установленная клиническая связь между мутациями в гене глюкоцереброзидазы и развитием более распространенных мультифакторных заболеваний, включая болезнь Паркинсона и другие синуклеинопатии. См., Siebert, M., et al., Brain 137:1304-1322 (2014). Согласно Siebert et al., существует реципрокная связь между активностью глюкоцереброзидазы (дикого типа и мутантной) и α -синуклеином при синуклеинопатиях, таких как болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви. Эта реципрокная связь свидетельствует о том, что терапия болезни Гоше, направленная на повышение активности глюкоцереброзидазы или уменьшение накопления глюкоцереброзидов, может оказаться подходящей стратегией для модуляции протеостаза α -синуклеина и его последующей агрегации и олигомеризации.

Синтез соединений по изобретению

Соединения по изобретению могут быть получены с использованием способов, известных специалистам в данной области, с учетом настоящего изобретения, или с помощью иллюстративных способов, показанных на схемах ниже. Например, соединения по изобретению, имеющие формулу (IA), могут быть получены, как показано на схемах 1-8 ниже, и соединения по изобретению, имеющие формулу (IB), могут быть получены, как показано на схемах 9-12, ниже. Дополнительные способы синтеза описаны и проиллюстрированы в демонстрационных примерах, представленных ниже.

Схема 1



$R^4 = Me$ или Et

R^{3a} имеет значение, как определено выше для формулы (IA).

Способ 1

Стадия 1 (Реакция A)

В первом способе в соответствии с изобретением соединение формулы (IIA), где

R^{3a} , как определено выше, подвергают взаимодействию с дициандиамидом (IIIА) с получением соединения бигуанидина формулы (IVА), как показано в реакции А на приведенной выше схеме (схема 1).

Реакцию А используют для получения соединений формулы (IVА) путем взаимодействия соединения формулы (IIА) с соединением формулы (IIIА). Указанная реакция может быть осуществлена в стандартных условиях в присутствии подходящей кислоты или основания (например, сульфата меди, карбоната натрия, аммония, метанольного метоксида натрия, хлористого водорода, сероводорода или их смесей) и подходящего растворителя (например, бутанол, вода, тетрагидрофуран, ксилол, ацетон, метанол, этанол, ацетонитрил, 2-пропанол, дихлорметан диметилформамид, диметилсульфоксид или их смесь) и, например, при комнатной температуре, температуре флегмы или в условиях реакции микроволнового облучения.

Реакцию также можно проводить в присутствии соответствующего катализатора (или его соли), такого как хлорид железа (III) или хлорид меди (II), а также, необязательно, в присутствии добавки или защитных групп, таких как хлортриметилсилан или триметилсилил трифторметансульфонат.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

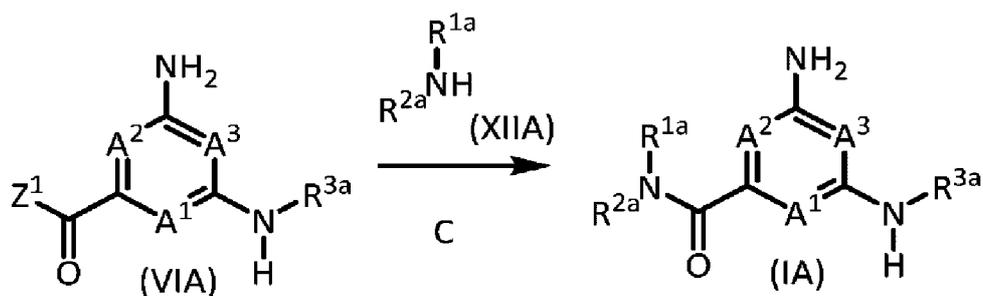
Стадия 2 (Реакция В)

Соединение бигуанидина (гидрохлоридная соль или нет) формулы (IVА) затем подвергают взаимодействию с соединением формулы (VА), где R^4 может быть метилом или этилом, с получением соединения формулы (VIА), как показано в реакции В на схеме выше (схема 1).

Реакцию В проводят в стандартных условиях конденсации, например, в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен или карбонат калия) и подходящего растворителя (например, этанол, метанол, диметилформамид или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 2



где Z^1 представляет собой Cl или OH

A^1 , A^2 , A^3 , R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

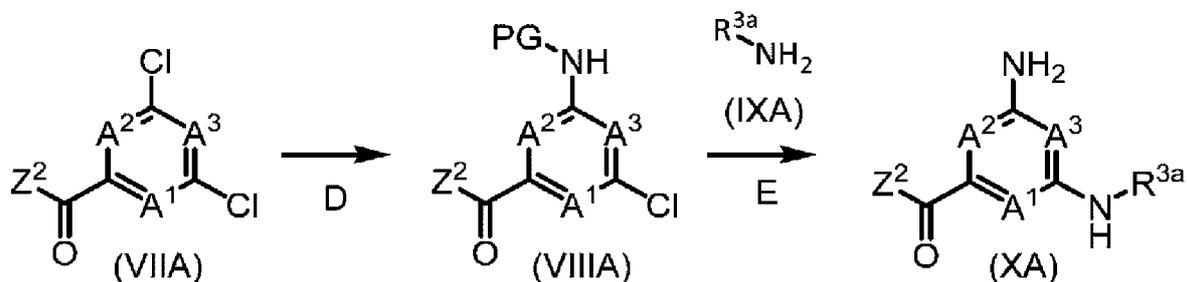
Способ 2 (Реакция С)

Реакцию С можно использовать для получения соединений формулы (IA) путем взаимодействия соединения формулы (VIA) с соединением формулы (XIIA). Карбоновую кислоту или хлорангидрид соединения формулы (VIA) впоследствии преобразуют в замещенную амидную группу с получением соединения формулы (IA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции С на Схеме 2. Реакцию С проводят в стандартных условиях амидного сочетания, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, 1,1'-карбонилдиимдазол, N,N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетра-фторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропил оксиметилполистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексфторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксибензотриазол гидрат.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Соединения формулы (IA) могут быть получены в виде свободного основания или могут быть преобразованы в форму соли (например, соль HCl) с помощью стандартных процедур образования соли.

Схема 3



$A^1, A^2, A^3, R^{1a}, R^{2a}$ и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA), и PG представляет собой защитную группу.

Способ 3

Стадия 1 (Реакция D)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (VIIA), где Z^2 может представлять собой $-NR^{1a}R^{2a}$, $-OPG$, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} и R^{2a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с источником амина (например, трет-октиламин) с получением соединения формулы (VIII A), как показано в реакции D на схеме выше (схема 3).

Один из хлоридов соединения формулы (VIII A) затем замещают реакцией с амином с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения формулы (XA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции D на схеме выше (схема 3).

Реакцию D можно проводить в стандартных условиях в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(dba)_2$, ацетат палладия или $Pd_2(dba)_3$, соответствующего основания (карбонат цезия или триэтиламин, среди прочего) и подходящего лиганда, такого как 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен, Xantphos или XPhos, в соответствующем растворителе (например, бутанол, толуол, диоксан или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Альтернативно, превращение можно проводить в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин или триэтиламин) и подходящего растворителя, такого как диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, дихлорметан, ацетонитрил, диметилформамид, метанол, этанол, или их смесь.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

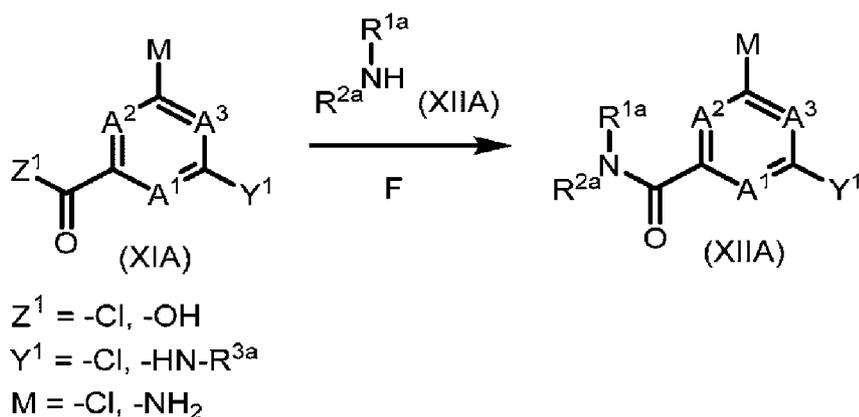
Стадия 2 (Реакция E)

Затем оставшийся хлорид соединения формулы (VIIIА), где Z^1 может представлять собой $-NR^{1a}R^{2a}$, $-OPG$, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} и R^{2a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с аминогруппой (IXА), где R^{3a} определен выше, с получением соединения формулы (ХА), как показано в реакции E на приведенной выше схеме (схема 3).

Соединение формулы (ХА) может быть использовано в виде его свободного основания или может быть преобразовано в форму соли (например, HCl соль) с помощью стандартных процедур образования соли. Реакцию E проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, триэтиламин, пиридин, карбонат калия или N, N-диизопропилэтиламин) или кислоты (например, серная кислота, хлористый водород или уксусная кислота) или в отсутствие основания или кислоты, необязательно в присутствии подходящего катализатора, лиганда и основания (например, $Pd(dba)_2$, XantPhos и карбонат цезия или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (Dppf), $Pd(OAc)_2$ и K_3PO_4) и подходящего растворителя (например, этанол, вода, ацетонитрил, N, N-диметилацетамид, пропанол, N-метилпирролидин, 1-метилпиперизин, диметилформамид, диоксан, бутанол, или их смесь).

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 4



R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Способ 4 (Реакция F)

В четвертом способе согласно настоящему изобретению соединение формулы (XIA), где R^{3a} имеет значение, как определено выше, подвергают взаимодействию с аминовым соединением (XIIA), где каждый из R^{1a} и R^{2a} имеют указанные выше значения,

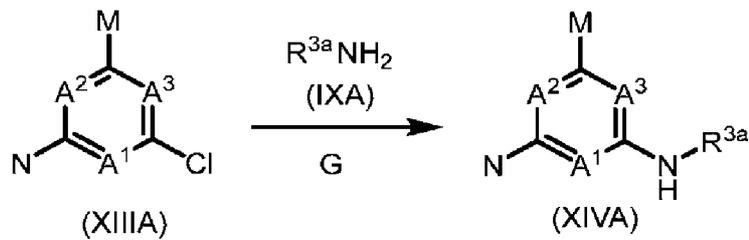
с получением аминного соединения формулы (XIIA), как показано в реакции F на приведенной выше схеме (схема 4).

Реакцию F проводят в стандартных условиях образования амида, например, карбоновую кислоту или хлорангидрид соединения формулы (XIA) преобразуют в замещенную амидную группу с получением соединения формулы (XIIA) по изобретению, например, в присутствии подходящего агента реакции сочетания (например, пропилфосфоновый ангидрид, 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат), 1,1'-карбонилдиимидазол, N,N'-циклогексилкарбодиимид, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид (или его гидрохлорид), N,N'-дисукцинимидилкарбонат, бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (т.е. O-(1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), бензотриазол-1-илокситрис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, бром-трис-пирролидинофосфония гексафторфосфат, 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетра-фторкарбонат, 1-циклогексилкарбодиимид-3-пропилорсиметилполистирол, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, O-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторборат), необязательно в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия, пиридин, триэтиламин, диметиламинопиридин, диизопропиламин, N,N-диизопропилэтиламин, гидроксида натрия, трет-бутоксид калия и/или диизопропиламид лития (или их варианты) и подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, пиридин, толуол, дихлорметан, хлороформ, ацетонитрил, диметилформамид, трифторметилбензол, диоксан или триэтиламин). Такие реакции можно проводить в присутствии дополнительной добавки, такой как 1-гидроксibenзотриазола гидрат.

Хлорангидрид соединения XIA при использовании может быть получен из соответствующей карбоновой кислоты в стандартных условиях образования хлорангидрида, например, в присутствии тионилхлорида или оксалилхлорида.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре или комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 5



N = -CONR^{1a}R^{2a}, -COOPG, -SO₂Me

M = -NH₂, -Cl

R^{1a}, R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Способ 5 (Реакция G)

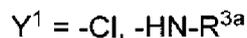
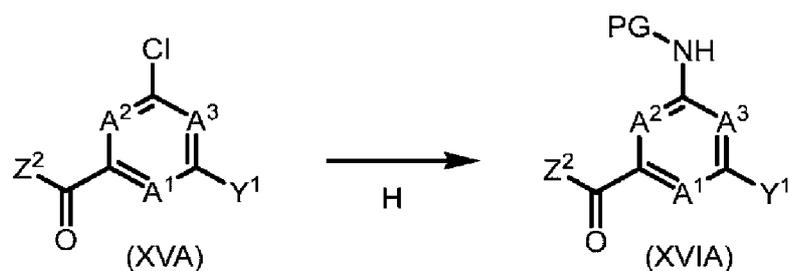
В другом способе согласно настоящему изобретению арилхлоридное соединение формулы (XIIIA), где M может представлять собой -NH₂ или -Cl, и N может представлять собой -CONR^{1a}R^{2a}, -COOPG или -SO₂Me, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} и R^{2a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с аминовым соединением формулы (IXA), где R^{3a} имеет значение, как определено выше, с получением соединения формулы (XIVA), как показано в реакции G на приведенной выше схеме (схема 5).

Арилхлорид соединения формулы (XIIIA) замещают реакцией с амином (IXA) с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения формулы (XIVA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции G на приведенных выше схемах (схема 5).

Реакцию G проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, триэтиламин, пиридин, карбонат калия или N, N-диизопропилэтиламин) или кислоты (например, серная кислота, хлористый водород или уксусная кислота) или в отсутствие основания или кислоты, необязательно в присутствии подходящего катализатора (например, Pd(dba)₂ или Pd(OAc)₂) лиганда (например, XantPhos, BINAP или 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (Dppf)), и основания (например, карбонат цезия или K₃PO₄) и подходящего растворителя (например, этанол, вода, ацетонитрил, N, N-диметилацетамид, пропанол, N-метилпирролидин, 1-метилпиперизин, диоксан, диметилформамид, бутанол или их смесь).

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 6



R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Способ 6 (Реакция H)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XVA), где Y^1 может представлять собой $-Cl$ или $-HNR^{3a}$, и Z^2 может представлять собой $-NR^{1a}R^{2a}$ или $-OPG$, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с источником амина (например, трет-октиламин, трет-бутилкарбамат или дифенилметанимин) с получением соединения формулы (XVIA), как показано в реакции H на приведенной выше схеме (схема б).

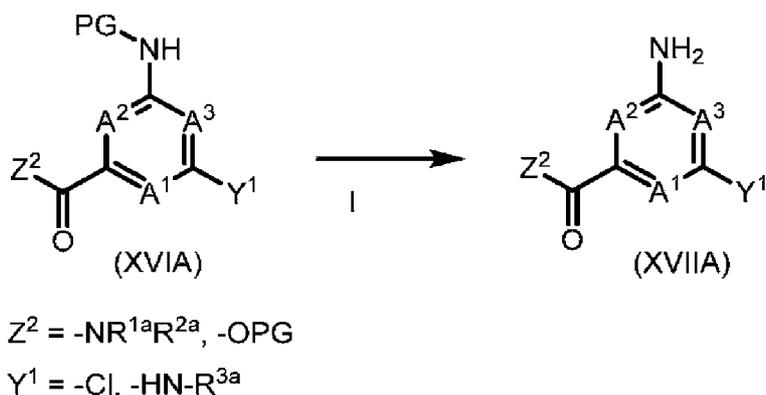
Арилхлорид соединения формулы (XVA) замещают реакцией с амином с образованием соответствующей защищенной аминогруппы с получением соединения формулы (XVIA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции H на приведенной выше схеме (схема б).

Реакцию H можно проводить в стандартных условиях в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $Pd(dba)_2$, ацетат палладия или $Pd_2(dba)_3$, соответствующего основания (карбонат цезия, трет-бутоксид натрия или триэтиламин, среди прочего) и подходящего лиганда (например, 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*tert*-бутилфосфино)ферроцен, BINAP, Xantphos или XPhos) в соответствующем растворителе (например, бутанол, толуол, диоксан или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Альтернативно, превращение можно проводить в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин или триэтиламин) и подходящего растворителя, такого как диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, дихлорметан, ацетонитрил, диметилформамид, метанол, этанол, или их смесь.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 7



R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Способ 7 (Реакция I)

В другом способе соединение формулы (XVIA), где Y^1 может представлять собой -Cl или $-HNR^{3a}$, Z^2 может представлять собой $-NR^{1a}R^{2a}$ или $-OPG$, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с получением соединения формулы (XVIIA), как показано в реакции I на приведенной выше схеме (схема 7).

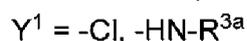
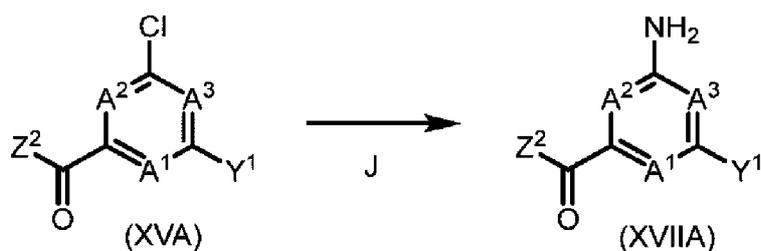
Защитную группу аминогруппы соединения формулы (XVIA) (например, трет-октиламин, трет-бутилкарбамат или дифенилметанимин) обрабатывают с образованием соответствующей первичной аминогруппы соединения формулы (XVIIA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции I на приведенной выше схеме (схема 7).

Соединение (XVIIA) может быть получено в виде его свободного основания или преобразовано в форму его соли (например, HCl соль) с помощью стандартных процедур образования соли.

Реакцию I можно проводить в стандартных условиях удаления защитных групп, например, в присутствии HCl, трифторуксусной кислоты или триборида бора. Такие реакции можно проводить в присутствии подходящего растворителя (например, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан или их смесь).

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 8



R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют значения, как определено выше для формулы (IA).

Способ 8 (Реакция J)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XVA), где Y^1 может представлять собой $-Cl$ или $-HNR^{3a}$, Z^2 может представлять собой $-NR^{1a}R^{2a}$, $-OPG$, где PG представляет собой защитную группу, и каждый из R^{1a} , R^{2a} и R^{3a} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с предшественником амина (например, азидом натрия) с получением соединения формулы (XVIIA), как показано в реакции J на приведенной выше схеме (схема 8).

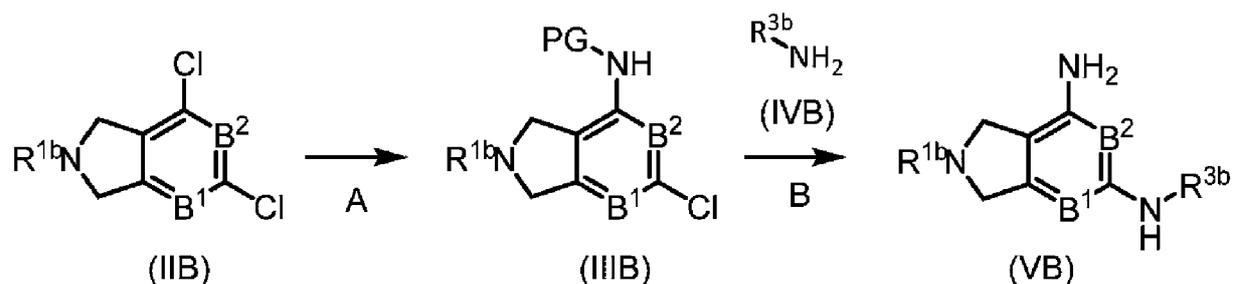
Арилхлорид соединения формулы (XVA) заменяют реакцией с азидом и затем восстанавливают с помощью восстанавливающего агента с образованием соответствующей аминогруппы и получают соединение формулы (XVIIA) в соответствии с изобретением, как показано в реакции J на приведенной выше схеме (схема 8).

Соединение (XVIIA) может быть получено в виде его свободного основания или преобразовано в форму его соли (например, HCl соль) с помощью стандартных процедур образования соли.

Реакцию J можно осуществлять в стандартных условиях в присутствии азид натрия в соответствующем растворителе (например, диметилформамид) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы. Затем реакционную смесь обрабатывают восстанавливающим агентом (например, боргидрид натрия) в соответствующем растворителе (например, метанол)

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 9



B^1 , B^2 , R^{1b} и R^{3b} имеют значения, как определено выше для формулы (IB).

Стадия 1 (Реакция А)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (IIB), где R^{1b} имеет значение, как определено выше, подвергают взаимодействию с источником амина с получением соединения формулы (IIIB), как показано в реакции А на приведенной выше схеме (схема 9).

Один из хлоридов соединения формулы (IIB) затем замещают реакцией с амином с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения формулы (IIIB) в соответствии с изобретением, как показано в реакции А на приведенной выше схеме (схема 9).

Реакцию А можно проводить в стандартных условиях в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{dba})_2$, ацетат палладия или $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, соответствующего основания (карбонат цезия или триэтиламин, среди прочего) и подходящего лиганда, такого как 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен, Xantphos или XPhos, в соответствующем растворителе (например, бутанол, толуол, диоксан или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Альтернативно, превращение можно проводить в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин или триэтиламин) и подходящего растворителя, такого как диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, дихлорметан, ацетонитрил, диметилформамид, метанол, этанол, или их смесь.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Стадия 2 (Реакция В)

Затем соединение формулы (IIIB), где PG представляет собой защитную группу и R^{1b} имеет значение, как определено выше, подвергают взаимодействию с анилиновой группой, где R^{3b} определен выше, с получением соединения формулы (VB), как показано в реакции В на приведенной выше схеме (схема 9).

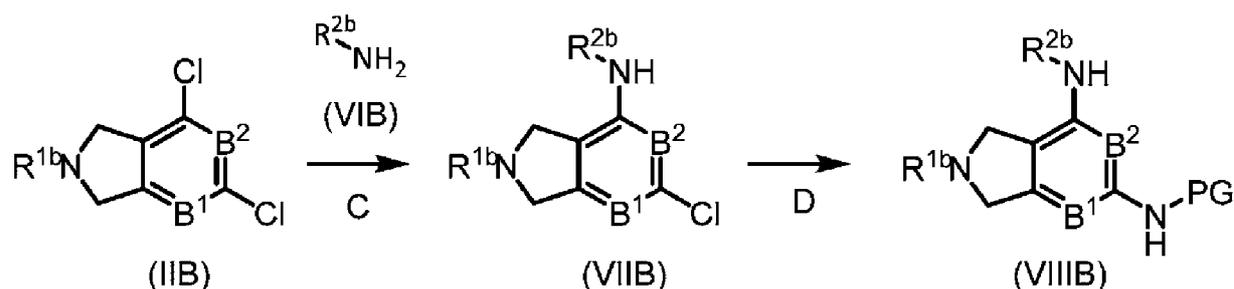
Оставшийся хлорид соединения формулы (IIIB) затем замещают реакцией с амином (IVB) с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения

формулы (VB) в соответствии с изобретением, как показано в реакции В на приведенной выше схеме (схема 9).

Реакцию В проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, триэтиламин, пиридин, карбонат калия или N, N-диизопропилэтиламин) или кислоты (например, серная кислота, хлористого водорода или уксусная кислота) или в отсутствие основания или кислоты, необязательно в присутствии подходящего катализатора, лиганда и основания (например, Pd(dba)₂, XantPhos и карбонат цезия) и подходящего растворителя (например, этанол, вода, ацетонитрил, N, N-диметилацетамид, пропанол, N-метилпирролидин, 1-метилпиперизин, диоксан, бутанол или их смесь).

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 10



R^{1b}, R^{2b}, B¹ и B² имеют значения, как определено выше для формулы (IB), и PG представляет собой защитную группу.

Стадия 1 (Реакция С)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (IIb), где R^{1b} имеет значение, как определено выше, подвергают взаимодействию с анилиновой группой, где R^{2b} определен выше (VIB), с получением соединения формулы (VIIB), как показано в реакции С на приведенной выше схеме (схема 10).

Один из хлоридов соединения формулы (IIb) затем замещают реакцией с анилином (VIB) с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения формулы (VIIB) в соответствии с изобретением, как показано в реакции С на приведенной выше схеме (схема 10).

Реакцию С проводят в стандартных условиях нуклеофильного замещения, например, в присутствии подходящего основания (например, триэтиламин, пиридин, карбонат калия или N, N-диизопропилэтиламин) или кислоты (например, серная кислота, хлористый водород или уксусная кислота) или в отсутствие основания или кислоты,

необязательно в присутствии подходящего катализатора, лиганда и основания (например, Pd(dba)₂, XantPhos и карбонат цезия) и подходящего растворителя (например, этанол, вода, ацетонитрил, N, N-диметилацетамид, пропанол, N-метилпирролидин, 1-метилпиперизин, диоксан, бутанол или их смесь).

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Стадия 2 (Реакция D)

Затем соединение формулы (VIIB), где каждый из R^{1b} и R^{2b} имеют указанные выше значения, подвергают взаимодействию с источником амина с получением соединения формулы (VIIIВ), как показано в реакции D на схеме выше (схема 10).

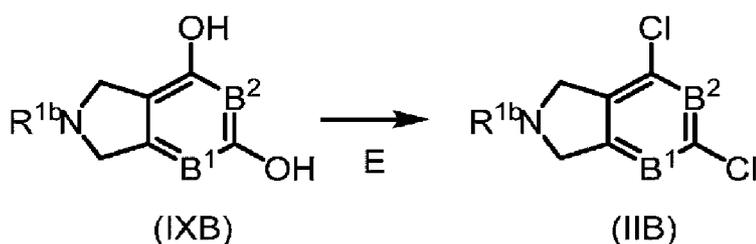
Оставшийся хлорид соединения формулы (VIIB) затем замещают реакцией с амином с образованием соответствующей аминогруппы с получением соединения формулы (VIIIВ) в соответствии с изобретением, как показано в реакции D на схеме выше (схема 10).

Реакцию D можно проводить в стандартных условиях в присутствии подходящего палладиевого катализатора, такого как Pd(dba)₂, ацетат палладия или Pd₂(dba)₃, соответствующего основания (карбонат цезия или триэтиламин, среди прочего) и подходящего лиганда, такого как 1,2,3,4,5-пентафенил-1'-(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен, Xantphos или XPhos, в соответствующем растворителе (например, бутанол, толуол, диоксан или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Альтернативно, превращение можно проводить в присутствии подходящего основания (например, N, N-диизопропилэтиламин или триэтиламин) и подходящего растворителя, такого как диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, дихлорметан, ацетонитрил, диметилформамид, метанол, этанол, или их смесь.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 11



R^{1b} , V^1 и V^2 имеют указанные выше значения.

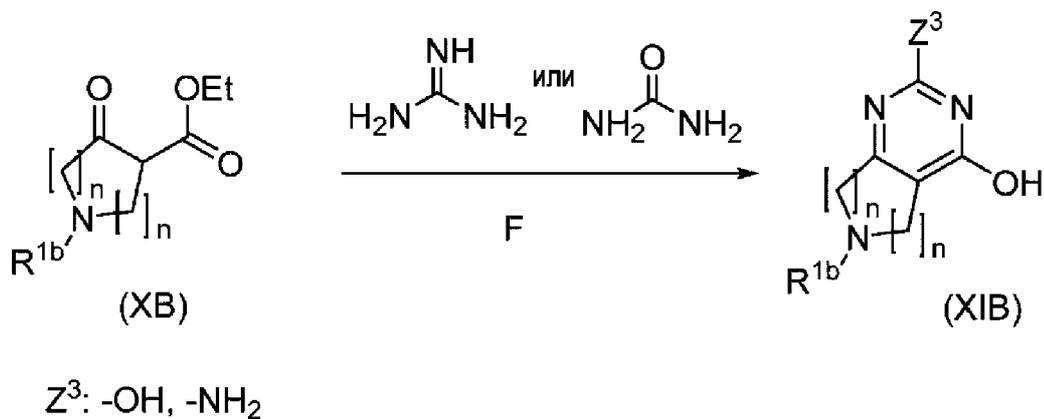
Стадия 1 (Реакция E)

Затем гидроксильные группы соединения формулы (IXB) превращают в хлориды с получением соединения формулы (IIВ) в соответствии с изобретением, как показано в реакции E на схеме 11 выше.

Реакцию E проводят в стандартных условиях хлорирования в присутствии соответствующих хлорирующих агентов, таких как фосфорилхлорид, пентахлорид фосфора, хлорид кобальта или бис(трихлорметил)карбонат, и подходящего основания (например, триэтиламин, N, N-диэтиланилин, N, N-диизопропилэтиламин или 4-(диметиламино)пиридин) и подходящего растворителя, такого как диметилформамид, дихлорметан, тетрагидрофуран или их смесь.

Реакционную смесь перемешивают при низкой температуре, комнатной температуре или нагревают до тех пор, пока не будут израсходованы исходные вещества. Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Схема 12



R^{1b} имеет значение, как определено выше и каждый n независимо равен 1, 2, 3 или 4.

Стадия 1 (Реакция F)

В другом способе согласно изобретению соединение формулы (XB), где R^{1b} имеет значение, как определено выше, подвергают взаимодействию с мочевиной или гуанидином с получением соединения формулы (XIB), как показано в реакции F на приведенной выше схеме (схема 12).

Реакцию F проводят в стандартных условиях циклоконденсации, например, в присутствии подходящего основания (например, гидрид натрия, метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия, 1,8-диазабицикло(5.4.0)ундец-7-ен или карбонат калия) и подходящего растворителя (например, этанол, метанол, диметилформамид или их смесь) и, например, при комнатной температуре или температуре флегмы.

Реакцию можно проводить с использованием защитных групп, и эти защитные группы могут быть удалены после завершения реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области (см. T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, New York, 1999).

Применение соединений по изобретению

Полезность соединений по изобретению, включая фармацевтически приемлемые соли или сольваты, в настоящих способах может быть продемонстрирована в соответствующих анализах *in vitro* или *in vivo*. Соединения по изобретению обладают способностью повышать активность β -глюкоцереброзидазы. Таким образом, соединения по изобретению можно применять/вводить для лечения и/или профилактики состояний, связанных с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента, таких как, например, лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии. В одном аспекте лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Гоше. В другом аспекте α -синуклеинопатия представляет собой болезнь Паркинсона. В другом аспекте состояние, связанное с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, представляет собой заболевание или расстройство, выбранное из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба и нормального старения. См., например, Maegawa G. H. B. et al., *The Journal of Biological Chemistry* 284(35):23502-23516 (2009); Jung O. et al., *Expert Rev. Proteomics*. 13(5):471-479 (2016); Mazzulli J. R. et al., *The Journal of Neuroscience* 36(29):7693-7706 (2016); Khanna R. et al., *FEBS Journal* 277:1618-1638 (2010); Parenti G. et al., *Molecular Therapy* 23(7):1138-1148 (2015); и Sun Y. et al., *The Journal of Biological Chemistry* 287(6):4275-4287 (2012).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по изобретению. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или

профилактики лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Гоше, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики α -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона, у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания или расстройства у пациента, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения, включающему введение эффективного количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте любой способ, описанный в настоящем документе, может дополнительно включать введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии. В другом аспекте фермент представляет собой β -глюкоцереброзидазу или ее аналог. В другом аспекте фермент представляет собой имиглюцеразу. В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона. В

другом аспекте низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксинаджиримицина (NN-DNJ), амброксола и миглустата. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксинаджиримицина (NN-DNJ) и амброксола. В другом аспекте низкомолекулярный шаперон представляет собой миглустат.

В другом аспекте терапевтическое средство представляет собой эффективное количество субстрат-редуцирующего агента для субстрат-редуцирующей терапии. В другом аспекте субстрат-редуцирующий агент представляет собой миглустат.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента, нуждающегося в этом. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении лизосомной болезни накопления, такой как болезнь Гоше. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении α -синуклеинопатии, такой как болезнь Паркинсона. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2

типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба и нормального старения. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение также относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по изобретению, как описано в настоящем документе, для применения в качестве лекарственного средства. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению, как описано в настоящем документе, для получения лекарственного средства для профилактики или лечения состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, для

применения для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, такого как лизосомные болезни накопления и α -синуклеинопатии, описанные в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IA) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе. В другом аспекте соединение по изобретению представляет собой соединение формулы (IB) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, как описано в настоящем документе.

Фармацевтические композиции

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В другом аспекте композиция содержит эффективное количество соединения формулы (IA) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В другом аспекте композиция содержит эффективное количество соединения формулы (IB) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, как описано в настоящем документе, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Благодаря своей активности соединения по изобретению могут быть использованы в медицине человека. Как описано выше, соединения по изобретению применимы, например, для лечения или профилактики лизосомных болезней накопления, таких как болезнь Гоше, и α -синуклеинопатий, таких как болезнь Паркинсона. Соединения по изобретению можно вводить любому пациенту, страдающему любым из указанных состояний. Термин «пациент», используемый в настоящем документе, относится к любому человеку, который может получить благоприятные эффекты соединения по изобретению.

При введении пациенту соединение по изобретению можно вводить в качестве компонента композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

Соединения по изобретению можно вводить в комбинации по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством. Введение соединений по изобретению по меньшей мере с одним другим терапевтическим средством может быть последовательным или одновременным. В другом аспекте соединение по изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство вводят в отдельных лекарственных формах. В другом аспекте соединение по изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство вводят одновременно в одной и той же лекарственной форме.

Термин «эксципиент» относится к наполнителю, разбавителю или адьюванту, который вводят вместе с активным ингредиентом. Такие фармацевтические эксципиенты могут представлять собой стерильные жидкости, такие как вода и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как

арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. В качестве носителей можно использовать воду или солевые водные растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, например, для растворов для инъекций. Подходящие фармацевтические носители описаны в "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E.W. Martin, 21st Edition, 2005; или "Handbook of Pharmaceutical Excipients," Rowe C.R.; Paul J.S.; Marian E.Q., sixth Edition, включенные в настоящее описание в качестве ссылки.

Примеры фармацевтических композиций включают любые твердые композиции (таблетки, пилюли, капсулы, гранулы и тому подобное) или жидкие композиции (растворы, суспензии или эмульсии) для перорального, местного или парентерального введения.

В другом варианте осуществления фармацевтические композиции находятся в форме для перорального введения. Фармацевтические формы, подходящие для перорального введения, могут представлять собой таблетки и капсулы и могут содержать обычные эксципиенты, известные в данной области, такие как связующие вещества, например, сироп, гуммиарабик, желатин, сорбит, трагакант или поливинилпирролидон; наполнители, например лактоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция, сорбит или глицин; скользящие вещества для получения таблеток, например, стеарат магния; разрыхлители, например крахмал, поливинилпирролидон, натрия крахмала гликолят или микрокристаллическую целлюлозу; или фармацевтически приемлемые смачивающие агенты, такие как лаурилсульфат натрия.

Твердые композиции для ухода за полостью рта могут быть получены обычными способами смешивания, наполнения или получения таблеток. Можно использовать повторяющиеся операции смешивания для распределения активного ингредиента во всех композициях, в которых используются большие количества наполнителей. Такие операции являются обычными в данной области техники. Таблетки можно получить, например, путем сухой или влажной грануляции и необязательно могут быть покрыты хорошо известными в обычной фармацевтической практике способами, в частности, с использованием энтеросолюбильного покрытия.

Фармацевтические композиции также могут быть адаптированы для парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии или лиофилизированные продукты в соответствующей стандартной лекарственной форме. Можно использовать подходящие эксципиенты, такие как наполнители, буферные агенты или поверхностно-активные вещества.

Упомянутые лекарственные формы могут быть получены с использованием стандартных способов, таких как описанные или упомянутые в Фармакопеех Испании и США и аналогичных справочных текстах.

Как правило, эффективное количество вводимого соединения по изобретению зависит от относительной эффективности выбранного соединения, тяжести состояния или расстройства, подлежащего лечению, и массы тела пациента. Активное соединение можно вводить один или несколько раз в день, например, 1, 2, 3 или 4 раза в день, при этом

типичные общие суточные дозы находятся в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг массы тела/день до примерно 1000 мг/кг массы тела/день. В другом варианте осуществления эффективная доза соединения по изобретению составляет примерно 500 мг/кг массы тела/день или меньше. В другом варианте осуществления эффективная доза соединения по изобретению составляет примерно 100 мг/кг массы тела/день или меньше. В другом варианте осуществления эффективная доза находится в диапазоне от примерно 0,01 мг/кг массы тела/день до примерно 100 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению; в другом варианте осуществления от примерно 0,02 мг/кг массы тела/день до примерно 50 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению; и в другом варианте осуществления от примерно 0,025 мг/кг массы тела/день до примерно 20 мг/кг массы тела/день соединения по изобретению.

Композицию по настоящему изобретению можно получить способом, включающим смешивание соединения по изобретению с фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем. Смешивание можно осуществить, используя способы, известные для смешивания соединения и фармацевтически приемлемого эксципиента или носителя. В другом варианте осуществления соединение по изобретению присутствует в композиции в эффективном количестве.

Следующие примеры иллюстрируют, но не ограничивают, соединения, композиции и способы по настоящему изобретению. Подходящие модификации и адаптации множества состояний и параметров, обычно встречающихся в клинической терапии, которые очевидны для специалистов в данной области с учетом настоящего описания, находятся в пределах сущности и объема настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Общие условия эксперимента

Здесь и далее термин «ч» означает часы, «экв.» означает эквиваленты, «мин» означает минуты, "ВЭЖХ" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "TLC" означает тонкослойную хроматографию, "LC-MS" или "HPLC-MS" означает жидкостная хроматография-масс-спектрометрия, " CDCl_3 " означает дейтерированный хлороформ, " DMSO-d_6 " означает дейтерированный диметилсульфоксид, "DCM" означает дихлорметан, "MeOH" означает метанол, "ACN" означает ацетонитрил, "THF" означает тетрагидрофуран, "DMF" означает диметилформамид, "EtOAc" означает этилацетат, " NaHCO_3 " означает бикарбонат натрия, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "DIPEA" означает N, N-диизопропилэтиламин, "HATU" означает 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат, " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ " означает трис(добензилиденацетон)-дипалладий(0), " $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ " означает палладий-тетраakis(трифенилфосфин), "DavePhos" означает 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, "XPhos" означает 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, " $\text{Zn}(\text{CN})_2$ " означает цианид цинка(II), " $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ " означает трис(добензилиденацетон)-дипалладий(0), "XantPhos" означает 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, " SnCl_2 " означает хлорид олова(II) и "TBTU"

О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния тетрафторборат”.

Приведенные в настоящем документе названия соединений по IUPAC были созданы с помощью ChemBioDraw Ultra 12.0. или 12.0.2. Спектры ¹H ЯМР записывали на приборе Bruker (400 МГц).

Спектры ВЭЖХ записывали на Waters 2695, Agilent 1260 Infinity-2 & Waters UPLC - H class.

LC-MS анализ соединений проводили в соответствии с одним из следующих способов:

Способ-A1: SunFire C18 (50 мм x 2,1 мм, 5 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 0,30 мл/мин; температура колонки: 35°C; время эксперимента: 9 мин; подвижная фаза А: ACN/MeOH (50:50), В: 100 mM раствор ацетата аммония, С: вода; градиент: А:В:С 0,5 мин в 10:5:85+от 10:5:85 до 95:5:0 за 4 мин+4,5 мин в 95:5:0; хроматографическая система: Waters Alliance HT 2795 и PDA 2996; масс-спектрометр: Micromass ZQ2000 одиночный квадрупольный (ESI).

Способ-B1: SunFire C18 (100 мм x 2,1 мм, 3,5 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 0,30 мл/мин; температура колонки: 35°C; время эксперимента: 30 мин; подвижная фаза А: ACN/MeOH (50:50), В: 100 mM раствор ацетата аммония, С: вода; градиент: А:В:С 5 мин в 10:5:85+от 10:5:85 до 95:5:0 за 15 мин+10 мин в 95:5:0; хроматографическая система: Waters Alliance HT 2795 и PDA 2996; масс-спектрометр: Micromass ZQ2000 одиночный квадрупольный (ESI).

Способ-C1: Aquity UPLC BEH C18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 0,6 мл/мин; время эксперимента: 3,0 мин; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%В): 0/95, 0,3/95, 2,0/5, 3,5/5, 3,6/95 MASS: Agilent 1290 infinity, Mass:6150 SQD (ESI/APCI).

Способ-D1: XSelect C18 (50 мм x 4,6 мм, 3,5 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 1,6 мл/мин; температура колонки: 50°C; время эксперимента: 5 мин; подвижная фаза А: H₂O 0,1% муравьиная кислота, В: ацетонитрил 0,1% муравьиная кислота; градиент из В 5-95% В за 3,5 мин; хроматографическая система: Waters Alliance HT 2795 и PDA 2996; масс-спектрометр: 3100 Detector одиночный квадрупольный (ESI).

Способ-E1: Sunfire C18 (150 мм x 19 мм, 10 мкм); длина волны: длина волны выбирается с учетом максимального поглощения УФ-излучения мишенью; поток: 9-14 мл/мин; температура колонки: 30-35°C; время эксперимента: 30 мин; подвижная фаза, А: ACN (в некоторых случаях использовали MeOH:ACN (1:1) для улучшения разделения между мишенью и примесями); В: раствор бикарбоната аммония (pH 7); градиент: регулируется для каждого образца для увеличения разделения между мишенью и примесями; хроматографическая система: Dionex 3000 (PLCPO01), дополненный коллектором фракций foxu R1.

Способ-F1: BEH C18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 0,50 мл/мин; температура колонки: 35°C; время эксперимента: 20 мин;

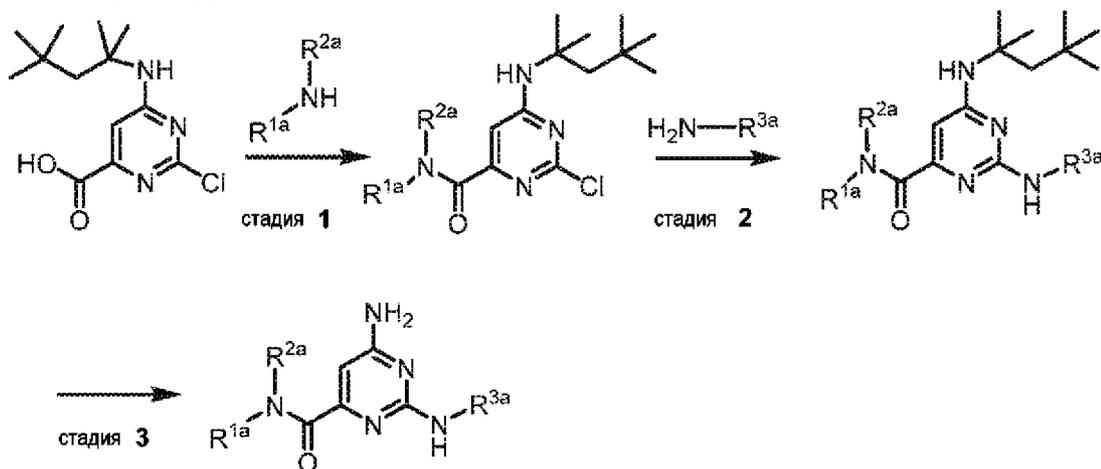
подвижная фаза А: 50 mM раствор формиата аммония, доведенный до pH 4 муравьиной кислотой, В: вода, С: ACN; градиент: А:В:С 0,5 мин в 5:80:15+от 5:80:15 до 10:85:5 за 4,5 мин+4 мин в 10:85:5; хроматографическая система: Acquity H Class UPLC; масс-спектрометр: Acquity QDa.

Способ-А2: Aquity UPLC ВЕН С18 (50 мм x 2,1 мм, 1,7 мкм); длина волны: 215 нм; поток: 0,6 мл/мин; время эксперимента: 4,0 мин; подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в воде и В: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; Время и подвижная фаза-градиент (время в мин/%А): 0,0/95, 0,3/95, 2,0/5, 3,5/5, 3,6/95, 4,2/95; MASS: Waters Acquity UPLC с SQD(ESI/APCI).

Способ-В2: SunFire C18 (50 мм x 2,1 мм, 5 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 0,30 мл/мин; температура колонки: 35°C; время эксперимента: 9 мин; подвижная фаза А: ACN/MeOH (50:50), В: 100 mM раствор ацетата аммония, С: вода; градиент: А:В:С 0,5 мин в 10:5:85+от 10:5:85 до 95:5:0 за 4 мин+4,5 мин в 95:5:0; хроматографическая система: Waters Alliance HT 2795 и PDA 2996; масс-спектрометр: Micromass ZQ2000 одиночный квадрупольный (ESI).

Способ-С2: SunFire C18 (100 мм x 2,1 мм, 3,5 мкм); длина волны: PDA MaxPlot 210,0-400 нм; поток: 0,30 мл/мин; температура колонки: 35°C; время эксперимента: 30 мин; подвижная фаза А: ACN/MeOH (50:50), В: 100 mM раствор ацетата аммония, С: вода; градиент: А:В:С 5 мин в 10:5:85+от 10:5:85 до 95:5:0 за 15 мин+10 мин в 95:5:0; хроматографическая система: Waters Alliance HT 2795 и PDA 2996; масс-спектрометр: Micromass ZQ2000 одиночный квадрупольный (ESI).

Общая процедура А



Стадия 1

К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты (1,0 экв.), соответствующего амина (1,5 экв.) (пр.: 1-фенилпиперазин) и НАТУ (0,7 экв.) в DMF (15 мл/ммоль) добавляли DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14-16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 15%-30%) с получением желаемого амидного продукта (пр.: ((2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

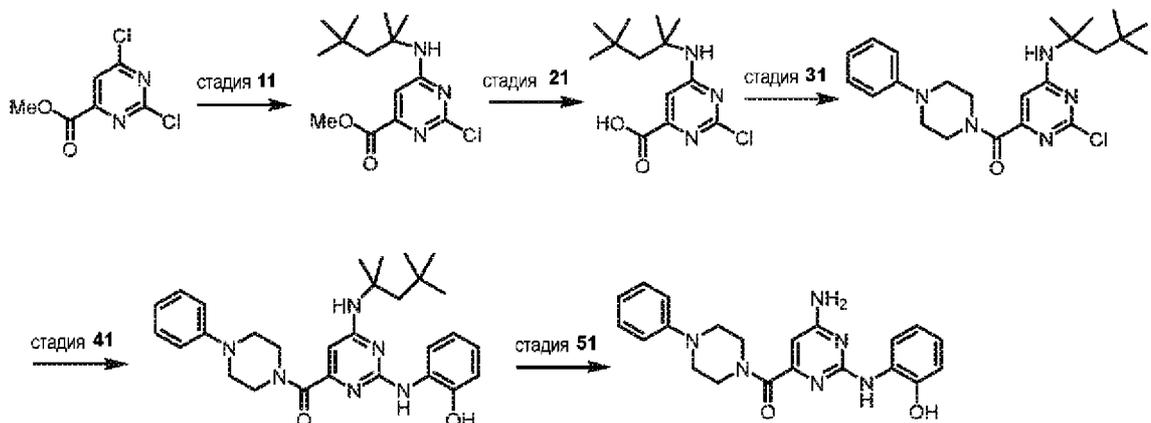
Стадия 2

К перемешиваемому раствору соответствующего арилхлорида (пр.: (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон) (1,0 экв.) в н-бутаноле (7,0 мл/ммоль) добавляли соответствующий анилин (пр.: 2-аминофенол) (1,1 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 1 капля) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100-115°C в течение 18 ч. Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 15%-30%) с получением желаемого продукта амина. (пр.: (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Стадия 3

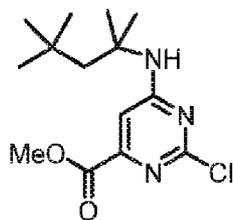
Перемешиваемый раствор соответствующего защищенного амина (пр.: (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон) (1,0 экв.) в TFA (15,0 мл/ммоль) перемешивали при 60°C или при комнатной температуре в течение 2-16 ч. Затем реакционную смесь полностью выпаривали с получением остатка, который нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM 0%-10%) и/или полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-D) с получением желаемого продукта амина (пр.: (6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Общая процедура A1 для синтеза примера 1



Стадия 11: Получение промежуточного соединения 1

Метил-2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилат



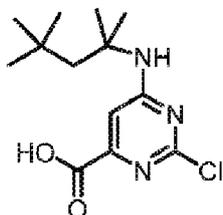
К перемешиваемой смеси метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (10 г, 48,3 ммоль, 1,0 экв.), трет-октиламина (11,6 мл, 72,46 ммоль, 1,5 экв.) в THF (10 мл) добавляли DIPEA (12,6 мл, 72,46 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал полную конверсию. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Выход: (10,4 г, 72%).

ES-MS [M+H]⁺: 300,0, Rt=6,76 мин (Способ-A1).

Стадия 21: Получение промежуточного соединения 2

2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота



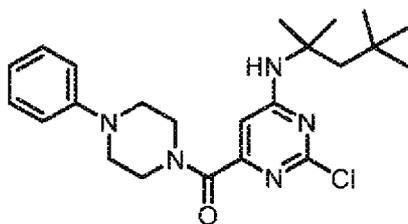
К перемешиваемой смеси метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (2,0 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в THF:H₂O (1:1, 50 мл) добавляли гидроксид лития (0,86 г, 35,9 ммоль, 5,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал полную конверсию. Смесь подкисляли добавлением конц. HCl и экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (1,02 г, 54% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 286,0, Rt=5,59 мин (Способ-A1).

Стадия 31: Получение промежуточного соединения 3

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



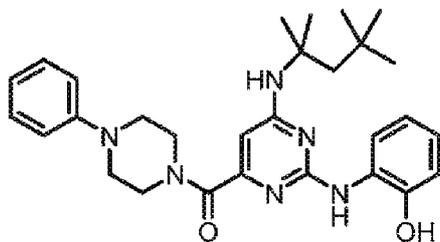
К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,40 ммоль, 1,0 экв.), 1-фенилпиперазина (0,32 мл, 2,09 ммоль, 1,5 экв.) и НАТУ (0,40 г, 1,00 ммоль, 0,7 экв.) в DMF (20 мл) добавляли DIPEA (0,32 мл, 1,84 ммоль, 1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 50%) показал полную конверсию. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (0,206 г, 35% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 430,0, Rt=7,146 мин (Способ-А1).

Стадия 41: Промежуточное соединение 4

(2-((2-Гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)



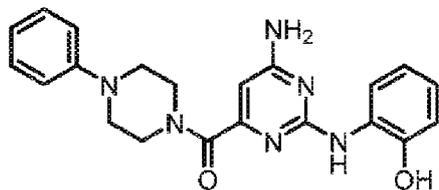
К перемешиваемому раствору (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона (0,206 г, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (3 мл) добавляли 2-аминофенол (0,060 г, 0,55 ммоль, 1,1 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 1 капля) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона, в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,155 г, 65%).

ES-MS $[M+H]^+$: 503,1, $R_t=7,052$ мин (Способ-А1).

Пример 1

(6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Перемешиваемый раствор (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона (0,155 г, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (2,0 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь полностью выпаривали с получением остатка, который подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 . Водную смесь экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10%) с получением указанного в заголовке соединения (6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон в виде белого твердого вещества.

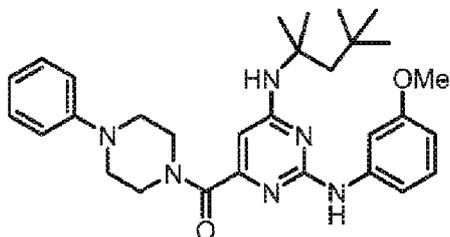
Выход: (0,069 г, 58%).

ES-MS $[M-H]^-$: 389,1, $R_t=16,93$ мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,14 (уш.с, 1H), 8,09-7,78 (м, 2H), 7,47-7,11 (м, 2H), 7,08-6,92 (м, 4H), 6,82 (тд, $J=3,8, 1,2$ Гц, 3H), 6,76-6,62 (м, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,72 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,59 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,19 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,11 (т, $J=5,2$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 5

(2-((3-метоксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



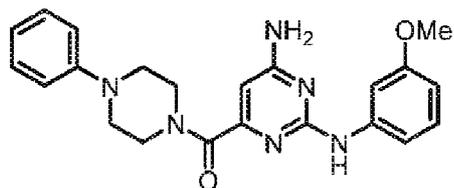
Промежуточное соединение 5 синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием м-анизидина и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,115 г, 96%).

ES-MS $[M+H]^+$: 517,1, $R_t=7,257$ мин (Способ-А1).

Пример 2

(6-амино-2-((3-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием (2-((3-метоксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон, и выделяли в виде белого порошка.

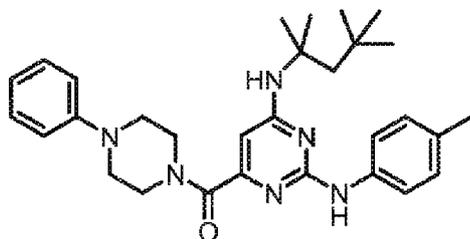
Выход: (0,039 г, 43%).

ES-MS $[M+H]^+$: 405,0, $R_t=17,96$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,11 (с, 1H), 7,53 (т, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,27 (ддд, $J=8,2, 2,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,8, 7,2$ Гц, 2H), 7,10 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,87-6,78 (м, 3H), 6,46 (ддд, $J=8,2, 2,5, 0,9$ Гц, 1H), 5,99 (с, 1H), 3,72 (кв, $J=3,8$ Гц, 2H), 3,69 (с, 3H), 3,59 (т, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,19 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,14 (д, $J=5,1$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 6

(4-Фенилпиперазин-1-ил)(2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)метанон



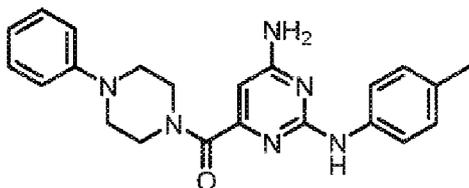
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием п-толуидина, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,094 г, 67%).

ES-MS $[M+H]^+$: 501,2, $R_t=7,458$ мин (Способ-A1).

Пример 3

(6-амино-2-(п-толиламино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой,

описанной для получения примера 1, с использованием (4-фенилпиперазин-1-ил)(2-п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)метанона, и выделяли в виде белого порошка.

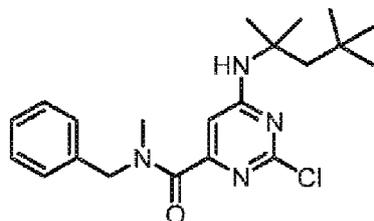
Выход: (0,034 г, 48%).

ES-MS [M+H]⁺: 389,0, Rt=18,640 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 7,70-7,58 (м, 2H), 7,23 (дд, J=8,6, 7,2 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,01-6,91 (м, 2H), 6,88-6,78 (м, 3H), 5,96 (с, 1H), 3,75-3,68 (м, 2H), 3,59 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,20 (д, J=5,4 Гц, 2H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,22 (с, 3H).

Промежуточное соединение 7

N-Бензил-2-хлор-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



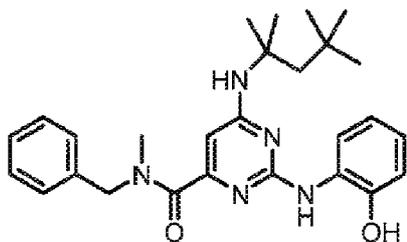
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием N-метил-1-фенилметанамина, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,310 г, 46%).

ES-MS [M+H]⁺: 389,0, Rt=7,09 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 8

N-Бензил-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



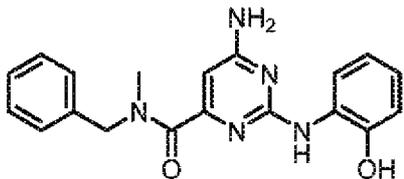
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-аминофенола, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,220 г, 60%).

ES-MS [M+H]⁺: 462,1, Rt=6,95 мин (Способ-A1).

Пример 4

6-амино-N-бензил-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием N-бензил-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметил-пентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

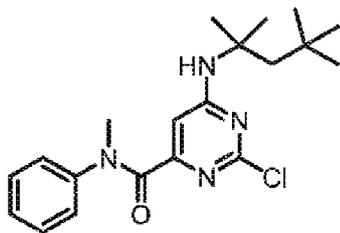
Выход: (0,135 г, 81%).

ES-MS [M-H]⁻: 350,1, Rt=16,50 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,12 (д, J=39,7 Гц, 1H), 8,43-7,70 (м, 2H), 7,48-7,35 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 4H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,87-6,80 (м, 2H), 6,79-6,68 (м, 1H), 5,99 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,60 (д, J=29,1 Гц, 2H), 2,84 (д, J=28,8 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 9

2-хлор-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



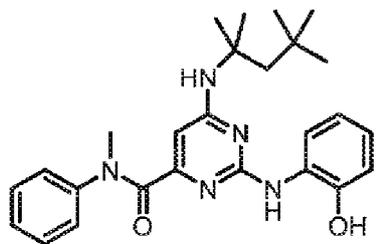
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием N-метиланилина, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,196 г, 60%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,0, Rt=6,823 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 10

2-((2-Гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-карбоксамид и 2-

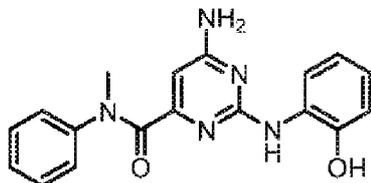
аминофенола, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,085 г, 36%).

ES-MS [M+H]⁺: 448,1, Rt=6,824 мин (Способ-А1).

Пример 5

6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

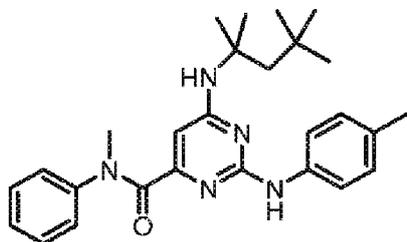
Выход: (0,046 г, 73%).

ES-MS [M-H]⁻: 336,0, Rt=15,46 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,10 (с, 1H), 7,63 (уш.с, 2H), 7,44-7,00 (м, 5H), 6,85-6,76 (м, 4H), 6,76-6,66 (м, 1H), 5,91 (с, 1H), 3,33 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 11

N-метил-N-фенил-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



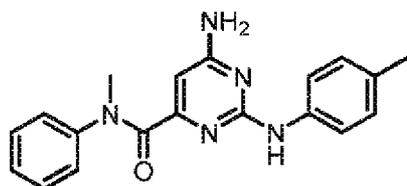
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид и п-толуидина, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,106 г, 71% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 446,1, Rt=7,189 мин (Способ-А1).

Пример 6

6-амино-N-метил-N-фенил-2-(п-толиламино)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой,

описанной для получения примера 1, с использованием N-метил-N-фенил-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)-амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

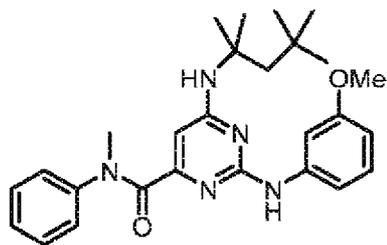
Выход: (0,033 г, 50%).

ES-MS $[M+H]^+$: 334,1, Rt=17,108 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,73 (уш.с, 1H), 7,42-7,05 (м, 7H), 6,96 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,68-6,49 (м, 2H), 5,90 (с, 1H), 3,34 (д, J=0,4 Гц, 3H), 2,21 (с, 3H).

Промежуточное соединение 12

2-((3-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



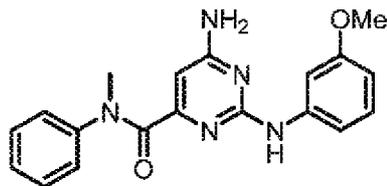
Это соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-карбоксамид и м-анизидина, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,120 г, 68%).

ES-MS $[M+H]^+$: 462,1, Rt=6,975 мин (Способ-А1).

Пример 7

6-амино-2-((3-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-((3-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

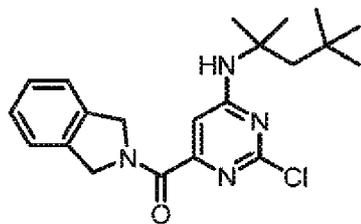
Выход: (0,053 г, 59%).

ES-MS $[M+H]^+$: 350,0, Rt=16,374 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (с, 1H), 7,41-7,14 (м, 6H), 7,13-6,99 (м, 2H), 6,66 (уш.с, 2H), 6,47-6,40 (м, 1H), 5,87 (с, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,34 (с, 3H).

Промежуточное соединение 13

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанол



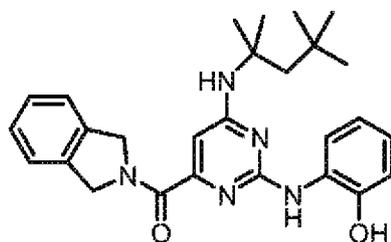
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием изоиндолин гидрохлорида, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,029 г, 71% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 387,0, Rt=7,657 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 14

(2-((2-Гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



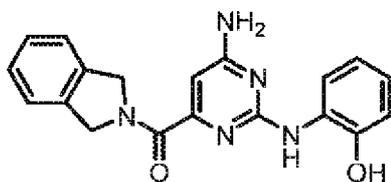
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-(изоиндолин-2-ил)метанола, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,240 г, 70%).

ES-MS $[M+H]^+$: 460,1, Rt=7,398 мин (Способ-А1).

Пример 8

(6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанола, и выделяли в виде розового порошка.

Выход: (0,029 г, 16%).

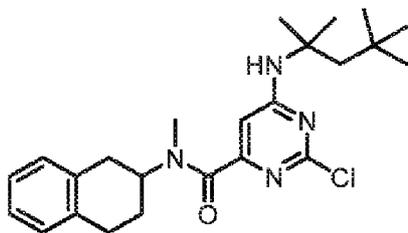
ES-MS $[M+H]^+$: 348,0, Rt=16,891 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,06 (с, 1H), 8,06-7,76 (м, 2H), 7,49-7,36 (м, 1H),

7,36-7,21 (м, 3H), 6,99 (уш.с, 2H), 6,94-6,82 (м, 2H), 6,81-6,67 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,82 (с, 2H).

Промежуточное соединение 15

2-хлор-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



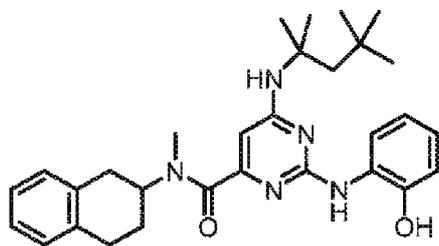
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием N-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,326 г, 55%).

ES-MS [M-H]⁻: 429,0, Rt=7,592 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 16

2-((2-Гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



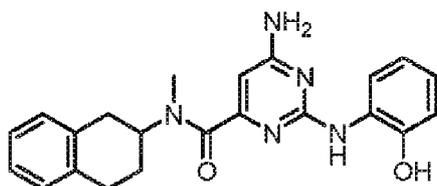
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,334 г, 87%).

ES-MS [M-H]⁻: 500,1, Rt=7,452 мин (Способ-А1).

Пример 9

6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого порошка.

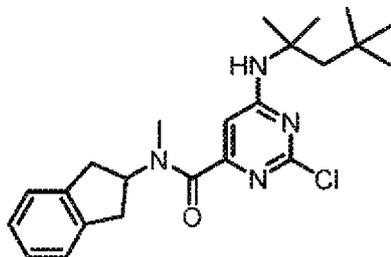
Выход: (0,048 г, 19%).

ES-MS [M+H]⁺: 388,0, Rt=18,006 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (уш.с, 1H), 8,05-7,83 (м, 3H), 7,12 (с, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,89-6,80 (м, 2H), 6,80-6,67 (м, 1H), 5,96-5,91 (м, 1H), 4,71-4,55 (м, 0,3H), 3,97-3,88 (м, 0,7H), 3,21-2,96 (м, 1H), 2,96-2,85 (м, 3H), 2,85-2,71 (м, 2H), 2,71-2,57 (м, 1H), 2,02-1,85 (м, 2H).

Промежуточное соединение 17

2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



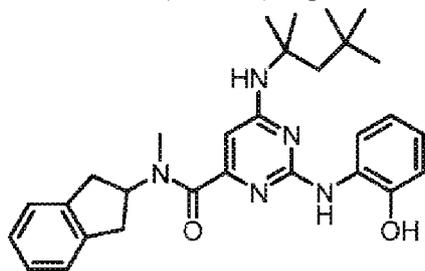
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием N-метил-2,3-дигидро-1H-инден-2-амина, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,531 г, 98%).

ES-MS [M+H]⁺: 415,0, Rt=7,590 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 18

N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



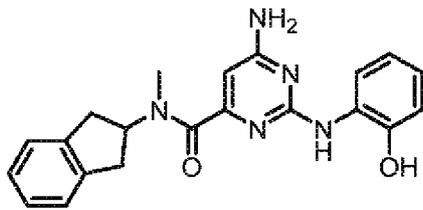
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,475 г, 76%).

ES-MS [M+H]⁺: 488,1, Rt=7,464 мин (Способ-A1).

Пример 10

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого порошка.

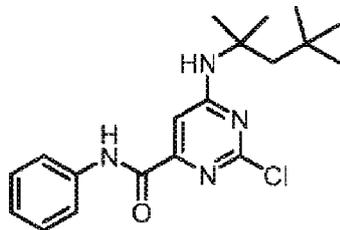
Выход: (0,239 г, 64%).

ES-MS [M+H]⁺: 376,0, Rt=17,717 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,18 (уш.с, 1H), 7,97-7,80 (м, 2H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,4 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 3H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,87-6,80 (м, 2H), 6,77 (ддд, J=8,7, 6,3, 2,4 Гц, 1H), 5,94 (д, J=14,9 Гц, 1H), 5,41-5,28 (м, 1H), 4,70 (р, J=7,7 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=16,3, 8,4 Гц, 1H), 3,05 (г, J=7,5 Гц, 3H), 2,77 (д, J=16,1 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 19

2-хлор-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



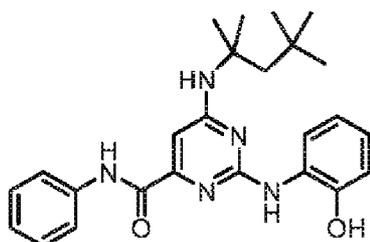
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием анилина, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,307 г, 81%).

ES-MS [M+H]⁺: 361,0, Rt=7,526 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 20

2-((2-Гидроксифенил)амино)-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



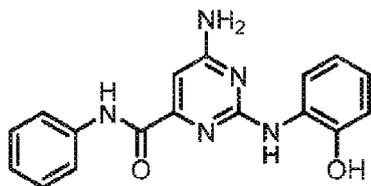
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамида, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,220 г, 60%).

ES-MS [M+H]⁺: 434,1, Rt=7,571 мин (Способ-A1).

Пример 11

6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-карбоксамида, и выделяли в виде желтого порошка.

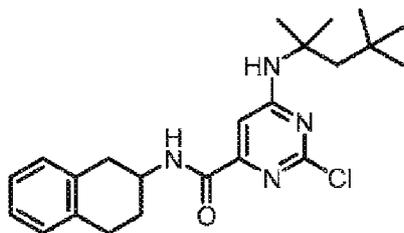
Выход: (0,028 г, 17%).

ES-MS [M+H]⁺: 322,0, Rt=17,818 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,24 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,7, 1,2 Гц, 2H), 7,38 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,24-7,05 (м, 3H), 6,97-6,74 (м, 3H), 6,61 (с, 1H).

Промежуточное соединение 21

2-хлор-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



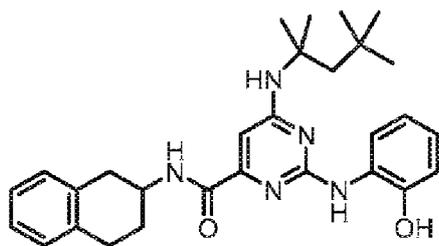
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,111 г, 15%).

ES-MS [M+H]⁺: 415,0, Rt=8,074 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 22

2-((2-Гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



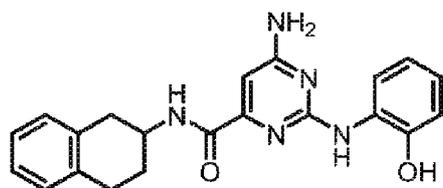
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметил-пентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого порошка.

Выход: (0,038 г, 29%).

ES-MS $[M+H]^+$: 488,1, Rt=7,614 мин (Способ-А1).

Пример 12

6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде коричневого порошка.

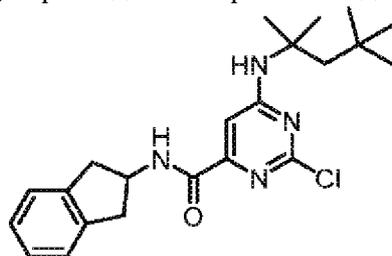
Выход: (0,012 г, 44%).

ES-MS $[M-H]^-$: 374,0, Rt=18,723 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,25-6,98 (м, 6H), 6,93-6,77 (м, 2H), 6,71 (ддд, J=8,8, 6,9, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,40-3,92 (м, 1H), 3,01 (дд, J=16,2, 5,2 Гц, 1H), 2,90-2,82 (м, 3H), 2,17-1,95 (м, 1H), 1,93-1,72 (м, 1H).

Промежуточное соединение 23

2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



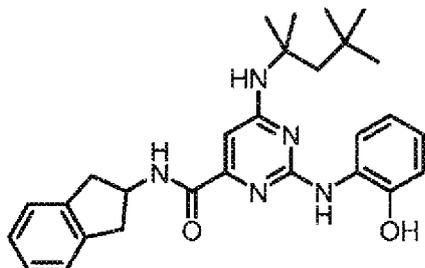
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 3, с использованием 2,3-дигидро-1H-инден-2-амина, и выделяли в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (0,169 г, 40%).

ES-MS $[M+H]^+$: 401,0, Rt=7,634 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 24

N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



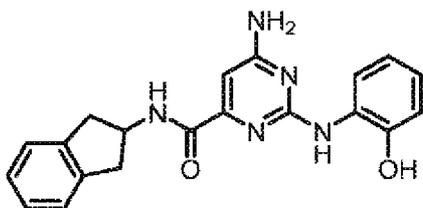
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 4, с использованием 2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде желтого твердого вещества.

Выход: (0,100 г, 50%).

ES-MS $[M+H]^+$: 474,1, Rt=7,296 мин (Способ-А1).

Пример 13

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде оранжевого порошка.

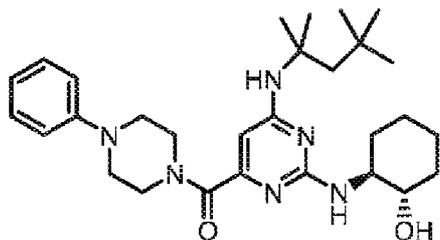
Выход: (0,021 г, 33%).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,0, Rt=18,309 мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 8,49 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,08 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,19-7,13 (м, 2H), 7,09 (уш.с, 2H), 6,90-6,76 (м, 2H), 6,70 (ддд, J=8,0, 6,9, 2,1 Гц, 1H), 6,53 (с, 1H), 4,67 (кв т, J=7,7, 6,5 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=15,8, 7,5 Гц, 2H), 2,96 (дд, J=15,8, 6,4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 25

2-(((1S,2S)-2-Гидроксициклогексил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



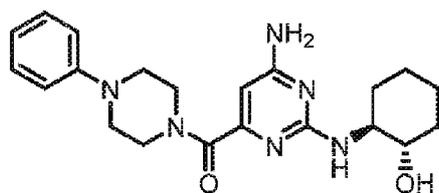
К перемешиваемому раствору (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона (0,148 г, 0,345 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли (1S,2S)-2-аминоциклогексан-1-ол (0,119 г, 1,03 ммоль, 3,0 экв.) и K_2CO_3 (96 мг, 0,69 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (0,180 г, неочищенное).

ES-MS $[M+H]^+$: 509,2, $R_t=7,112$ мин (Способ-А1).

Пример 14

(6-амино-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием 2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-ил(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона, и выделяли в виде светло-коричневого порошка.

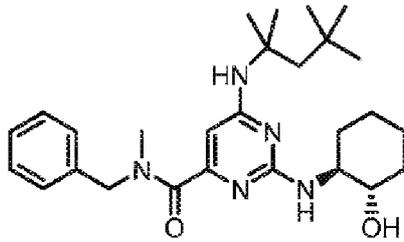
Выход: (0,007 г, 6%).

ES-MS $[M+H]^+$: 397,0, $R_t=16,59$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,23 (дд, $J=8,7, 7,2$ Гц, 2H), 6,98-6,92 (м, 2H), 6,81 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 6,52 (уш.с, 2H), 6,26 (уш.с, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 4,08-3,45 (м, 6H), 3,22-2,90 (м, 4H), 2,06-1,78 (м, 2H), 1,65-1,54 (с, 2H), 1,27-1,09 (м, 4H).

Промежуточное соединение 26

N-Бензил-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



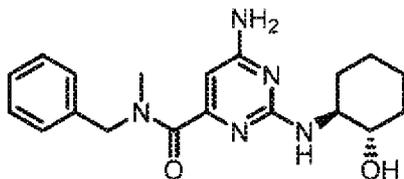
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 24, с использованием N-бензил-2-хлор-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,10 г, 31%).

ES-MS $[M+H]^+$: 468,1, $R_t=7,046$ мин (Способ-А1).

Пример 15

6-амино-N-бензил-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метилпиримидин-4-карбоксамид



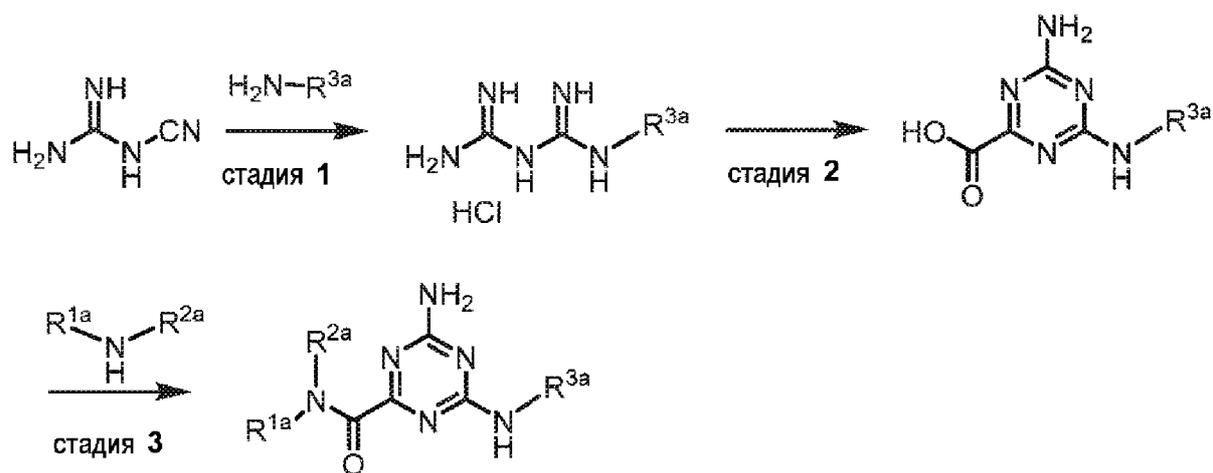
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 1, с использованием N-бензил-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,013 г, 5%).

ES-MS $[M+H]^+$: 356,1, $R_t=16,109$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,69-7,11 (м, 5H), 6,67-6,44 (м, 2H), 6,39-6,07 (м, 1H), 5,92-5,65 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,61-3,42 (м, 1H), 2,81 (д, $J=41,4$ Гц, 3H), 2,18-1,72 (м, 2H), 1,68-1,36 (м, 2H), 1,34-0,92 (м, 6H).

Общая процедура В



Стадия 1

К смеси соответствующего амина (пр.: 3-броманилин) (1,0 экв.) и дициандиамида (1,0 экв.) добавляли 3М HCl (0,33 мл/ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. После завершения реакции, реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении, и дважды совместно перегоняли с толуолом. Неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром или растирали с EtOAc и сушили с получением желаемого продукта бигуанида (пр.: 3-бромфенилбигуанид гидрохлорид).

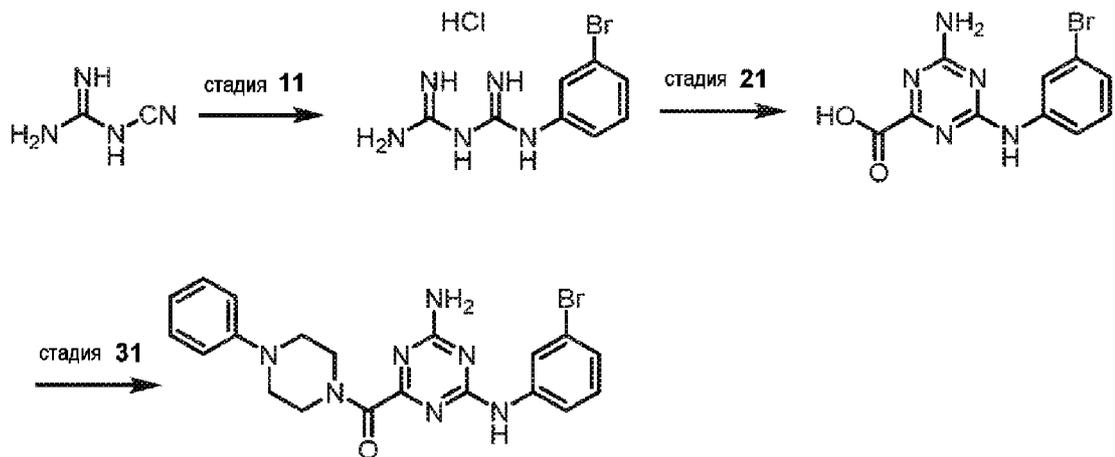
Стадия 2

К перемешиваемому раствору соответствующего соединения бигуанида (пр.: 3-бромфенилбигуанид гидрохлорид) (1,0 экв.) и диэтилоксалата (3,0 экв.) в метаноле (5,12 мл/ммоль) добавляли метоксид натрия 25% в метаноле (1,0-5 экв.). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество выливали в воду и фильтровали с получением белого твердого вещества, которое обрабатывали LiOH (5 экв.) в THF:H₂O (1:1, 12 мл/ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь подкисляли концентрированной HCl и и полученную суспензию фильтровали с получением желаемого производного карбоновой кислоты (пр.: 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновая кислота).

Стадия 3

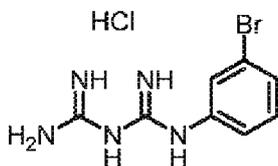
Следуя общей процедуре А, стадия 1.

Общая процедура В1-1 для синтеза примера 16



Стадия 11: Получение промежуточного соединения 27

3-бромфенилбигуанид гидрохлорид



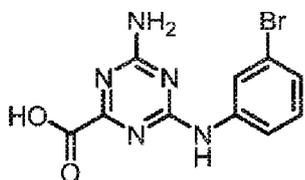
К смеси 3-броманилина (2,0 г, 11,63 ммоль, 1,0 экв.) и дициандиамида (0,978 г, 11,63 ммоль, 1,0 экв.) добавляли 3М HCl (3,84 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. После завершения реакции, реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и полностью выпаривали при пониженном давлении, и дважды совместно перегоняли с толуолом. Неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества.

Выход: (1,79 г, 53%).

ES-MS [M+H]⁺: 255,9, Rt=7,149 мин (Способ-А1).

Стадия 21: Получение промежуточного соединения 28

4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору 3-бромфенилбигуанид гидрохлорида (0,30 г, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) и диэтилоксалата (0,48 мл, 3,51 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (6 мл) добавляли NaOMe 25% в MeOH (0,32 мл, 1,17 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество выливали в воду и фильтровали с получением белого твердого вещества,

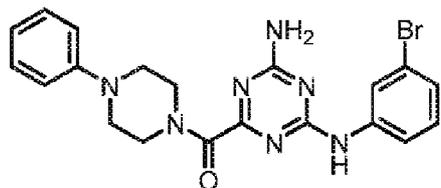
которое обрабатывали LiOH (0,127 г, 5,3 ммоль, 5 экв.) в THF:H₂O (1:1, 14 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь подкисляли конц. HCl и полученную суспензию фильтровали с получением 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,298 г, 82% за 2 стадии).

ES-MS [M+H]⁺: 311,9, Rt=0,648 мин (Способ-A1).

Стадия 31: Получение примера 16

(4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанол



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3, с использованием 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты, и выделяли в виде белого порошка.

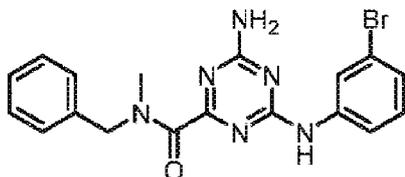
Выход: (0,040 г, 18%).

ES-MS [M+H]⁺: 455,9, Rt=18,585 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (уш.с, 1H), 8,02 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,20-7,12 (м, 1H), 6,96 (д, J=7,8 Гц, 2H), 6,82 (т, J=7,2 Гц, 1H), 3,80-3,65 (м, 2H), 3,47 (т, J=5,0 Гц, 2H), 3,18 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,13 (т, J=5,1 Гц, 2H).

Пример 17

4-амино-N-бензил-6-((3-бромфенил)амино)-N-метил-1,3,5-триазин-2-карбоксамид



Это соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3, с использованием 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты и N-метил-1-фенилметанамина, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,068 г, 34% выход).

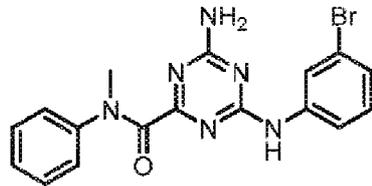
ES-MS [M+H]⁺: 414,9, Rt=18,216 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,99-9,85 (м, 1H), 8,00 (дт, J=9,3, 2,0 Гц, 1H), 7,82-7,70 (м, 1H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,42-7,34 (м, 3H), 7,31 (д кв, J=7,6, 1,5 Гц, 2H), 7,24 (тд,

$J=8,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,17 (ддт, $J=7,9, 2,0, 1,0$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J=68,5$ Гц, 2H), 2,80 (д, $J=24,2$ Гц, 3H).

Пример 18

4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-N-метил-N-фенил-1,3,5-триазин-2-карбоксамид



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3, с использованием 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты и N-метиланилина, и выделяли в виде белого порошка.

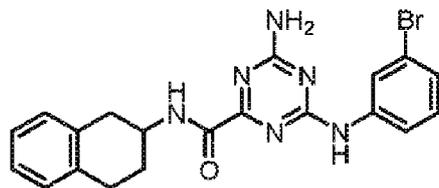
Выход: (0,029 г, 29%).

ES-MS $[M+H]^+$: 398,9, $R_t=17,847$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,41-6,89 (м, 12H), 3,32 (с, 3H).

Пример 19

4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-карбоксамид



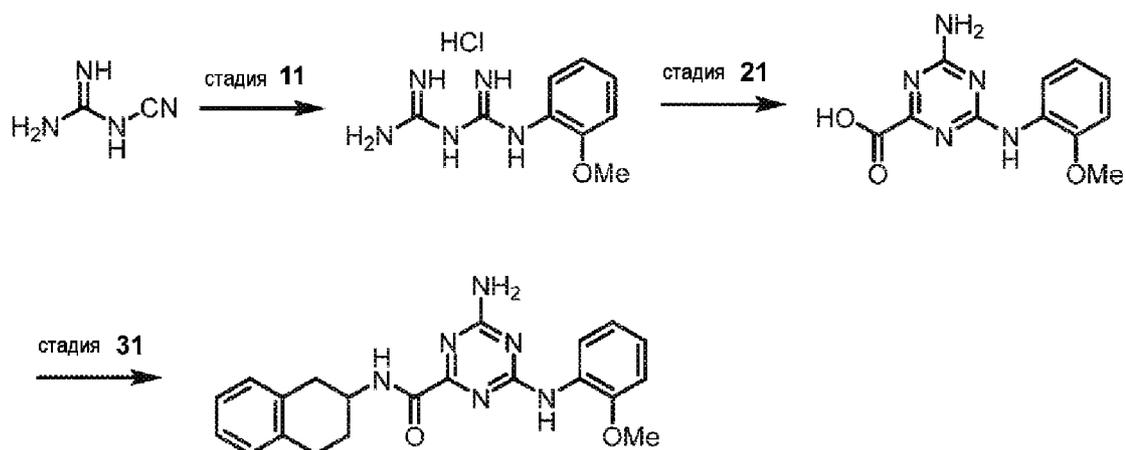
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3, с использованием 4-амино-6-((3-бромфенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,008 г, 3%).

ES-MS $[M+H]^+$: 438,9, $R_t=19,904$ мин (Способ-B1).

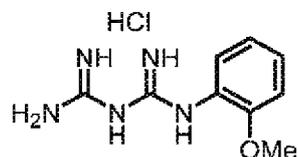
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,04 (уш.с, 1H), 8,31 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,06 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,54-7,43 (м, 2H), 7,41-7,13 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 4H), 4,30-3,99 (м, 1H), 3,03 (дд, $J=16,5, 4,6$ Гц, 1H), 2,92-2,71 (м, 3H), 2,08-1,93 (м, 1H), 1,78 (ддт, $J=12,4, 10,3, 8,0$ Гц, 1H).

Общая процедура B1-2 для синтеза примера 20



Стадия 11: Получение промежуточного соединения 29

2-метоксифенилбигуанид гидрохлорид



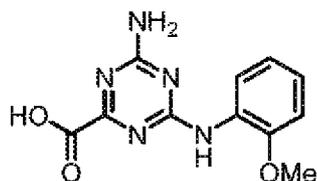
К смеси *o*-анизидина (1,0 г, 8,13 ммоль, 1,0 экв.) и дициандиамида (0,700 г, 8,29 ммоль, 0,7 экв.) добавляли 3М HCl (2,84 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и полностью выпаривали при пониженном давлении, и дважды совместно перегоняли с толуолом. Неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением желаемого продукта в виде розового твердого вещества.

Выход: (1,96 г, 99%).

ES-MS [M+H]⁺: 208,1, Rt=7,037 мин (Способ-А1).

Стадия 21: Получение промежуточного соединения 30

4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновая кислота



К перемешиваемому раствору 2-метоксифенилбигуанид гидрохлорида (0,83 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) и диэтилоксалата (1,46 мл, 10,8 ммоль, 3,0 экв.) в MeOH (18 мл) добавляли NaOMe 25% в MeOH (0,96 мл, 16,8 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Полученное твердое вещество выливали в воду и фильтровали с получением белого твердого вещества, которое обрабатывали LiOH (0,290 г, 12,1 ммоль, 5,0 экв.) в THF:H₂O (1:1, 30 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь

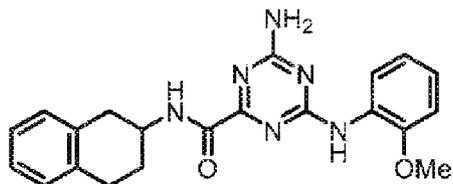
подкисляли конц. HCl и полученную суспензию фильтровали с получением 4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

Выход: (0,517 г, 58% за 2 стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 261,0, Rt=0,567 мин (Способ-A1).

Стадия 31: Получение примера 20

4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-карбоксамид



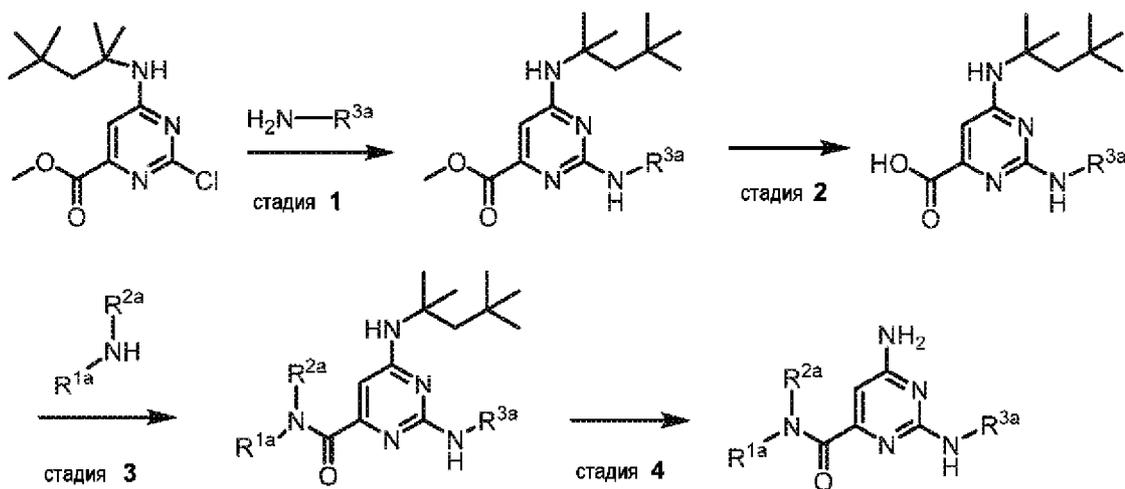
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для промежуточного соединения 3, с использованием 4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)-1,3,5-триазин-2-карбоновой кислоты и 1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-амина, и выделяли в виде белого порошка.

Выход: (0,028 г, 14%).

ES-MS $[M+H]^+$: 391,0, Rt=19,011 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52-8,35 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,346-7,29 (м, 2H), 7,23-6,99 (м, 6H), 6,92 (тд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 4,22-4,02 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,00 (дд, J=16,2, 5,3 Гц, 1H), 2,92-2,68 (м, 3H), 1,99 (тд, J=8,5, 4,6 Гц, 1H), 1,87-1,64 (м, 1H).

Общая процедура С



Стадия 1

К перемешиваемому раствору соответствующего арилхлорида (Промежуточное соединение 1) (пр.: метил-2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилат) (1,0 экв.) в 1-бутаноле (6 мл/ммоль) при комнатной температуре добавляли соответствующий амин (пр.: п-толуидин) (1,2 экв.), каталитическое количество серной

кислоты (2 капли) и нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃, и органический продукт экстрагировали экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш), используя в качестве элюента 1%-3% метанола в DCM, с получением желаемого соединения амина (пр.: метил-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилат).

Стадия 2

Гидроксида натрия (2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору соответствующего эфира карбоновой кислоты (пр.: метил-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилат) (1 экв.) в MeOH:вода (10:1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и подкисляли 2 н. HCl при 0°C. Продукт выпадал в осадок, который фильтровали и сушили в вакууме, получая неочищенный с получением неочищенного продукта карбоновой кислоты (пр.: 2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

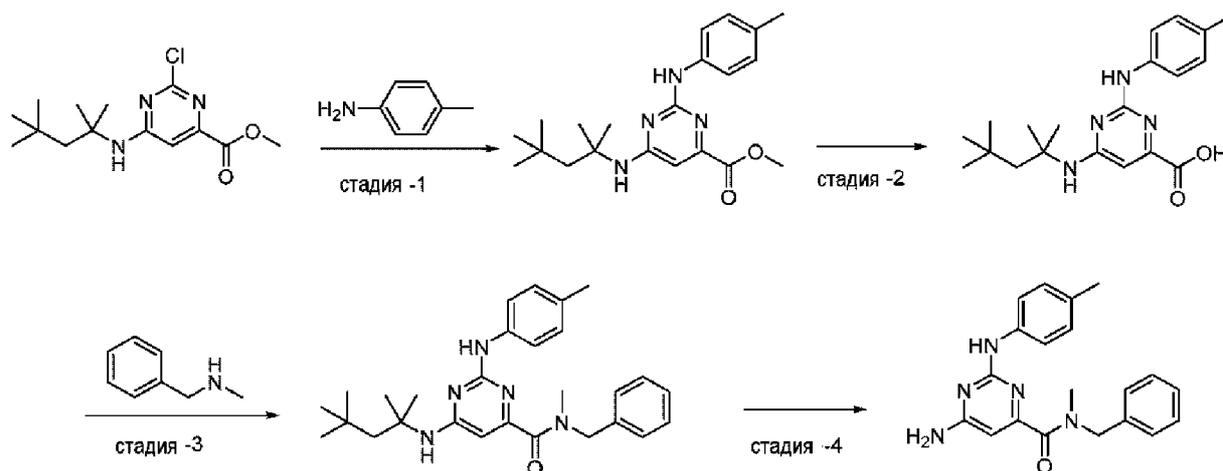
Стадия 3

50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) (2 экв.) в EtOAc добавляли к суспензии соответствующей карбоновой кислоты (пр.: 2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота) (0,25 г, 0,70 ммоль, 1 экв.), соответствующего амина (пр.: N-метил-1-фенилметанамин (2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин) (5 экв.) в DCM (3 мл/ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора NaHCO₃, органический продукт экстрагировали DCM (3X25мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 2-4% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением желаемого амидного соединения (пр.: N-бензил-N-метил-2-(п-толиламино)-6-(2,4,4-триметилпентан-2-иламино)пиримидин-4-карбоксамид).

Стадия 4

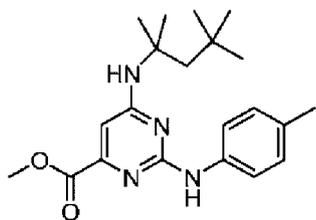
Следуя общей процедуре А, стадия 3.

Общая процедура С1 для синтеза примера 21



Стадия-1: Получение промежуточного соединения 31

Метил-2-(*p*-толиламино)-6-(2,4,4-триметилпентан-2-иламино)пиримидин-4-карбоксилат



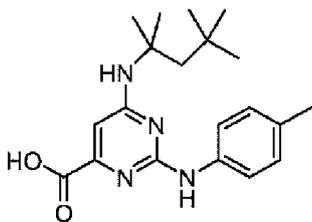
К перемешиваемому раствору метил-2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (0,5 г, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли *p*-толуидин (0,21 г, 2,0 ммоль, 1,2 экв.), каталитическое количество H_2SO_4 (2 капли) и нагревали до 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции, реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно подщелачивали насыщенным раствором NaHCO_3 , и органический продукт экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш), используя в качестве элюента 1% - 3% MeOH в DCM , с получением метил-2-(*p*-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата в виде бледно-желтого твердого вещества (масса, показанная в LCMS, была трансэтерификацией с BuOH).

Выход: (0,35 г, 56%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413,32; $\text{Rt}=2,40$ мин (Способ-С1).

Стадия-2: Получение промежуточного соединения 32

2-(*p*-толиламино)-6-(2,4,4-триметилпентан-2-иламино)пиримидин-4-карбоновая кислота



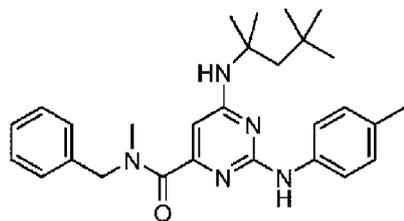
Гидроксида натрия (0,076 г, 1,89 ммоль, 2 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору метил-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (0,35 г, 0,94 ммоль, 1 экв.) в MeOH:воде (10:1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (8 мл) и подкисляли 2 н. HCl при 0°C. Продукт выпадал в осадок, который фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенной 2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Выход: (0,25 г, неочищенное).

ES-MS [M+H]⁺: 357,18; Rt=2,07 мин (Способ-С1).

Стадия-3: Получение промежуточного соединения 33

N-Бензил-N-метил-2-(п-толиламино)-6-(2,4,4-триметилпентан-2-иламино)пиримидин-4-карбоксамид



50% раствор пропилфосфонового ангидрида (ТЗР) (0,89 мл, 1,40 ммоль, 2 экв.) в EtOAc добавляли к суспензии 2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,25 г, 0,70 ммоль, 1 экв.), N-метил-1-фенилметанамина (0,17 г, 1,40 ммоль, 2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (0,45 г, 3,51 ммоль, 5 экв.) в DCM (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора NaHCO₃, органический продукт экстрагировали DCM (3x25мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш; 2-4% MeOH в DCM в качестве элюента) с получением 0,21 г N-бензил-N-метил-2-(п-толиламино)-6-(2,4,4-триметилпентан-2-иламино)пиримидин-4-карбоксамид в виде беловатого твердого вещества.

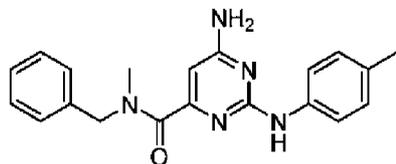
Выход: (0,21 г, 48% за 2 стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 460,82; $R_t=2,32$ мин (Способ-С1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,91-8,87 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 5H), 7,02-7,00 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,02-6,00 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,61-4,58 (м, 2H), 2,87 (с, 2H), 2,79 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,90-1,99 (м, 2H), 1,43-1,41 (м, 6H), 0,93-0,90 (м, 9H).

Стадия-4: Получение примера 21

6-амино-N-бензил-N-метил-2-(п-толиламино)пиримидин-4-карбоксамид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 32 (0,21 г, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) при комнатной температуре добавляли TFA (5 мл) и нагревали до 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь полностью выпаривали с получением остатка, который подщелачивали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и органический продукт экстрагировали DCM. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель 230-400 меш), используя в качестве элюента 2% - 5% MeOH в DCM, с получением 6-амино-N-бензил-N-метил-2-(п-толиламино)пиримидин-4-карбоксамид в виде бледно-коричневой тягучей жидкости.

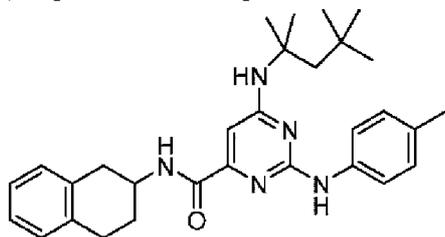
Выход: (78 мг, 49%).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,22; $R_t=1,87$ мин (Способ-С1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9,01-8,96 (д, $J=16,4$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 7,38-7,25 (м, 5H), 7,02-6,98 (м, 2H), 6,77 (с, br, 2H), 5,96-5,94 (д, $J=8$ Гц, 1H), 4,62-4,57 (м, 2H), 2,88-2,80 (м, 3H), 2,22 (с, 3H).

Промежуточное соединение 34

N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(п-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



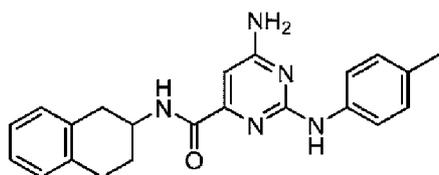
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения промежуточного соединения 33.

Выход: (полная конверсия, продолжение без очистки).

ES-MS $[M+H]^+$: 486 (исходный материал).

Пример 22

6-амино-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-2-(п-толиламино)пиримидин-4-карбоксамид

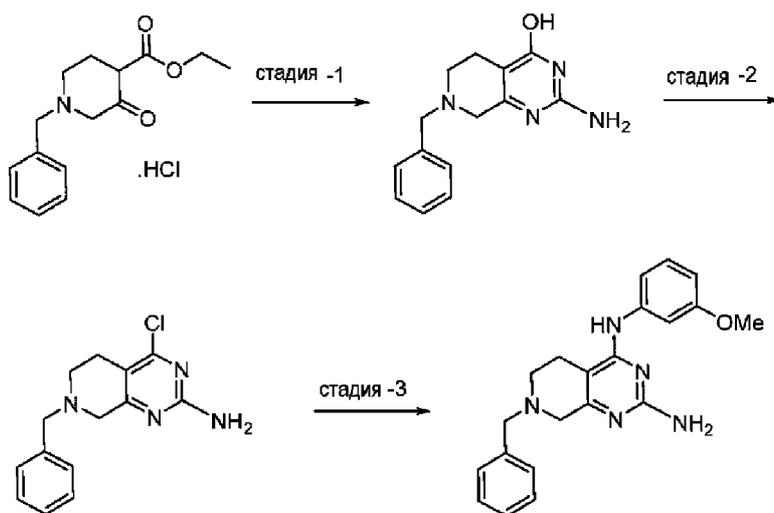


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 21.

Выход: (14 мг, 21%).

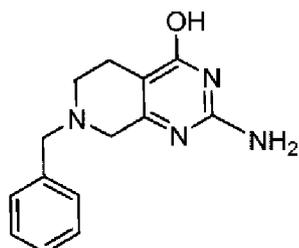
ES-MS $[M+H]^+$: 374; $R_t=3,10$ мин (Способ-С1).

Общая процедура А2 для синтеза примера 23



Стадия-1: Получение промежуточного соединения 35

2-амино-7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



В запаянной пробирке, NaOMe (30% в MeOH; 6,06 мл, 33,6 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата (HCl соль) (2,0 г, 6,73 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (30 мл) и перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли гуанидина гидрохлорид (0,96 г, 10,1 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 100°C при перемешивании в течение 16 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, разбавляли водой и доводили pH до 6 разбавленной HCl с получением промежуточного соединения 1 в виде чистого твердого вещества, которое фильтровали и сушили при пониженном давлении.

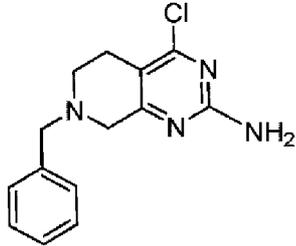
Выход: (1,2 г, 61%).

ES-MS $[M+H]^+$: 257,09, $R_t=0,59$ мин (Способ-А2).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,11 (уш. с, 1H), 7,35-7,23 (м, 5H), 6,36 (с, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,06 (с, 2H), 2,56-2,53 (т, $J=12$ Гц, 2H), 2,25 (м, 2H).

Стадия-2: Получение промежуточного соединения 36

7-Бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин

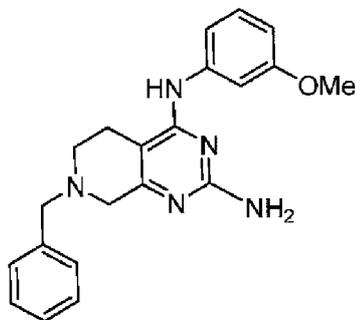


N,N-диметиланилин (0,01 мл, каталитическое) добавляли к раствору промежуточного соединения 1 (0,3 г, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (3 мл) при комнатной температуре и нагревали при $100^\circ C$ в течение 2 ч. После завершения реакции, растворитель выпаривали при пониженном давлении и дважды совместно перегоняли с толуолом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовался для следующего этапа как таковой без какой-либо очистки.

Выход: (0,3 г, неочищенный).

Стадия-3: Получение примера 23

7-Бензил-N4-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



m-Анизидин (0,27 г, 2,2 ммоль, 2,0 экв.) добавляли к раствору промежуточного соединения 35 (0,3 г, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) при комнатной температуре и нагревали при $100^\circ C$ в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили минимальным количеством водного раствора $NaHCO_3$, органический продукт экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель перегоняли при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой с получением чистого соединения 7-бензил-N4-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина.

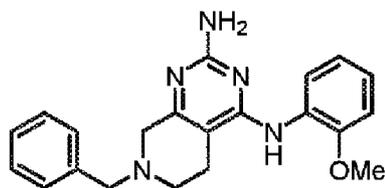
Выход: (0,03 г, 7,6%).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,26, $R_t=1,49$ мин (Способ-А2).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,87 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37-7,27 (м, 6H), 7,16-7,12 (т, $J=16$ Гц, 1H), 6,54-6,52 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 3,73 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 2,71-2,68 (т, $J=12$ Гц, 2H), 2,50 (м, 2H).

Пример 24

7-Бензил-N4-(2-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



К перемешиваемому раствору 7-бензил-4-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин (Промежуточное соединение 35, 0,200 г, 0,728 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (3 мл) добавляли о-анизидин (0,179 г, 1,456 ммоль, 2,0 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 2 капли) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 10%) с получением 6-бензил-N2-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диамина, в виде белого твердого вещества.

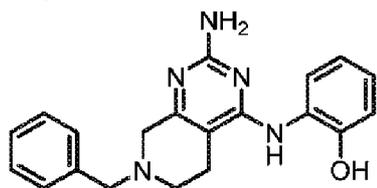
Выход: (0,131 г, 50%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,15, $R_t=17,26$ мин (Способ-С2).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15 (дт, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 7,42-7,28 (м, 4H), 7,32-7,24 (м, 1H), 7,11 (уш.с, 1H), 7,08-6,88 (м, 2H), 6,95-6,63 (м, 1H), 5,98 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,71 (с, 2H), 3,31 (с, 2H), 2,68 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,53 (т, $J=5,4$ Гц, 2H).

Пример 25

2-((2-амино-7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенол



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 24, но с использованием 2-аминофенола вместо о-анизида на стадии-3, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

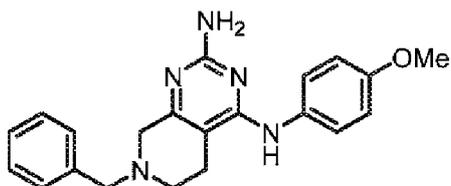
Выход: (0,102 г, 41% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,1, $R_t=15,236$ мин (Способ-С2).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,96 (с, 1H), 7,81 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,44-7,31 (м, 5H), 7,31-7,23 (м, 1H), 6,92 (ддд, $J=8,0$, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,85 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (ддд, $J=8,0$, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,39 (с, 2H), 2,67 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,53 (т, $J=5,1$ Гц, 2H).

Пример 26

7-Бензил-N4-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



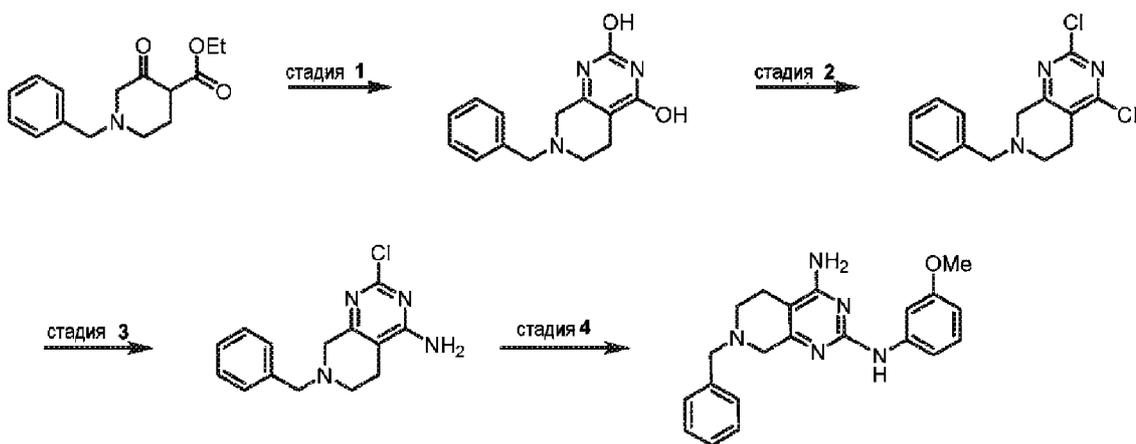
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 24, но с использованием 4-метоксианилина вместо о-анизидина на стадии-3, и выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

Выход: (0,056 г, 22% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,1, $R_t=15,734$ мин (Способ-С2).

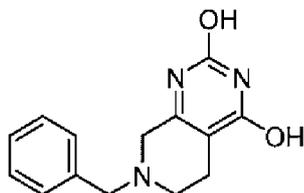
1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,11 (уш.с, 1H), 7,48 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 7,42-7,31 (м, 4H), 7,32-7,13 (м, 1H), 6,86 (д, $J=9,0$ Гц, 2H), 6,12 (с, 2H), 3,76-3,79 (м, 5H), 3,41 (с, 2H), 2,66 (т, $J=5,4$ Гц, 2H), 2,53 (т, $J=5,5$ Гц, 2H).

Общая процедура В2 для синтеза примера 27



Стадия 1: Получение промежуточного соединения 37

7-Бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол



NaOMe 25% в MeOH (1,92 мл, 8,4 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору этил-1-бензил-3-оксопиперидин-4-карбоксилат гидрохлорида (500 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) и мочевины (0,50 г, 8,4 ммоль, 5,0 экв.) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 50%) показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM 10-20%), с получением 7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диола, в виде белого твердого вещества.

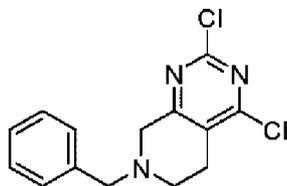
Выход: (0,604 г, > теоретического выхода).

ES-MS [M+H]⁺: 258,1, Rt=8,32 мин (Способ-B2).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): 10,96 (с, 1H), 10,64 (с, 1H), 7,41-7,21 (м, 5H), 3,20-3,09 (м, 4H), 2,60 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,21 (т, J=5,7 Гц, 2H).

Стадия 2: Получение промежуточного соединения 38

7-Бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин



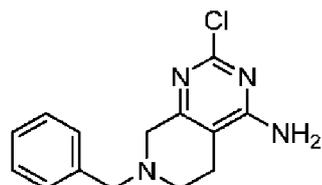
7-Бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диол (4,3 г, 16,79 ммоль, 1,0 экв.) порциями добавляли над фосфорилхлоридом (15 мл, 1 мл/ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C при перемешивании в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении и дважды совместно перегоняли с толуолом. Неочищенный продукт повторно растворяли в 10% MeOH/DCM и растворяли в насыщенном растворе NaHCO₃, экстрагировали DCM (5x) и 2-метил-THF (3x) и DCM/MeOH 5% (2x). Органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексан 10-30-40-50%) с получением, в виде бледно-желтого твердого вещества, 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина.

Выход: (2,6 г, 53% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 296,1, 294,1, Rt=11,14 мин (Способ-B2).

Стадия 3: Получение промежуточного соединения 39

7-Бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин



NH₃ (7 н в MeOH, 0,540 мл, 3,785 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к суспензии 7-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидина (0,222 г, 0,757 ммоль, 1,0 экв.) в

THF (8 мл). Полученную суспензию желтого цвета нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал отсутствие реакции. К реакционной смеси добавляли еще NH₃ (7 н в MeOH, 20 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение еще часа. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал отсутствие реакции. К реакционной смеси добавляли еще NH₃ (7 н в MeOH, 100 экв.) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал образование двух новых пятен. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM 2-5%) с получением 7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина, в виде бежевого твердого вещества.

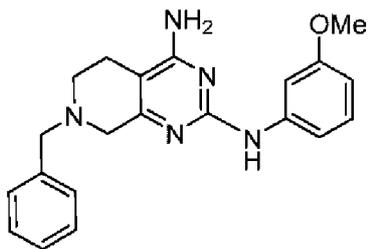
Выход: (0,074 г, 27% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 275,0, 277,1, Rt=9,27 мин (Способ-B2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 7,40-7,24 (м, 5H), 3,62 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,66 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,33 (с, 2H).

Стадия 4: Получение примера 27

7-Бензил-N²-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



К перемешиваемому раствору 7-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амина (0,070 г, 0,255 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (3 мл) добавляли м-анизидин (0,063 г, 0,510 ммоль, 2,0 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 2 капли) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 21 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/DCM 3-5%). Полученный продукт суспендировали смесью EtOAc/гексан 1:1 с получением 7-бензил-N²-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамина, в виде белого твердого вещества.

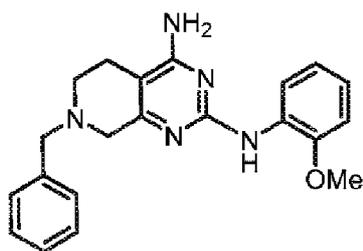
Выход: (0,026 г, 30% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 362,1, Rt=19,24 мин (Способ-C2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 8,70 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,41-7,32 (м, 4H), 7,26 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,06 (т, J=8,2 Гц, 1H), 6,39 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 2,68 (с, 2H), 2,36 (с, 2H).

Пример 28

7-Бензил-N2-(2-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 36 в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 27, с использованием о-аниидина, и выделяли в виде бледно-коричневого твердого вещества.

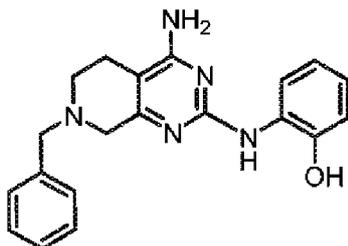
Выход: (0,072 г, 47% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,1, Rt=19,32 мин (Способ-С2).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7,79-7,34 (м, 1H), 6,82-6,40 (м, 6H), 6,23-5,91 (м, 3H), 5,69 (уш.с, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,41 (с, 2H), 1,84 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,56-1,48 (м, 2H).

Пример 29

2-((4-амино-7-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-ил)амино)фенол



Указанное в заголовке соединение синтезировали из промежуточного соединения 36 в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 27, с использованием 2-аминофенола, и выделяли в виде белого твердого вещества.

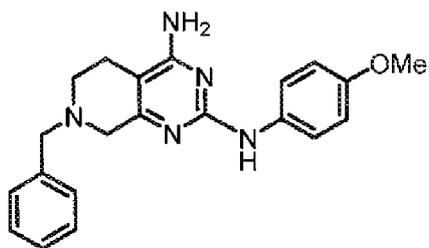
Выход: (0,029 г, 31% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,0, Rt=18,068 мин (Способ-С2).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,74 (уш.с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,81-7,60 (м, 1H), 7,38-7,31 (м, 4H), 7,31-7,23 (м, 1H), 6,89-6,67 (м, 3H), 6,63 (уш.с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 2,68 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,38-2,30 (м, 2H).

Пример 30

7-Бензил-N2-(4-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2,4-диамин



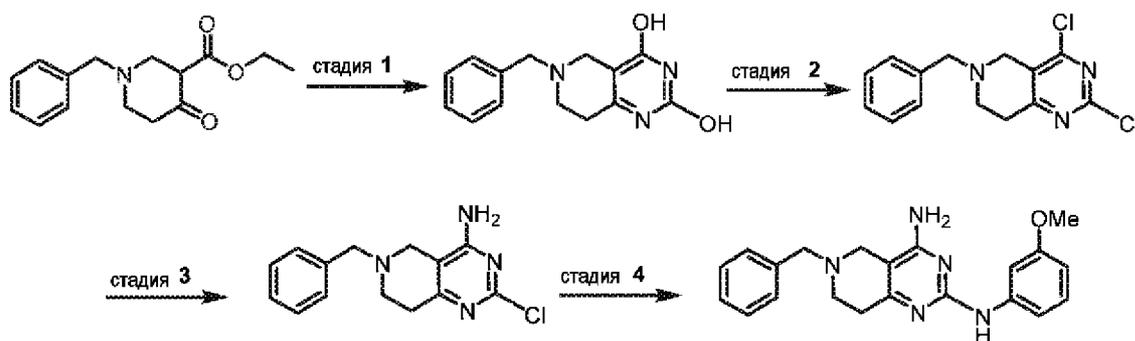
Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с процедурой, описанной для получения примера 27, но с использованием 4-метоксианилина вместо м-анилидина на стадии 4, и выделяли в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,032 г, 12% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,11, $R_t=16,790$ мин (Способ-С2).

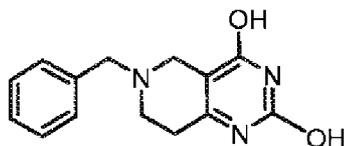
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,47 (с, 1H), 7,61 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 7,44-7,23 (м, 4H), 7,30-7,10 (м, 1H), 6,77 (д, $J=9,1$ Гц, 2H), 6,29 (уш.с, 2H), 3,68 (с, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,22 (с, 2H), 2,67 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 2,34 (т, $J=6,1$ Гц, 2H).

Общая процедура С2 для синтеза примера 31



Стадия 1: Получение промежуточного соединения 40

6-Бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол



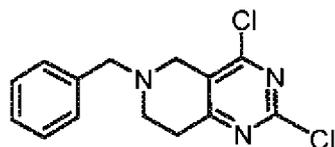
$NaOMe$ 25% в $MeOH$ (0,440 мл, 1,91 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору этил-1-бензил-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (0,10 г, 0,382 ммоль, 1,0 экв.) и мочевины (0,115 г, 1,91 ммоль, 5,0 экв.) в $EtOH$ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Анализ TLC ($EtOAc/гексан$ 50%) показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали досуха, добавляли воду и полученное твердое вещество фильтровали и сушили с получением 6-бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диола, в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (0,172 г, неочищенное).

ES-MS $[M+H]^+$: 258,19, $R_t=0,42$ мин (Способ-В2).

Стадия 2: Получение промежуточного соединения 41

6-Бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



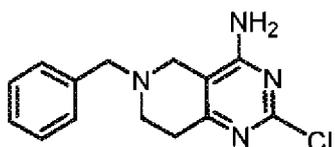
6-Бензил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диол (0,172 г, 0,67 ммоль, 1 экв.) добавляли порциями над фосфорилхлоридом (1 мл/ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C при перемешивании в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении и дважды совместно перегоняли с толуолом с получением 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина в виде коричневого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (0,097 г, неочищенное).

ES-MS [M+H]⁺: 296,08, 294,05, Rt=1,88 мин (Способ-В2).

Стадия 3: Получение промежуточного соединения 42

6-Бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



NH₃ (7 н в MeOH, 0,145 мл, 0,996 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к суспензии 6-бензил-2,4-дихлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (0,097 г, 0,332 ммоль, 1,0 экв.) в THF (0,7 мл). Полученную желтую суспензию перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 16 ч. Анализ TLC (EtOAc/гексан 10%) показал частичную конверсию. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество NH₃ (7 н в MeOH, 20 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 дней. Анализ LC-MS (Способ-В) показал образование желаемого продукта. Реакционную смесь концентрировали досуха с получением 6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина, в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (0,092 г, неочищенное).

ES-MS [M+H]⁺: 277,14, 275,09, Rt=0,92 мин (Способ-В2).

Стадия 4: Получение примера 31

6-Бензил-N2-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диамин гидрохлорид



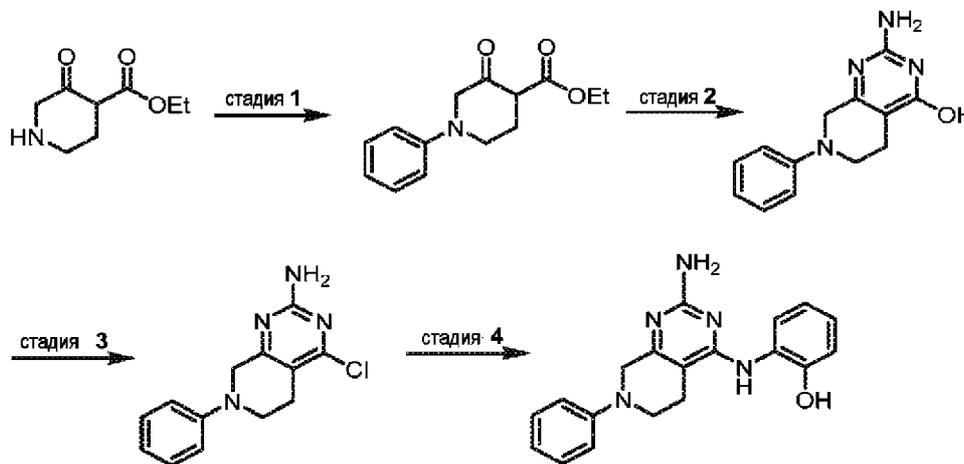
К перемешиваемому раствору 6-бензил-2-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (0,092 г, 0,332 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (3 мл) добавляли м-анизидин (0,082 г, 0,664 ммоль, 2,0 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 2 капли) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением 6-бензил-N2-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диамина, в виде белого твердого вещества, которое обрабатывали HCl (6 н в iPrOH) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали и растирали с DIPE с получением 6-бензил-N2-(3-метоксифенил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-диамин гидрохлорида в виде светло-коричневого порошка.

Выход: (0,032 г, 27%).

ES-MS [M+H]⁺: 362,17, Rt=17,08 мин (Способ-С2).

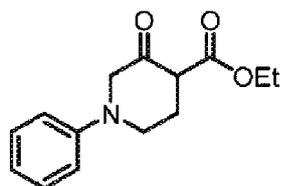
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,05 (уш.с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,35 (уш.с, 1H), 7,76-7,61 (м, 2H), 7,48 (р, J=3,9 Гц, 3H), 7,37-7,17 (м, 2H), 7,10 (дд, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,2, 2,5 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,05-3,81 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,69-3,38 (м, 4H), 3,28-3,23-2,88 (м, 1H).

Общая процедура D2 для синтеза примера 32



Стадия 1: Получение промежуточного соединения 43

Этил-3-оксо-1-фенилпиперидин-4-карбоксилат



VINAP (0,239 г, 0,38 ммоль, 4% моль) и Pd₂(dba)₃ (0,176 г, 0,19 ммоль, 2% моль) добавляли в дегазированный раствор этил-3-оксопиперидин-4-карбоксилата (1,64 г, 9,58

ммоль, 1,0 экв.), бромбензола (1,1 мл, 10,54 ммоль, 1,1 экв.) и NaOtBu (2,76 г, 28,74 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (20 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 90 мин. Анализ TLC (MeOH/CH₂Cl₂ 5%) показал полную конверсию. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексан 10-20%) с получением этил-3-оксо-1-фенилпиперидин-4-карбоксилата в виде желтого масла

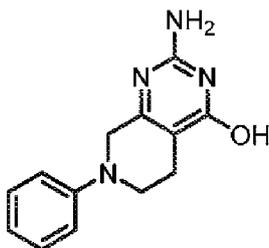
Выход: (1,6 г, 63%).

ES-MS [M+H]⁺: 247,7, Rt=11,39 мин (Способ-B2).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 12,44 (с, 1H), 7,68 (т, J=7,0 Гц, 2H), 7,35-7,22 (м, 3H), 4,65 (кв д, J=7,1, 1,9 Гц, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,77 (д, J=5,8 Гц, 2H), 2,85 (ддд, J=7,7, 3,9, 1,9 Гц, 2H), 1,72 (тд, J=7,1, 1,9 Гц, 3H).

Стадия 2: Получение промежуточного соединения 44

2-амино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол



NaOMe (25% в MeOH, 3,7 мл, 16,2 ммоль, 5,0 экв.) добавляли к раствору этил-3-оксо-1-фенилпиперидин-4-карбоксилата (0,8 г, 3,24 ммоль, 1,0 экв.) и гуанидин гидрохлорида (0,464 г, 4,86 ммоль, 1,5 экв.) в EtOH (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры адсорбировали на силикагеле. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/CH₂Cl₂ 10%) с получением 2-амино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ола в виде белого твердого вещества.

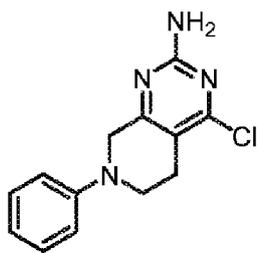
Выход: (0,678 г, 83%).

ES-MS [M+H]⁺: 243,0 (Способ-B2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,96 (уш.с, 1H), 6,36 (кв, J=7,9 Гц, 2H), 6,16-6,06 (м, 2H), 5,95-5,85 (м, 1H), 5,56-5,43 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 2H), 1,70-1,61 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 2H).

Стадия 3: Получение промежуточного соединения 45

4-хлор-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин



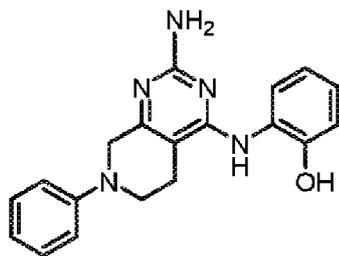
2-Амино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ол (0,68 г, 2,81 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями над фосфорилхлоридом (1 мл/ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C при перемешивании в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали при пониженном давлении и дважды совместно перегоняли с толуолом. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (MeOH/CH₂Cl₂ 10%) с получением 4-хлор-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин в виде коричневого масла.

Выход: (0,72 г, с примесью).

ES-MS [M+H]⁺: масса не обнаружена (Способ-B2).

Стадия 4: Получение примера 32

2-((2-амино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенол



К перемешиваемому раствору 4-хлор-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-2-амин (0,720 г, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) в 1-бутаноле (20 мл) добавляли 2-аминофенол (0,302 г, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 2 капли) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 10-50%) с получением 2-((2-амино-7-фенил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-ил)амино)фенола, в виде бежевого твердого вещества.

Выход: (0,023 г, 2,5%).

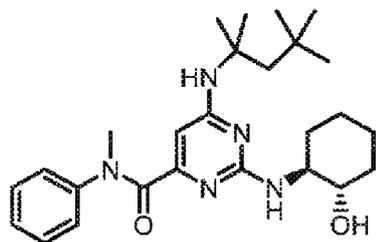
ES-MS [M+H]⁺: 334,2, Rt=17,309 мин (Способ-C2).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,07 (уш.с, 1H), 8,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,24 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,01 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,96-6,85 (м, 2H), 6,78 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 6,14 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,73-3,55 (м, 2H), 2,62-2,53 (с, 2H).

Получение соединений формулы (IA) из примеров 33-141

Промежуточное соединение 46

2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



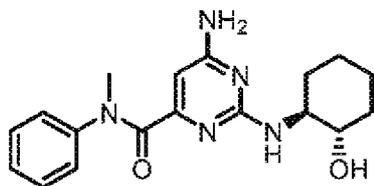
К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид (Промежуточное соединение 10) (0,160 г, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли (1S,2S)-2-аминоциклогексан-1-ол (0,150 г, 1,30 ммоль, 3,0 экв.) и серную кислоту (каталитическое количество, 1 капля) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение 18 ч. Затем реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением 2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метил-N-фенил-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,020 г, 10%).

ES-MS [M+H]⁺: 454,2, Rt=7,305 мин (Способ-А1)

Пример 33

6-амино-2-(((1S,2S)-2-гидроксициклогексил)амино)-N-метил-N-фенилпиримидин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3. Выделяли в виде белого твердого вещества.

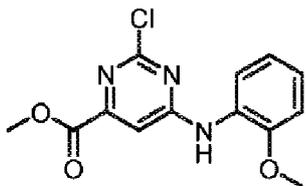
Выход: (0,023 г, 38%).

ES-MS [M+H]⁺: 342,1, Rt=15,226 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,29 (м, 2H), 7,25-7,10 (м, 3H), 6,46 (уш.с, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,31 (д, J=6,1 Гц, 3H), 3,19 (с, 2H), 1,82 (м, 2H), 1,56 (м, 2H), 1,14 (м, 4H).

Промежуточное соединение 47

Метил-2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксилат



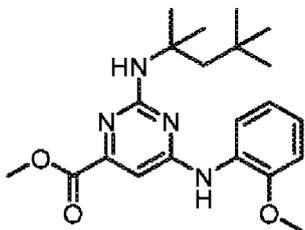
К перемешиваемой смеси метил-2,6-дихлорпиримидин-4-карбоксилата (5,0 г, 24,14 ммоль, 1,0 экв.), 2-метоксианилина (2,73 мл, 24,14 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (50 мл) добавляли карбонат натрия (2,81 г, 26,55 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь упаривали досуха и полученный остаток разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением метил-2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

Выход: (5,26 г, 74%).

ES-MS [M+H]⁺: 294,1, Rt=6,09 мин (Способ-А1)

Промежуточное соединение 48

Метил-6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилат



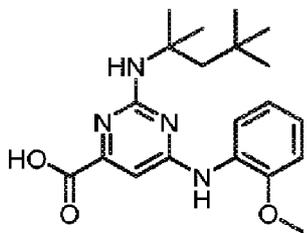
К перемешиваемой смеси метил-2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (0,40 г, 1,34 ммоль, 1,0 экв.), трет-октиламина (1,1 мл, 6,72 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (1,2 мл, 6,72 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением метил-6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата в виде бесцветного воска.

Выход: (0,094 г, 20% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 387,2, Rt=7,57 мин (Способ-А1)

Промежуточное соединение 49

6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота



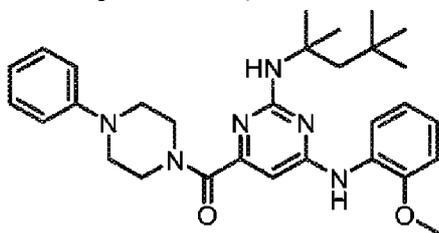
К перемешиваемой смеси метил-6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (0,094 г, 0,243 ммоль, 1,0 экв.) в THF:H₂O (1:1, 3 мл) добавляли гидроксид лития (0,051 г, 1,216 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь упаривали досуха, подкисляли добавлением конц. HCl, и экстрагировали EtOAc/MeOH (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты в виде бледно-желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (0,084 г, 93% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 373,1, Rt=6,790 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 50

(6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



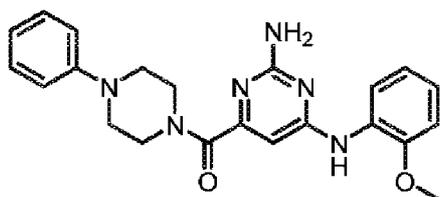
К перемешиваемому раствору 6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты (0,084 г, 0,225 ммоль, 1,0 экв.), 1-фенилпиперазина (0,045 мл, 0,293 ммоль, 1,3 экв.) и NATU (0,102 г, 0,270 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,059 мл, 0,337 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением (6-((2-метоксифенил)амино)-2-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона в виде желтого воска.

Выход: (0,059 г, 51% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 517,2 Rt=7,707 мин (Способ-А1).

Пример 34

(2-амино-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3. Выделяли в виде белого твердого вещества. Без дополнительной очистки.

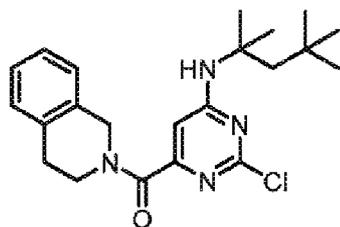
Выход: (0,033 г, 72% выход).

ES-MS [M-H]⁻: 403,3, Rt=17,701 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 2H), 7,17-7,05 (м, 1H), 7,05-6,91 (м, 4H), 6,87 (тд, J=7,3, 1,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=0,5 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,71-3,61 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 3,18 (дд, J=6,2, 4,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 51

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



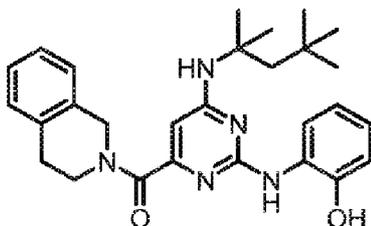
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 1.

Выход: (0,163 г, 39%).

ES-MS [M+H]⁺: 401,9, Rt=7,443 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 52

(3,4-Дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)метанон



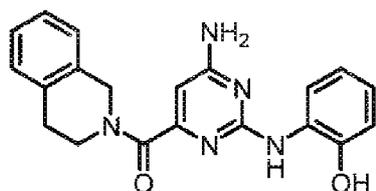
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

Выход: (0,090 г, 47%).

ES-MS [M+H]⁺: 474,9, Rt=7,34 мин (Способ-А1).

Пример 35

(6-Амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3.

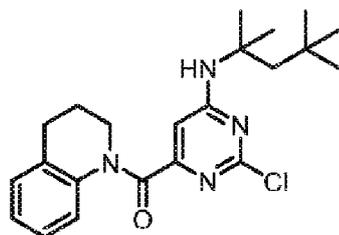
Выход: (0,013 г, 29%).

ES-MS [M+H]⁺: 362,1, Rt=17,016 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (д, J=4,3 Гц, 1H), 8,28-7,56 (м, 2H), 7,19 (дддт, J=13,9, 10,8, 7,0, 3,1 Гц, 4H), 6,99 (с, 2H), 6,92-6,78 (м, 2H), 6,78-6,62 (м, 1H), 5,98 (дд, J=21,5, 4,3 Гц, 1H), 4,69 (дд, J=29,8, 3,9 Гц, 2H), 3,72 (дт, J=60,2, 4,9 Гц, 2H), 2,85 (дт, J=16,3, 5,4 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 53

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-ил)метанон



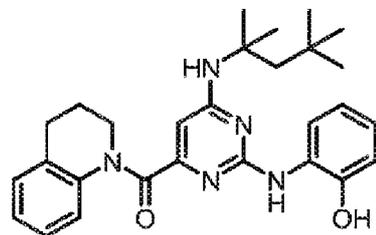
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 1.

Выход: (0,168 г, 40%).

ES-MS [M+H]⁺: 401,9, Rt=7,372 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 54

(3,4-Дигидрохинолин-1(2H)-ил)(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

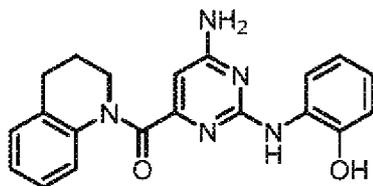
Выход: (0,052 г, 26%).

ES-MS [M+H]⁺: 474,9, Rt=7,40 мин (Способ-А1).

Пример 36

(6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидрохинолин-1(2H)-

ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3.

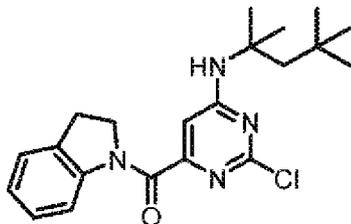
Выход: (0,010 г, 28%).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,0, $R_t=16,970$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,24-9,84 (м, 1H), 7,64 (д, $J=58,7$ Гц, 2H), 7,23-7,12 (м, 1H), 7,07-6,86 (м, 4H), 6,82-6,69 (м, 2H), 6,70-6,58 (м, 1H), 5,99 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 3,71 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,79 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 2,02-1,83 (м, 2H).

Промежуточное соединение 55

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(индолин-1-ил)метанон



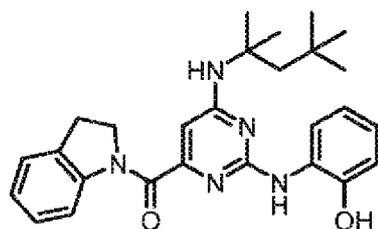
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 1.

Выход: (0,188 г, 46%).

ES-MS $[M+H]^+$: 387,9, $R_t=7,57$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 56

(2-((2-Гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(индолин-1-ил)метанон



VINAP (0,030 г, 0,05 ммоль, 10% моль) и $Pd_2(dba)_3$ (0,025 г, 0,03 ммоль, 6% моль) добавляли в дегазированный раствор (2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(индолин-1-ил)метанона (0,142 г, 0,40 ммоль, 1,0 экв.), 2-аминофенола (0,060 г, 0,55 ммоль, 1,5 экв.) и карбоната цезия (0,50 г, 1,4 ммоль, 3,5 экв.) в диоксане (2,8 мл). Полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в течение 18 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 \times), сушили над

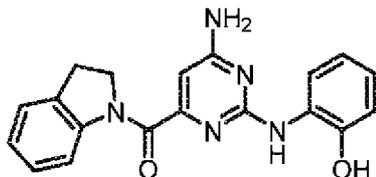
безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 10-20%) с получением (2-((2-гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(индолин-1-ил)метанона в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,105 г, 62%).

ES-MS $[M+H]^+$: 460,9, $R_t=7,214$ мин (Способ-А1).

Пример 37

(6-амино-2-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(индолин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1)

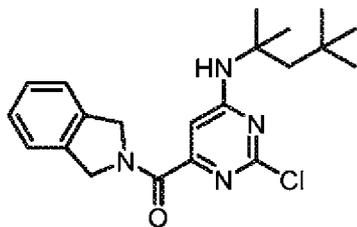
Выход: (0,012 г, 16%).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,1, $R_t=16,999$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,10 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,29 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,22 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=13,6$ Гц, 3H), 6,85-6,80 (м, 2H), 6,79-6,65 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,15 (т, $J=8,3$ Гц, 2H), 3,10 (т, $J=8,3$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 57

(2-хлор-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



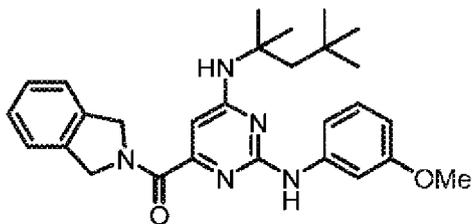
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 1.

Выход: (0,535 г, 55%).

ES-MS $[M+H]^+$: 387,9, $R_t=7,614$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 58

Изоиндолин-2-ил(2-((3-метоксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)-пиримидин-4-ил)метанон



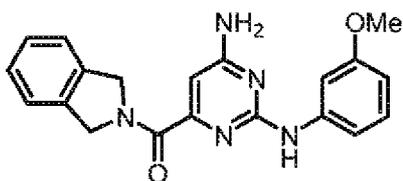
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

Выход: (0,078 г, 32%).

ES-MS [M+H]⁺: 474,3, Rt=5,571 мин (Способ-А1)

Пример 38

(6-амино-2-((3-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3.

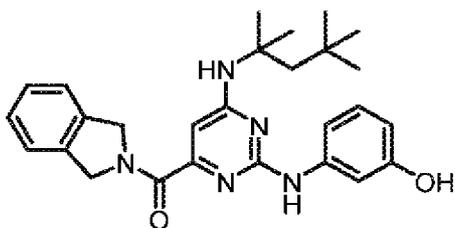
Выход: (0,034 г, 49%).

ES-MS [M+H]⁺: 362,0, Rt=17,882 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,09 (с, 1H), 7,51 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 4H), 7,12 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,95-6,79 (м, 2H), 6,47 (ддт, J=8,2, 2,5, 0,7 Гц, 1H), 6,20 (д, J=0,5 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,83 (с, 2H), 3,70 (д, J=0,5 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 59

(2-((3-Гидроксифенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



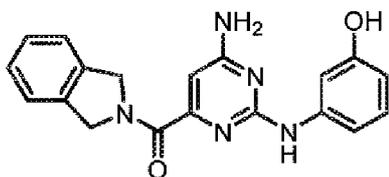
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

Выход: (0,094 г, 40%).

ES-MS [M+H]⁺: 460,2, Rt=7,138 мин (Способ-А1).

Пример 39

(6-амино-2-((3-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

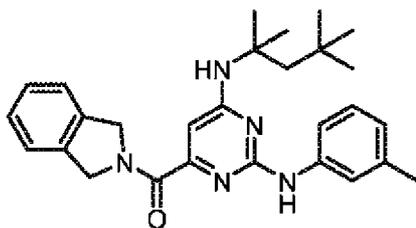
Выход: (0,022 г, 31%).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,2, Rt=15,841 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 3H), 7,24-7,12 (м, 2H), 6,99 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,79 (с, 2H), 6,32 (дд, J=7,9, 2,3 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,83 (с, 2H).

Промежуточное соединение 60

Изоиндолин-2-ил(2-(*m*-толиламино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)метанон



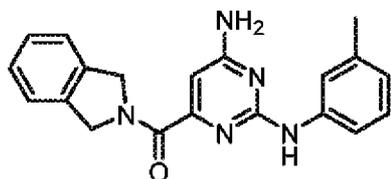
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

Выход: (0,107 г, 36%).

ES-MS $[M+H]^+$: 457,9, Rt=3,20 мин (Способ-D1).

Пример 40

(6-амино-2-(*m*-толиламино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3.

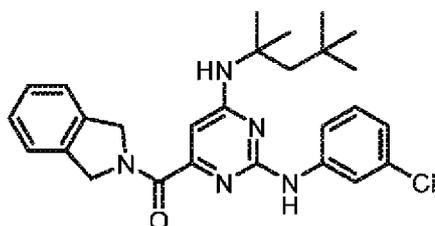
Выход: (0,038 г, 47%).

ES-MS $[M+H]^+$: 346,1, Rt=18,670 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,00 (с, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,53 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 3H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,96-6,81 (м, 2H), 6,72 (д кв, J=7,4, 0,9 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 5,05 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 2,25 (с, 3H).

Промежуточное соединение 61

(2-((3-Хлорфенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



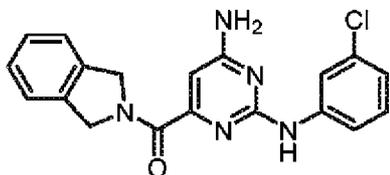
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 2.

Выход: (0,070 г, 31%).

ES-MS [M+H]⁺: 478,1, Rt=7,918 мин (Способ-А1).

Пример 41

(2-((3-Хлорфенил)амино)-6-((2,4,4-триметилпентан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



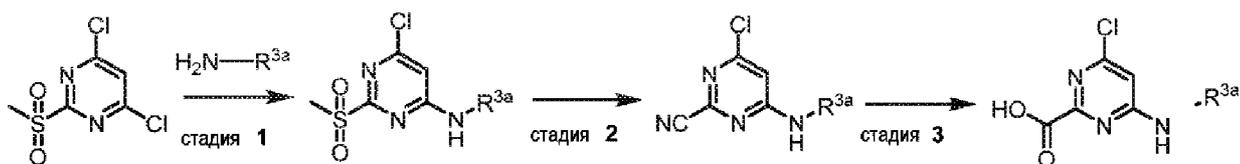
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой А, стадия 3.

Выход: (0,020 г, 37%).

ES-MS [M+H]⁺: 366,1, Rt=19,152 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (с, 1H), 7,94 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=8,3, 2,0, 0,9 Гц, 1H), 7,50-7,36 (м, 1H), 7,36-7,18 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 6,95-6,81 (м, 1H), 6,25 (д, J=0,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,83 (с, 2H).

Общая процедура D-1



Стадия 1

К перемешиваемому раствору соответствующего производного арилхлорида (пр.: 4,6-дихлор-2-(метилсульфонил)пиримидин) (1,0 экв.) в диоксане (2 мл/ммоль) добавляли соответствующий амин (пр.: 2-метоксианилин) (1,0 экв.) и DIPEA (3,71 мл, 21,3 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением желаемого соединения амина (пр.: 6-хлор-N-(2-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-амин).

Стадия 2

К перемешиваемому раствору соответствующего сульфонильного производного (пр.: 6-хлор-N-(2-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-амин) (1,0 экв.) в DMSO (4 мл/ммоль) добавляли калий цианид (1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли воду и раствор экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 50%) с получением желаемого производного

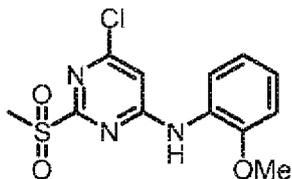
карбонитрила (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбонитрил).

Стадия 3

К перемешиваемому раствору соответствующего карбонитрила (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбонитрил) (1,0 экв.) в воде (7 мл/ммоль) и этаноле (7 мл/ммоль) добавляли КОН (10,0 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH 3~4 добавлением 3 н. HCl. Затем, добавляли EtOAc и слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 30-100%) с получением желаемого соединения карбоновой кислоты (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоновая кислота)

Промежуточное соединение 62

6-хлор-N-(2-метоксифенил)-2-(метилсульфонил)пиримидин-4-амин



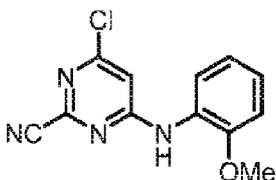
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-1, стадия 1. Выделяли в виде белого твердого вещества.

Выход: (7,0 г, 95%).

ES-MS [M+H]⁺: 314,0, Rt=5,78 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 63

4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбонитрил



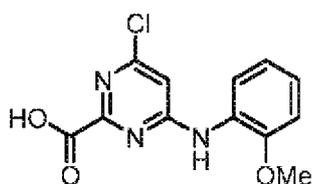
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-1, стадия 2. Выделяли в виде белого твердого вещества

Выход: (1,69 г, 50%).

ES-MS [M+H]⁺: 261,0, Rt=2,77 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 64

4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоновая кислота



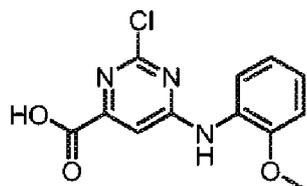
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-1, стадия 3. Выделяли в виде желтого твердого вещества.

Выход: (1,31 г, 65%).

ES-MS $[M+H]^+$: 280,0, $R_t=2,42$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 65

2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоновая кислота

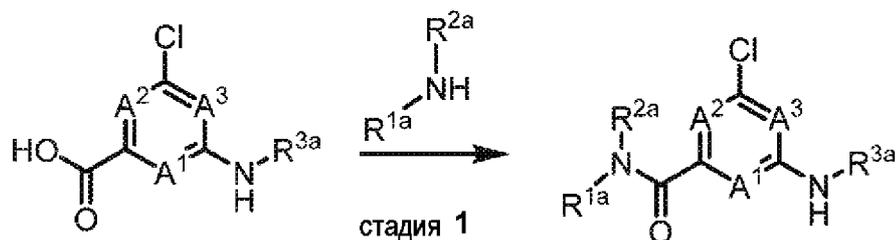


К перемешиваемой смеси метил-2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксилата (6,17 г, 21,00 ммоль, 1,0 экв.) в THF:H₂O (1:1, 240 мл) добавляли гидроксид лития (4,41 г, 105,03 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упаривали досуха, подкисляли добавлением конц. HCl, и экстрагировали EtOAc/MeOH (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением 2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Выход: (5,97 г, колич. выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 280,0 $R_t=4,53$ мин (Способ-A1).

Общая процедура D-2



Стадия 1

Соответствующее соединение карбоновой кислоты (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)-амино)пиримидин-2-карбоновая кислота) (1,0 экв.) растворяли в SOCl₂ (5 мл/ммоль) в атмосфере N₂ и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и избыток SOCl₂ удаляли в вакууме. Полученный неочищенный остаток растворяли в THF (5 мл/ммоль) и затем добавляли соответствующий амин (пр.: 1-фенилпиперазин) (1,0 экв.) и Et₃N (1 экв.). Смесь

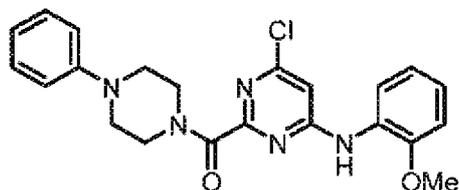
перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 50 to 100%) с получением желаемого амида (пр.: (4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Стадия 1 альтернативная процедура (Стадия 1В)

ТЗР (2,0 экв. 50% раствора в этилацетате) добавляли к суспензии соответствующей карбоновой кислоты (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоновая кислота) (1,0 экв.), соответствующего амина (пр.: (2-метоксифенил)амино) (1,5 экв.) и DIPEA (5,0 экв.) в DCM (5 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 50-100%) с получением желаемого продукта (пр.: 4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоксамид).

Промежуточное соединение 66

(4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



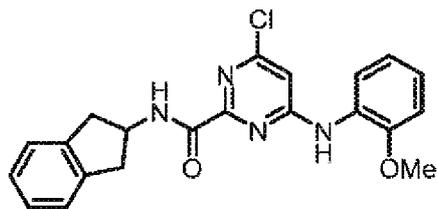
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1. Выделяли в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (0,485 г, 53%).

ES-MS [M+H]⁺: 424,0, Rt=6,605 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 67

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоксамид



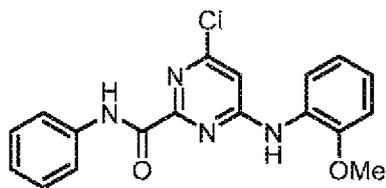
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1В.

Выход: (0,61 г, 66%).

ES-MS [M-H]⁻: 395,9, Rt=6,820 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 68

4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиримидин-2-карбоксамид



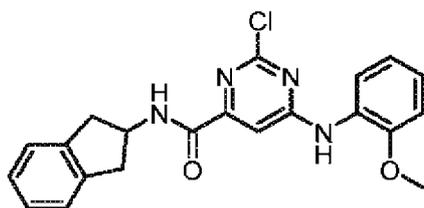
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1В.

Выход: (0,65 г, 76%).

ES-MS [M-H]⁻: 355,9, Rt=2,89 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 69

2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



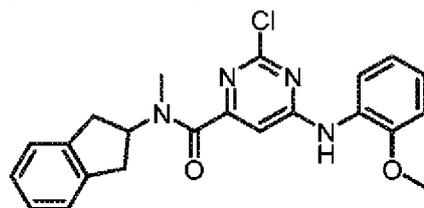
Синтез осуществляли в соответствии с процедурой D-2, стадия 1В.

Выход: (0,229 г, 27% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 395,1 Rt=7,078 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 70

2-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)-N-метилпиримидин-4-карбоксамид



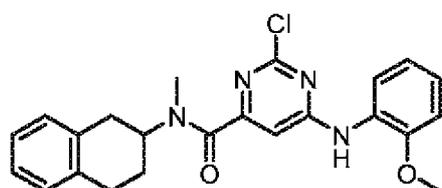
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1В.

Выход: (0,693 г, 79% выход).

ES-MS [M+H]⁺: 409,0 Rt=6,801 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 71

2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид



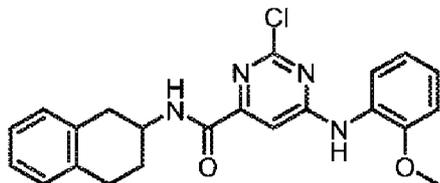
Синтез осуществляли в соответствии с процедурой D-2, стадия 1B.

Выход: (0,326 г, 47% выход).

ES-MS [M+H]⁺:423,0 Rt=6,890 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 72

2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид



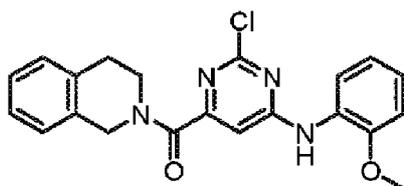
Синтез осуществляли в соответствии с процедурой D-2, стадия 1B.

Выход: (0,479 г, 76% выход).

ES-MS [M+H]⁺:409,0 Rt=7,212 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 73

(2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



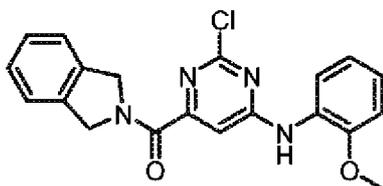
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1B.

Выход: (0,816 г, 96% выход).

ES-MS [M+H]⁺:395,0 Rt=6,662 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 74

(2-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон

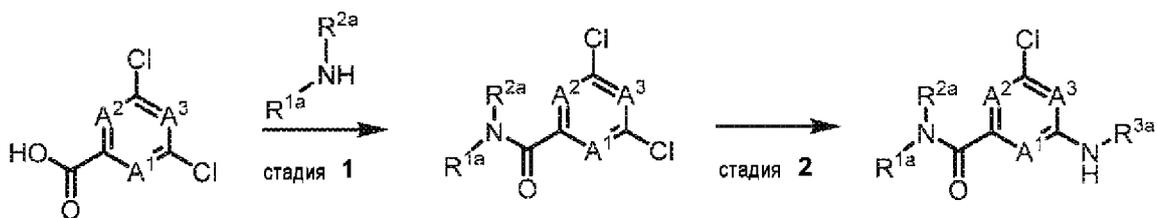


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-2, стадия 1B.

Выход: (0,603 г, 74% выход).

ES-MS [M+H]⁺:381,0 Rt=6,823 мин (Способ-A1).

Общая процедура D-3



Стадия 1

Способ 1: К перемешиваемому раствору 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,0 экв.) в DCM (3 мл/ммоль) и DMF (10 капли) добавляли оксалилхлорид (1,5 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь концентрировали досуха и растворяли в DCM (3 мл/ммоль) и DIPEA (2,0-3,0 экв.). Затем добавляли соответствующий амин (пр.: N-метиланилин) (1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения, смесь концентрировали досуха и неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, от 90:10 до 75:25) с получением желаемого амидного продукта (пр.: 4,6-дихлор-N-метил-N-фенилпиколинамид).

Способ 2: ТЗР (2,0 экв. 50% раствора в EtOAc) добавляли к суспензии 4,6-дихлорпиколиновой кислоты (1,0 экв.), соответствующего амина (пр.: 1-фенилпиперазин) (1,1 экв.) и DIPEA (5,0 экв.) в DCM (4 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Смесь экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гептан 50-100) с получением желаемого продукта (пр.: (4,6-дихлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Стадия 2

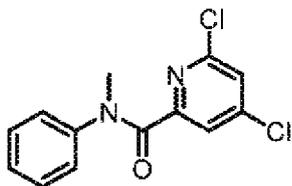
Способ 1: К перемешиваемому раствору соответствующего амина (пр.: 2-метоксианилин) (0,80 г, 6,5 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (7 мл) добавляли NaNH (0,785 г 60% суспензии в минеральном масле, 19,62 ммоль, 6,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли соответствующий арилдихлорид (пр.: 4,6-дихлор-N-метил-N-фенилпиколинамид) и смесь перемешивали при 100°C в течение 30 мин. Смесь выливали в насыщенный солевой раствор и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали. Объединенные органические слои промывали большим количеством насыщенного солевого раствора и HCl 10%, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, от 95:05 до 80:20) с получением желаемого продукта (пр.: 6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид).

Способ 2: Dppf (6% моль) и Pd(OAc)₂ (3% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего дихлорида (пр.: 4,6-дихлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-

ил)пиколинамид) (1,0 экв.), соответствующего ариламина (пр.: пр.: 2-метиланилин) (1,0 экв.) и K_3PO_4 (2,0 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при $90^\circ C$ в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта. (пр.: 4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(о-толиламино)пиколинамид).

Промежуточное соединение 75

4,6-дихлор-N-метил-N-фенилпиколинамид



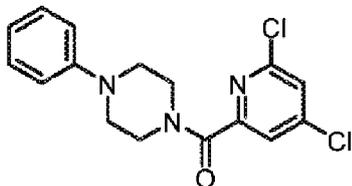
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 1.

Выход: (0,940 г, 63%).

ES-MS $[M+H]^+$: 282,2, $R_t=7,64$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 76

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

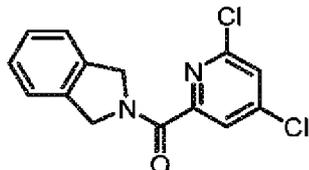
Выделяли в виде белого твердого вещества.

Выход: (2,224 г, 85% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 336,0 $R_t=6,618$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 77

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

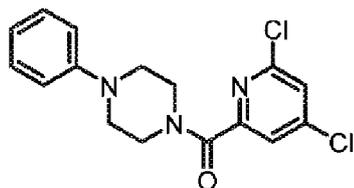
Выделяли в виде бледно-коричневого твердого вещества.

Выход: (1,271 г, 84%).

ES-MS $[M+H]^+$: 294,1, $R_t=2,90$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 78

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



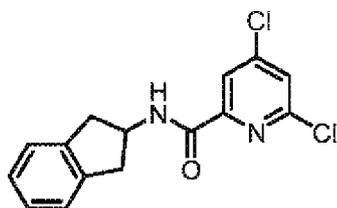
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (2,224 г, выход 85%).

ES-MS $[M+H]^+$: 336,0 Rt=6,618 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 79

4,6-дихлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 1.

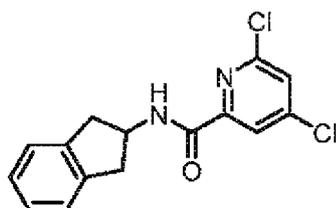
Выделяли в виде серого твердого вещества.

Выход: (0,825 г, 51%).

ES-MS $[M+H]^+$: 308,0, Rt=7,439 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 80

4,6-дихлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



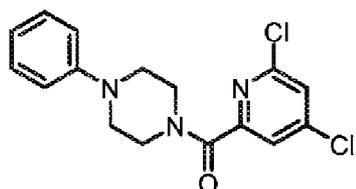
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (3,15 г, колич.).

ES-MS $[M+H]^+$: 308,0, Rt=7,089 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 81

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



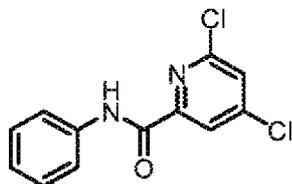
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (3,40 г, 97% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 337,9 Rt=6,771 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 82

4,6-Дихлор-N-фенилпиколинамид



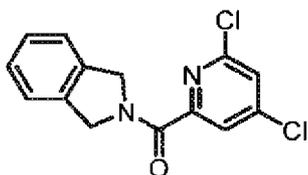
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (3,64 г, 87%).

ES-MS $[M+H]^+$: 267,0, Rt=6,93 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 83

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



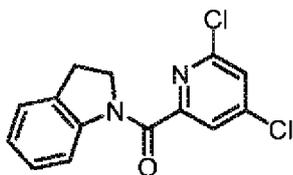
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (1,271 г, 84%).

ES-MS $[M+H]^+$: 294,1, Rt=6,943 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 84

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(индолин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

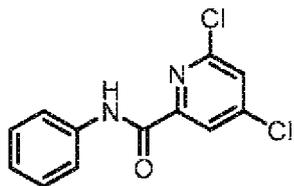
Соединение использовали без дополнительной очистки.

Выход: (1,5 г, 98%).

ES-MS $[M+H]^+$: 294,1, Rt=3,09 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 85

4,6-дихлор-N-фенилпиколинамид



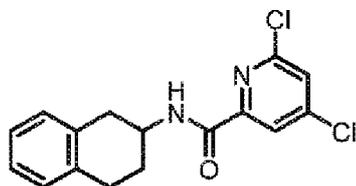
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 1.

Выход: (0,122 г, 83%).

ES-MS $[M+H]^+$: 267,0, Rt=6,82 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 86

4,6-дихлор-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиколинамид



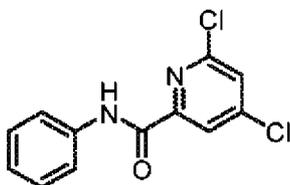
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 1.

Выход: (0,720 г, 67%).

ES-MS $[M+H]^+$: 322,1, Rt=6,443 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 87

4,6-дихлор-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

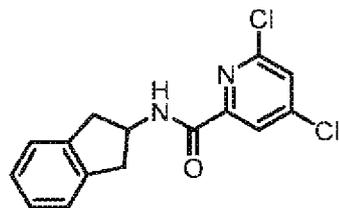
Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Выход: (1,25 г, 89%).

ES-MS $[M+H]^+$: 267,0, Rt=6,82 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 88

4,6-дихлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



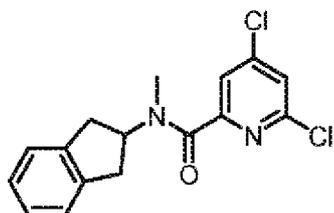
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (1,08 г, 68%).

ES-MS $[M+H]^+$: 308,0, Rt=7,04 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 89

4,6-дихлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-метилпиколинамид



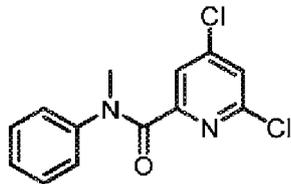
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,624 г, 25%).

ES-MS $[M+H]^+$: 321,1, $R_t=6,842$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 90

4,6-дихлор-N-метил-N-фенилпиколинамид



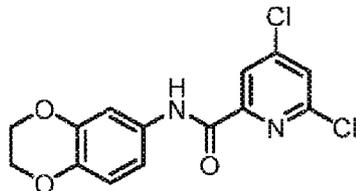
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (2,22 г, 76%).

ES-MS $[M+H]^+$: 281,0, $R_t=6,327$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 91

4,6-дихлор-N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)пиколинамид



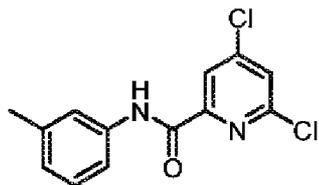
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (3,18 г, 94%).

ES-MS $[M+H]^+$: 325,0, $R_t=6,800$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 92

4,6-дихлор-N-(m-толил)пиколинамид



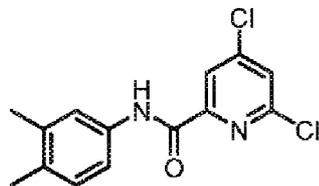
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,639 г, 87%).

ES-MS $[M-H]^-$: 279,2, $R_t=7,133$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 93

4,6-дихлор-N-(3,4-диметилфенил)пиколинамид



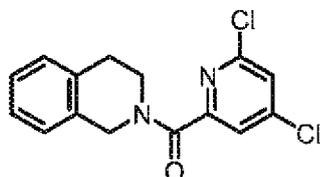
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,470 г, 61%).

ES-MS [M-H]⁻: 279,2, Rt=7,133 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 94

(4,6-Дихлорпиридин-2-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



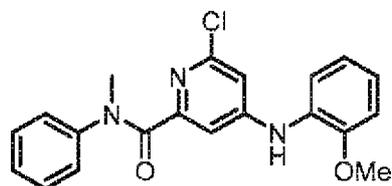
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,50 г, колич.).

ES-MS [M+H]⁺: 307,0, Rt=6,76 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 95

6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

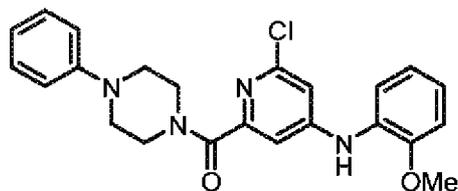
Продукт выделяли в виде бежевого твердого вещества.

Выход: (0,140 г, 7%).

ES-MS [M+H]⁺: 368,2, Rt=6,98 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 96

(6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



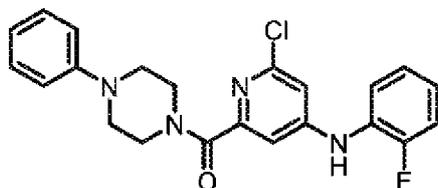
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,548 г, 20%).

ES-MS [M+H]⁺: 423,1, Rt=6,742 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 97

(6-хлор-4-((2-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



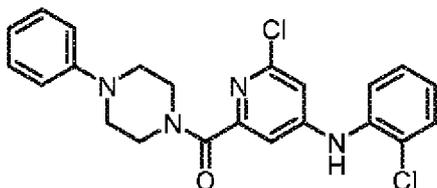
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,180 г, 34%).

ES-MS $[M+H]^+$: 411,1, $R_t=6,737$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 98

(6-хлор-4-((2-хлорфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



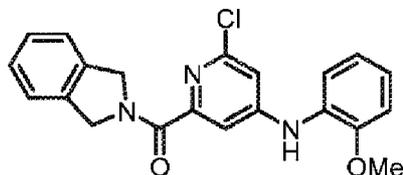
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,415 г, использованное неочищенное).

ES-MS $[M+H]^+$: 427,0, $R_t=6,956$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 99

(6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

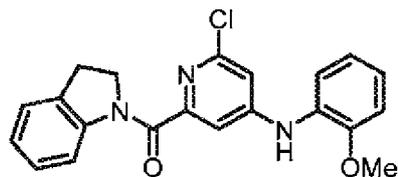
Продукт выделяли в виде твердого вещества зеленого цвета.

Выход: (0,228 г, 14%).

ES-MS $[M+H]^+$: 380,1, $R_t=6,998$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 100

(6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(индолин-1-ил)метанон



Синтезировано в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

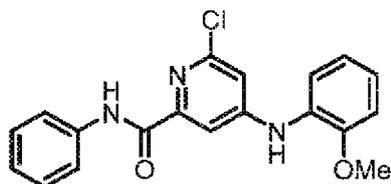
Продукт выделяли в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 380,1, $R_t=3,64$ мин (Способ-С)

Промежуточное соединение 101

6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



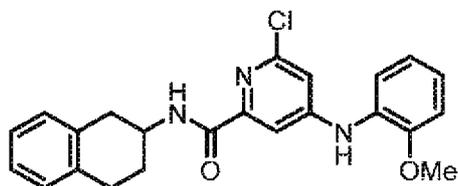
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,100 г, 34%).

ES-MS $[M+H]^+$: 354,2, Rt=6,54 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 102

6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиколинамид



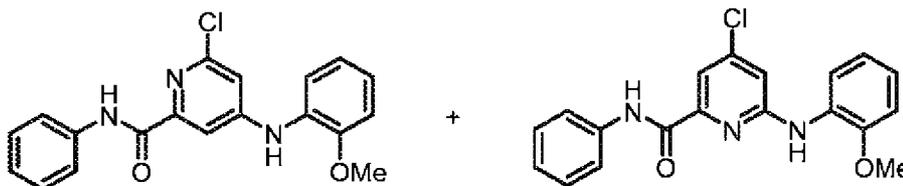
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,239 г, 80%).

ES-MS $[M+H]^+$: 409,2, Rt=7,57 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 103

6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид и 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

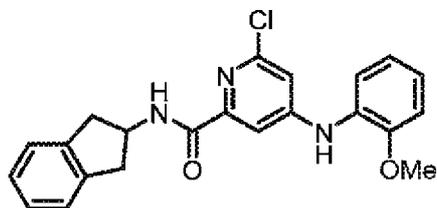
Выделяли в виде смеси вышеуказанных соединений.

Выход: (0,81 г, 85%).

ES-MS $[M+H]^+$: 354,0, Rt=7,084 и 7,257 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 104

6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид



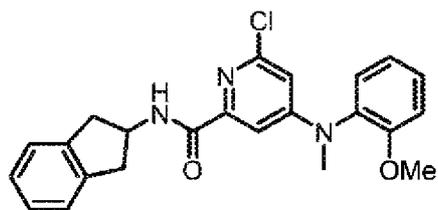
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 1.

Выход: (0,327 г, 23%).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,9, Rt=7,216 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 105

6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-метоксифенил)(метил)амино)пиколинамид



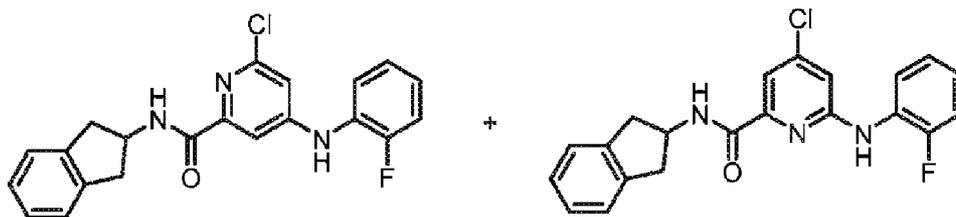
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,200 г, 12%)

ES-MS $[M+H]^+$: 408,0, $R_t=7,27$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 106

6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-фторфенил)амино)пиколинамид и 4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

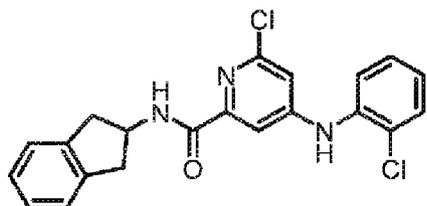
Выделяли в виде смеси указанных в заголовке соединений.

Выход: (0,130 г, 80%).

ES-MS $[M+H]^+$: 382,0, $R_t=7,120$ и $7,410$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 107

6-хлор-4-((2-хлорфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



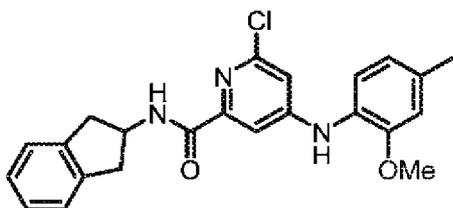
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,270 г, 42%).

ES-MS $[M+H]^+$: 398,1, $R_t=7,268$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 108

6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-метокси-4-метилфенил)амино)-пиколинамид



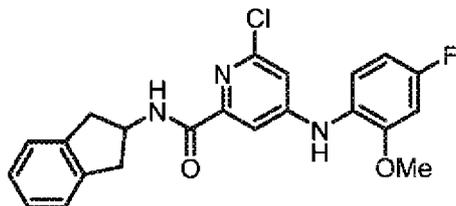
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,150 г, 30%).

ES-MS [M+H]⁺: 408,1, Rt=3,50 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 109

6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((4-фтор-2-метоксифенил)амино)пиколинамид



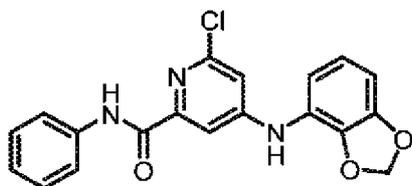
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,170 г, 15%).

ES-MS [M-H]⁻: 410,2, Rt=7,28 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 110

4-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-хлор-N-фенилпиколинамид



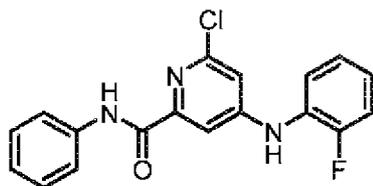
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 1.

Выход: (0,365 г, 26%).

ES-MS [M+H]⁺: 368,0, Rt=3,12 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 111

6-хлор-4-((2-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



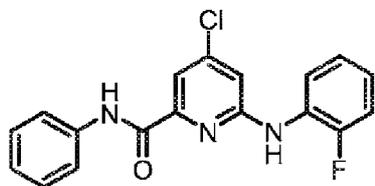
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 1.

Выход: (0,189 г, 14%).

ES-MS [M-H]⁻: 340,2, Rt=7,153 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 112

4-хлор-6-((2-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



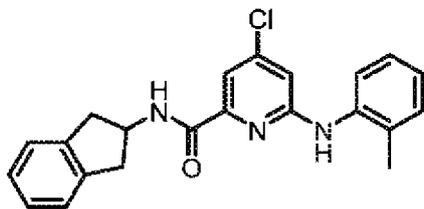
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.

Выход: (0,146 г, 10%).

ES-MS [M-H]⁻: 340,2, Rt=7,270 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 113

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(o-толиламино)пиколинамид



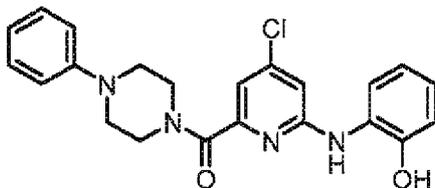
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 2.

Выход: (0,063 г, 24%).

ES-MS [M+H]⁺: 378,9, Rt=7,875 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 114

(4-хлор-6-((2-гидроксифенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанол



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 2.

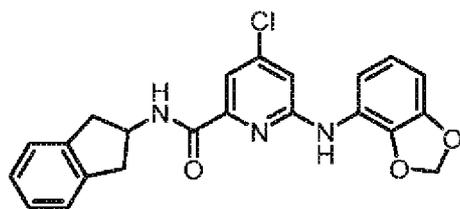
Это соединение использовали после обработки без дополнительной очистки.

Выход: (0,243 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 409,1, Rt=2,72 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 115

6-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 2, способ 2.

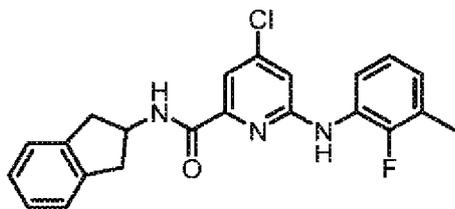
Это соединение использовали после обработки без дополнительной очистки.

Выход: (0,283 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 408,1, Rt=7,155 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 116

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фтор-3-метилфенил)амино)пиколинамид



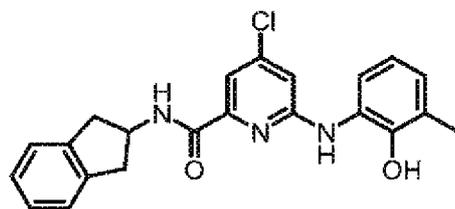
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2. Это соединение использовали после обработки без дополнительной очистки.

Выход: (0,275 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 396,9, Rt=7,463 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 117

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидрокси-3-метилфенил)амино)пиколинамид



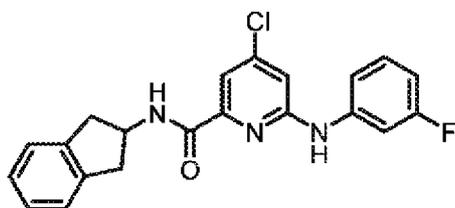
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2. Это соединение использовали после обработки без дополнительной очистки.

Выход: (0,274 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,9, Rt=7,171 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 118

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фторфенил)амино)пиколинамид



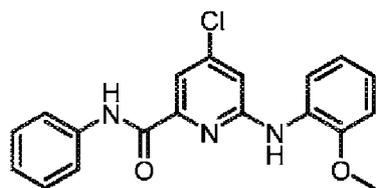
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2. Это соединение использовали после обработки без дополнительной очистки.

Выход: (0,265 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 382,9, Rt=7,331 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 119

4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



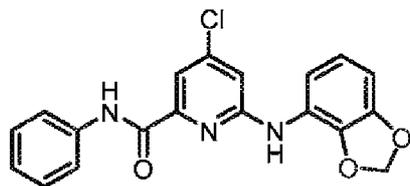
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,157 г, 10%).

ES-MS [M+H]⁺: 354,9, Rt=7,247 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 120

6-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-4-хлор-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

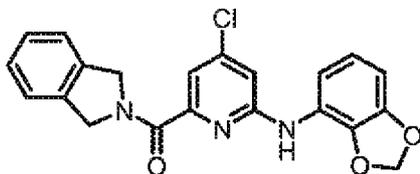
Выход: (0,365 г, 26%).

ES-MS [M+H]⁺: 368,0, Rt=3,22 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 121

(6-(Бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-4-хлорпиридин-2-ил)(изоиндолин-2-

ил)метанол



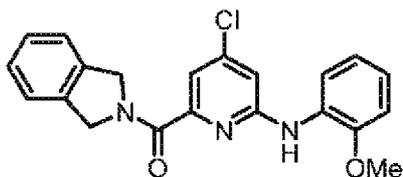
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,230 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 394,9, Rt=6,985 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 122

(4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанол



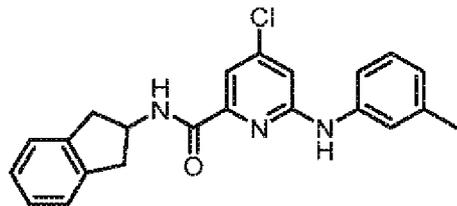
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,240 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 380,1, Rt=7,149 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 123

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(m-толиламино)пиколинамид



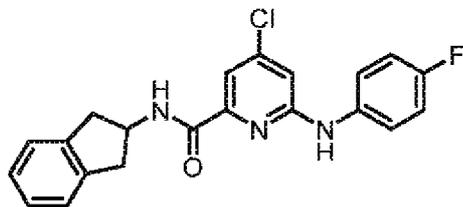
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,696 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 378,1, $R_t=7,394$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 124

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((4-фторфенил)амино)пиколинамид



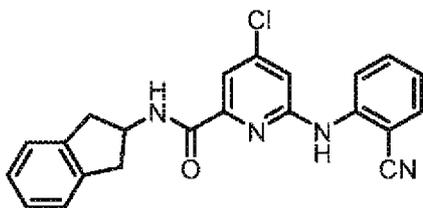
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,265 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 382,0, $R_t=7,212$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 125

4-хлор-6-((2-цианофенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



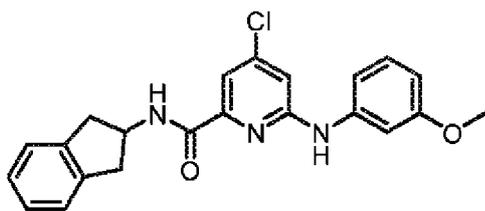
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,405 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 389,1, $R_t=6,895$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 126

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид



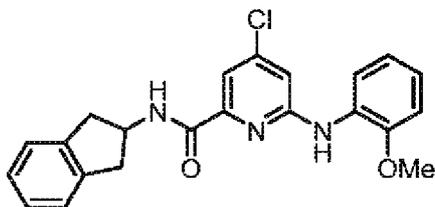
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 2.

Выход: (0,274 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,0, $R_t=7,222$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 127

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид



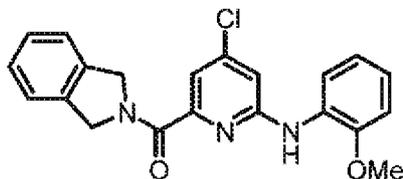
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, Стадия 2, способ 1.
Выделяли в виде бежевого твердого вещества.

Выход: (0,285 г, 74%).

ES-MS $[M+H]^+$: 395,0, $R_t=7,538$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 128

(4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



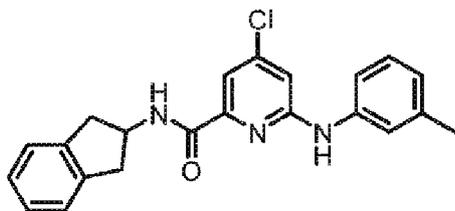
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,240 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 380,1, $R_t=7,149$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 129

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(m-толиламино)пиколинамид



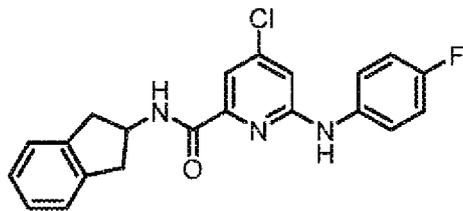
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,696 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 378,1, $R_t=7,394$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 130

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((4-фторфенил)амино)пиколинамид



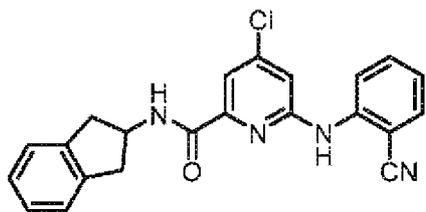
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,265 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 382,0, $R_t=7,212$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 131

4-хлор-6-((2-цианофенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



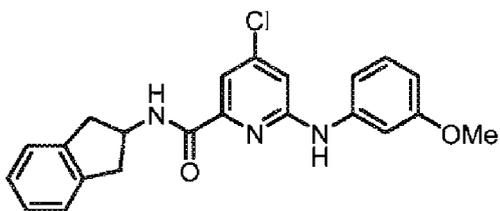
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,405 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 389,1, Rt=6,895 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 132

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид



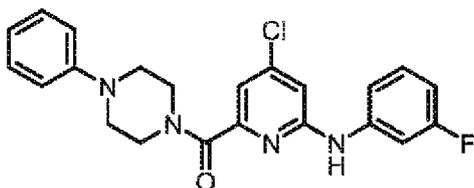
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,274 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,0, Rt=7,222 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 133

(4-хлор-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



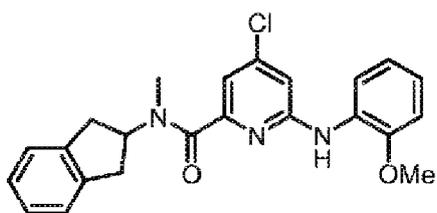
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,244 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 411,0, Rt=7,008 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 134

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-пиколинамид



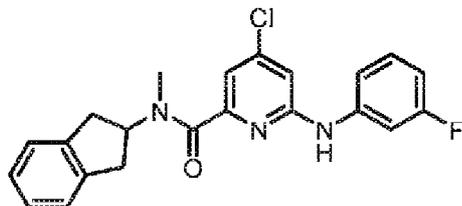
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,254 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 408,1, Rt=7,192 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 135

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фторфенил)амино)-N-метилпиколинамид



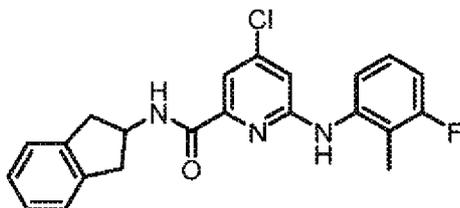
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,246 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,1, $R_t=7,157$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 136

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фтор-2-метилфенил)амино)пиколинамид



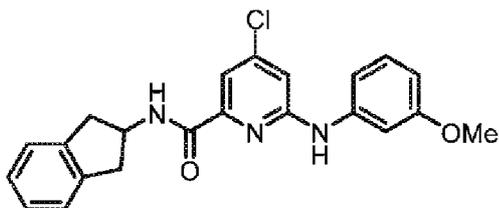
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,257 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 394,1, $R_t=7,371$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 137

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид



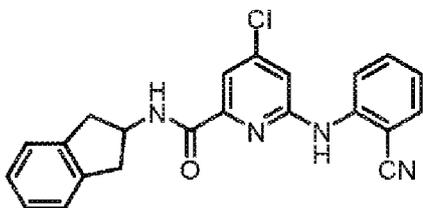
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,274 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 394,1, $R_t=7,222$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 138

4-хлор-6-((2-цианофенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



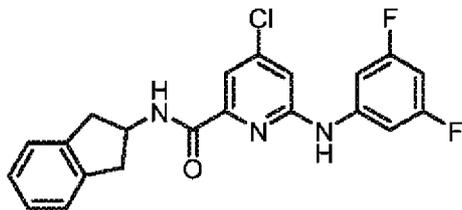
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,405 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 387,3, $R_t=6,895$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 139

4-хлор-6-((3,5-дифторфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



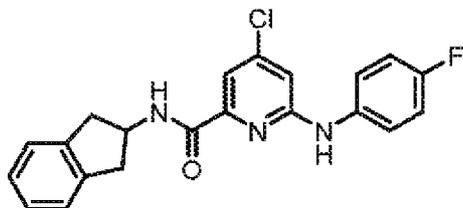
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,260 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 400,1, $R_t=7,411$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 140

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((4-фторфенил)амино)пиколинамид



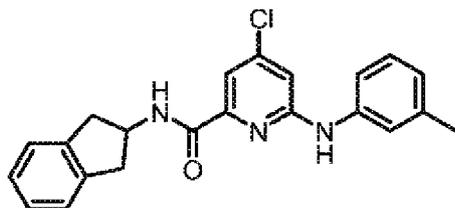
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,265 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 380,3, $R_t=7,212$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 141

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(m-толиламино)пиколинамид



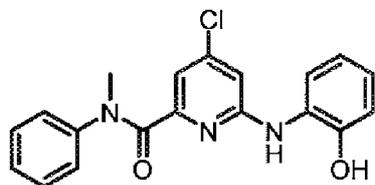
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,263 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 376,3, $R_t=7,394$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 142

4-хлор-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



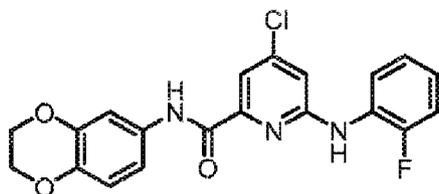
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,251 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 376,3, $R_t=6,383$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 143

4-хлор-N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид



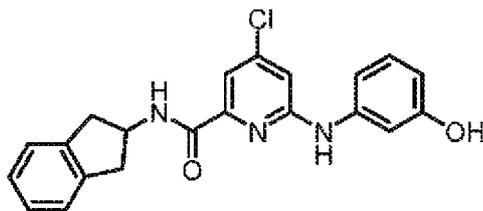
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,245 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 400,1, $R_t=7,110$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 144

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-гидроксифенил)амино)пиколинамид



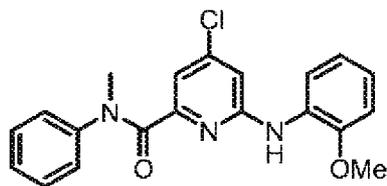
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,118 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 378,4, $R_t=6,718$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 145

4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



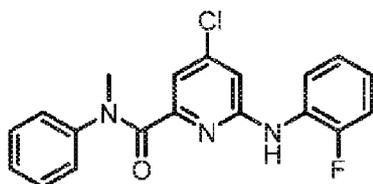
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,262 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 368,0, $R_t=6,776$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 146

4-хлор-6-((2-фторфенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



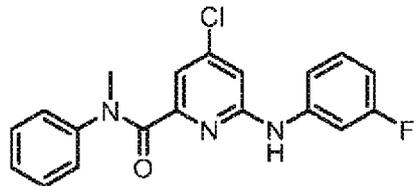
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,253 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M-H]⁻ : 354,3, Rt=6,700 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 147

4-хлор-6-((3-фторфенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



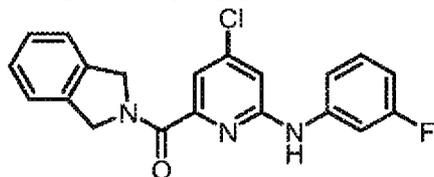
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,255 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M-H]⁻ : 356,1, Rt=6,733 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 148

(4-хлор-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

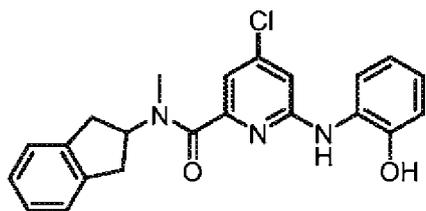
Выход: (0,500 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M-H]⁻ : 368,0, Rt=6,866 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 149

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-

пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

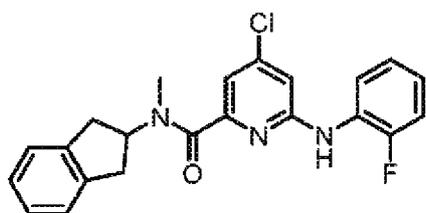
Выход: (0,211 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M-H]⁻ : 394,1, Rt=6,845 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 150

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)-N-

метилпиколинамид



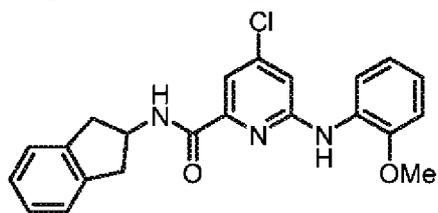
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,246 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 396,2, Rt=7,122 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 151

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид



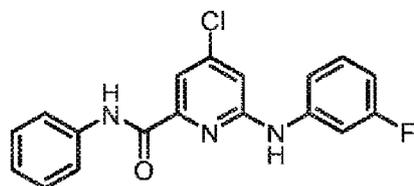
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (не выделяли, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 394,2, Rt=3,34 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 152

4-хлор-6-((3-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



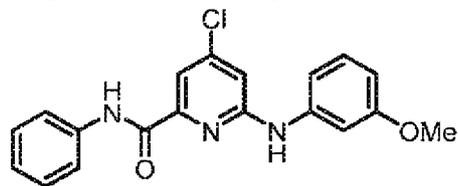
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,255 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 342,1, Rt=7,318 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 153

4-хлор-6-((3-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



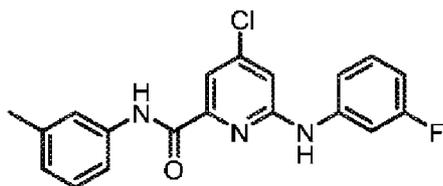
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,264 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 354,1, Rt=7,271 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 154

4-хлор-6-((3-фторфенил)амино)-N-(m-толил)пиколинамид



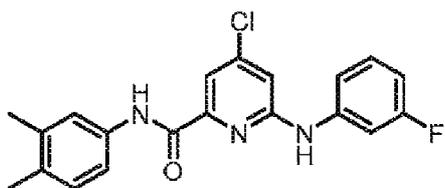
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,252 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 356,0, $R_t=7,498$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 155

4-хлор-N-(3,4-диметилфенил)-6-((3-фторфенил)амино)пиколинамид



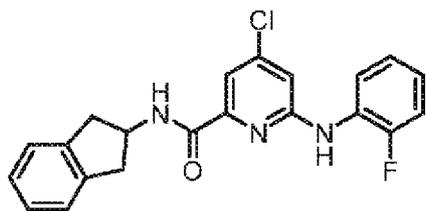
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (0,590 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 370,0, $R_t=7,573$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 156

4-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид

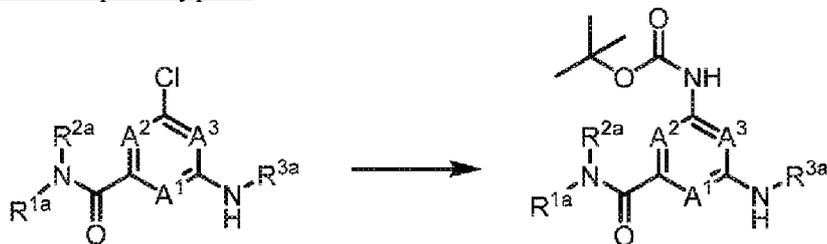


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой D-3, стадия 1, способ 2.

Выход: (3,73 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M-H]^-$: 382,1, $R_t=7,197$ мин (Способ-A1).

Общая процедура E

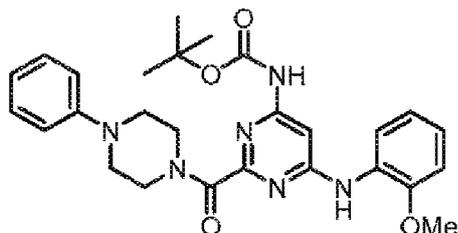


XPhos (5-10% моль) и $Pd_2(dba)_3$ (3-6% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего карбоксиамида (пр.: 4-хлор-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-карбоксиамид) (1,0 экв.), трет-бутилкарбамата (3,0 экв.) и Cs_2CO_3 (3,0 экв.) в диоксане (4,0 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при $100^\circ C$ в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали

EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 50-100%) с получением желаемого продукта (пр.: трет-бутил(6-((2-метоксифенил)амино)-2-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)карбамат).

Промежуточное соединение 157

Трет-бутил(6-((2-метоксифенил)амино)-2-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)карбамат



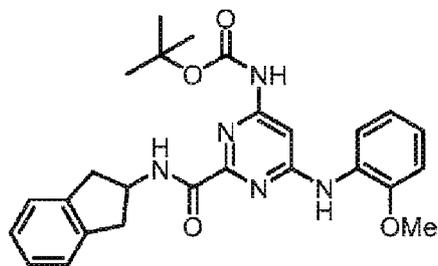
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,186 г, 56%).

ES-MS $[M+H]^+$: 505,0, $R_t=7,109$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 158

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-метоксифенил)амино)-пиримидин-4-ил)карбамат



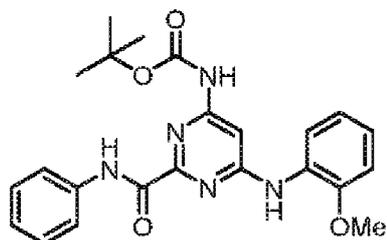
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E. Выделяли в виде желтого твердого вещества.

Выход: (0,388 г, 67%).

ES-MS $[M-H]^-$: 476,9, $R_t=6,365$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 159

Трет-бутил(6-((2-метоксифенил)амино)-2-(фенилкарбамоил)пиримидин-4-ил)карбамат



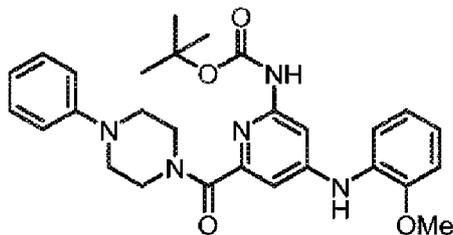
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,070 г, 9%).

ES-MS $[M-H]^-$: 436,9, $R_t=2,054$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 160

Трет-бутил(4-((2-метоксифенил)амино)-6-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)карбамат



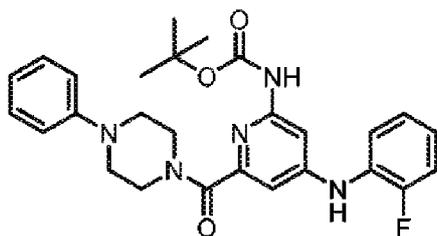
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,297 г, 46%).

ES-MS $[M+H]^+$: 504,0, $R_t=7,040$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 161

Трет-бутил(4-((2-фторфенил)амино)-6-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-2-ил)карбамат



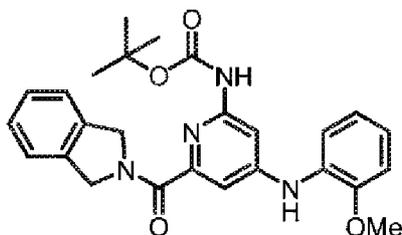
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,050 г, 21%).

ES-MS $[M+H]^+$: 491,1, $R_t=7,060$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 162

Трет-бутил(6-(изоиндолин-2-карбонил)-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат



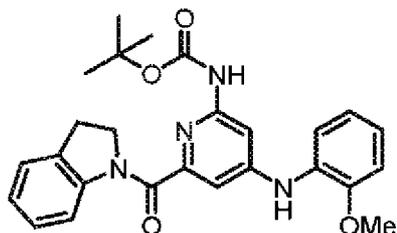
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E. Выделяли в виде желтого воска.

Выход: (0,118 г, 43%).

ES-MS $[M+H]^+$: 461,1, $R_t=2,804$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 163

Трет-бутил(6-(индолин-1-карбонил)-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат



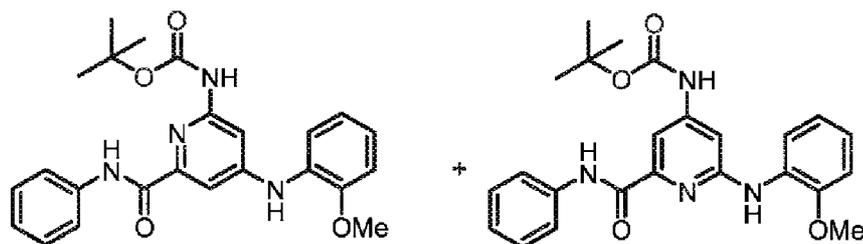
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E. Выделяли в виде коричневого твердого вещества.

Выход: (0,690 г, 71%).

ES-MS $[M+H]^+$: 461,1, $R_t=7,715$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 164

Трет-бутил(4-((2-метоксифенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат и трет-бутил(2-((2-метоксифенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



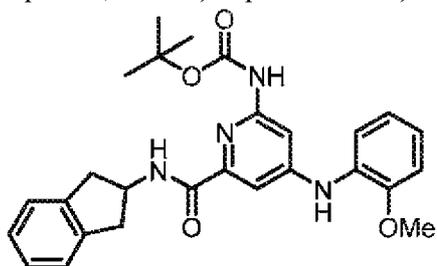
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E. Выделяли в виде смеси указанных в заголовке соединений.

Выход: (0,236 г, 16%).

ES-MS $[M+H]^+$: 435,0, $R_t=6,996$ и $7,416$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 165

Трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат



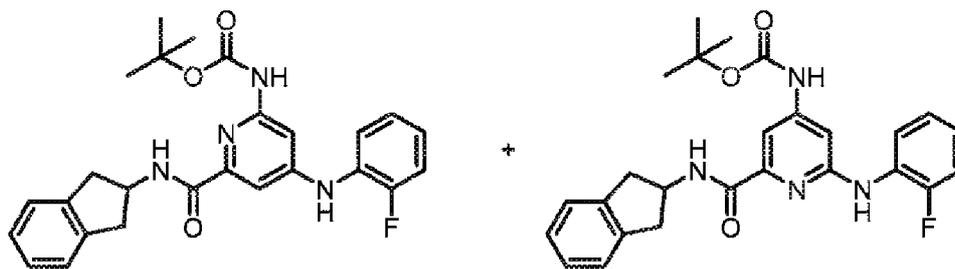
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,205 г, 84%).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,2, $R_t=7,240$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 166

Трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((2-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат и трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



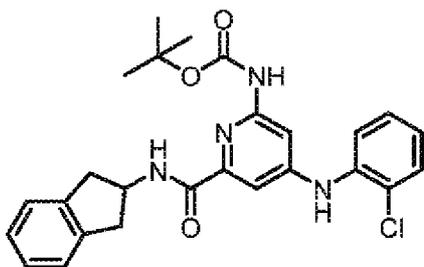
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E. Выделяли в виде смеси указанных в заголовке соединений.

Выход: (0,280 г, 96%).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,1, $R_t=7,145$ и $7,211$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 167

Трет-бутил(4-((2-хлорфенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



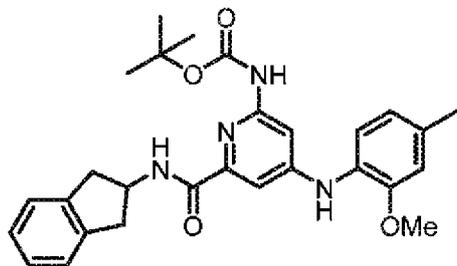
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,050 г, 50%).

ES-MS $[M+H]^+$: 479,1, $R_t=7,424$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 168

Трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((2-метокси-4-метилфенил)-амино)пиридин-2-ил)карбамат



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

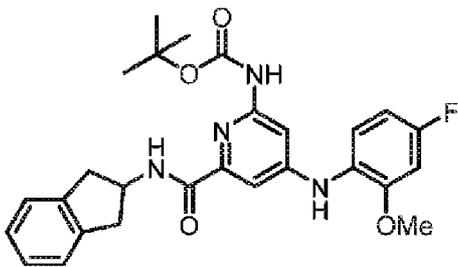
Выход: (0,098 г, 55%).

ES-MS $[M+H]^+$: 489,2, $R_t=3,12$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 169

Трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((4-фтор-2-

метоксифенил)-амино)пиридин-2-ил)карбамат



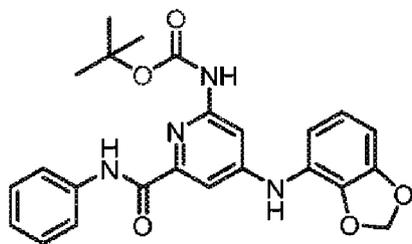
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,250 г, 21%).

ES-MS [M-H]⁻: 491,1, Rt=7,34 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 170

Трет-бутил(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



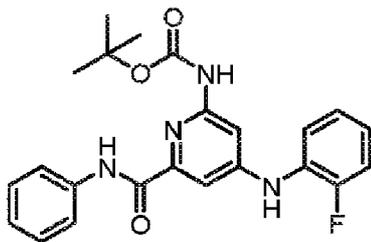
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,372 г, 43%).

ES-MS [M+H]⁺: 449,1, Rt=6,948 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 171

Трет-бутил(4-((2-фторфенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



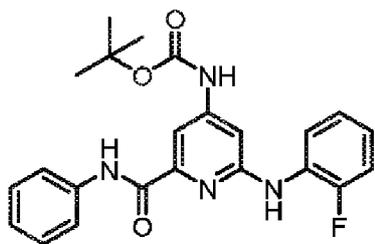
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,147 г, 63%).

ES-MS [M+H]⁺: 423,2, Rt=7,247 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 172

Трет-бутил(2-((2-фторфенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



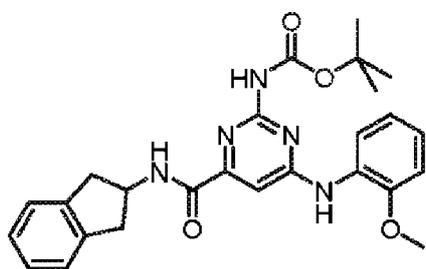
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,055 г, 31%).

ES-MS $[M+H]^+$: 423,2, Rt=7,361 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 173

Трет-бутил(4-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-метоксифенил)амино)-пиримидин-2-ил)карбамат



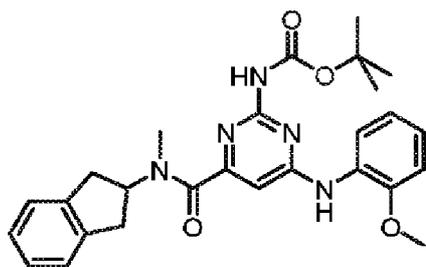
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,147 г, 89% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 476,1 Rt=7,198 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 174

Трет-бутил(4-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(метил)карбамоил)-6-((2-метоксифенил)-амино)пиримидин-2-ил)карбамат



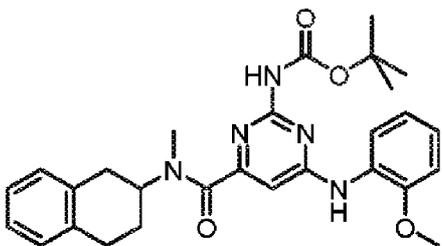
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,330 г, 40% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 490,1 Rt=6,267 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 175

Трет-бутил(4-((2-метоксифенил)амино)-6-(метил(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамоил)пиримидин-2-ил)карбамат



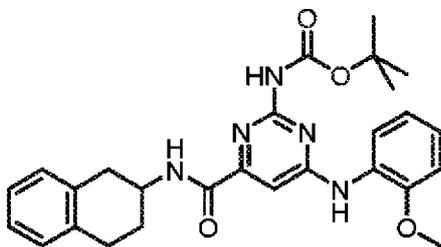
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,062 г, 20% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 504,1 Rt=6,377 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 176

Трет-бутил(4-((2-метоксифенил)амино)-6-((1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)карбамоил)-пиримидин-2-ил)карбамат



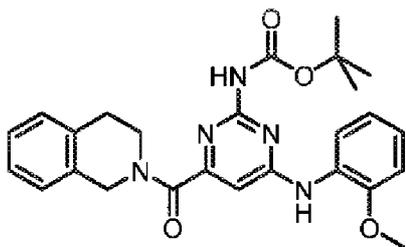
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,301 г, 53% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 490,2 Rt=7,289 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 177

Трет-бутил(4-((2-метоксифенил)амино)-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-пиримидин-2-ил)карбамат



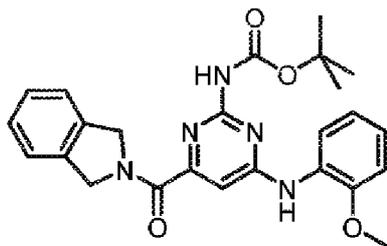
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,343 г, 45% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 476,2 Rt=6,987 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 178

Трет-бутил(4-(изоиндолин-2-карбонил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)карбамат



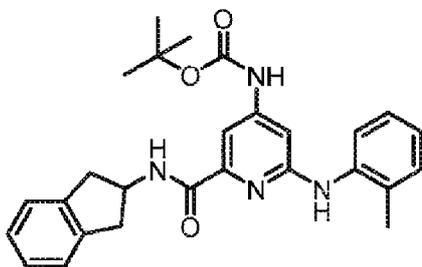
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,078 г, 21% выход).

ES-MS $[M+H]^+$: 462,1 Rt=7,018 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 179

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-(о-толиламино)пиридин-4-ил)карбамат



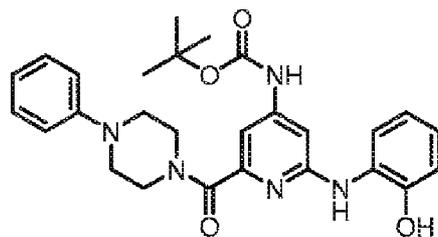
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,057 г, 75%).

ES-MS $[M+H]^+$: 459,3, Rt=7,472 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 180

Трет-бутил(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



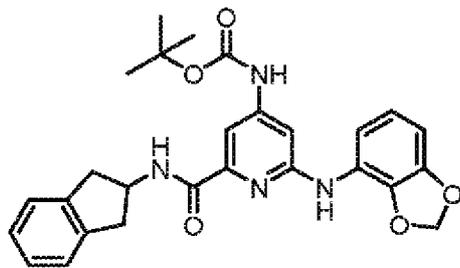
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,109 г, 85%).

ES-MS $[M+H]^+$: 490,3, Rt=6,973 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 181

Трет-бутил(2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-пиридин-4-ил)карбамат



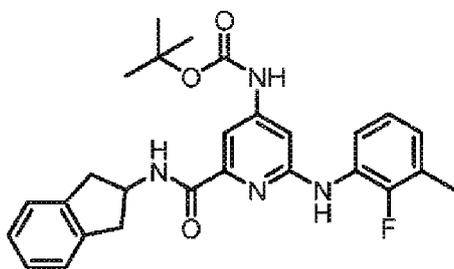
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,195 г, 58%).

ES-MS $[M+H]^+$: 489,2, $R_t=7,294$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 182

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-фтор-3-метилфенил)-амино)пиридин-4-ил)карбамат



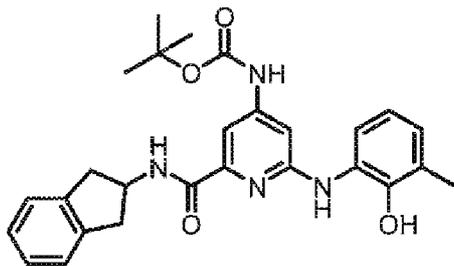
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,283 г, 86%).

ES-MS $[M+H]^+$: 477,3, $R_t=7,601$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 183

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-гидрокси-3-метилфенил)-амино)пиридин-4-ил)карбамат



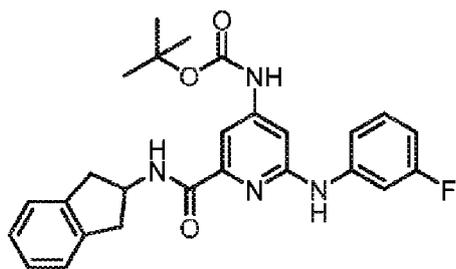
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,251 г, 76%).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,3, $R_t=7,329$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 184

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



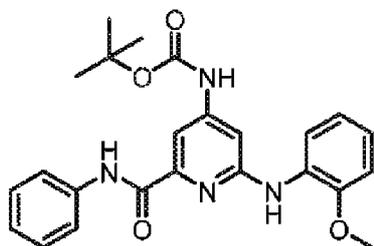
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,305 г, 95%).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,2, $R_t=7,490$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 185

Трет-бутил(2-((2-метоксифенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



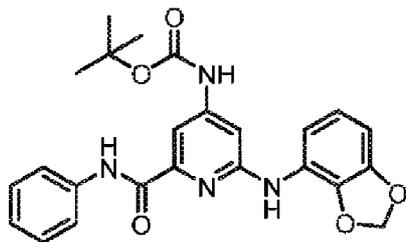
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,123 г, 85%).

ES-MS $[M+H]^+$: 435,2, $R_t=3,40$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 186

Трет-бутил(2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



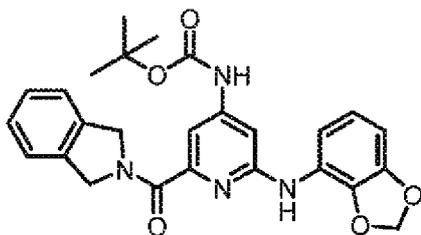
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,341 г, 77%).

ES-MS $[M-H]^-$: 447,2, $R_t=7,093$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 187

Трет-бутил(2-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



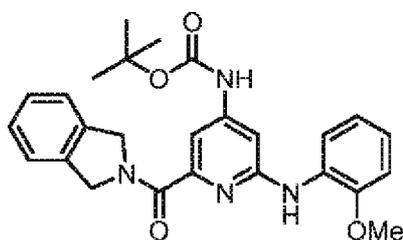
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,253 г, 91%).

ES-MS [M-H]⁻: 475,2, Rt=7,119 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 188

Трет-бутил(2-(изоиндолин-2-карбонил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



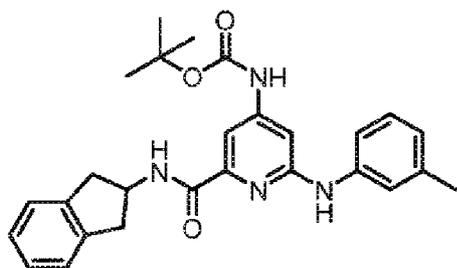
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,239 г, 82%).

ES-MS [M+H]⁺: 461,2, Rt=7,309 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 189

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-(м-толиламино)пиридин-4-ил)карбамат



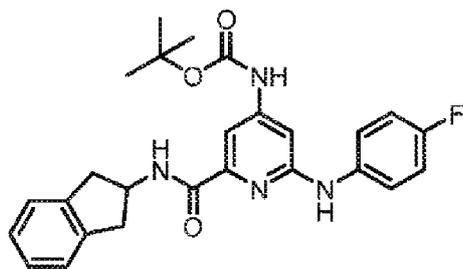
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,304 г, 95%).

ES-MS [M+H]⁺: 459,2, Rt=7,511 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 190

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



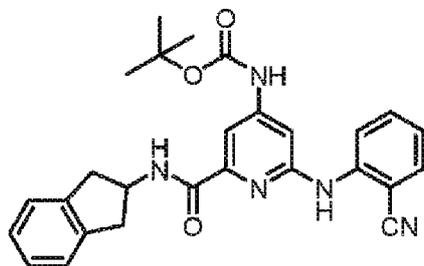
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,314 г, 97% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,2, Rt=7,360 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 191

Трет-бутил(2-((2-цианофенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



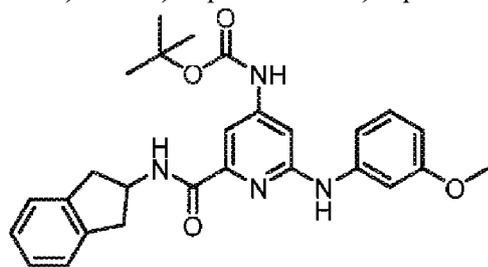
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,059 г, 12% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 470,2, Rt=7,103 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 192

Трет-бутил(2-((3-метоксифенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат

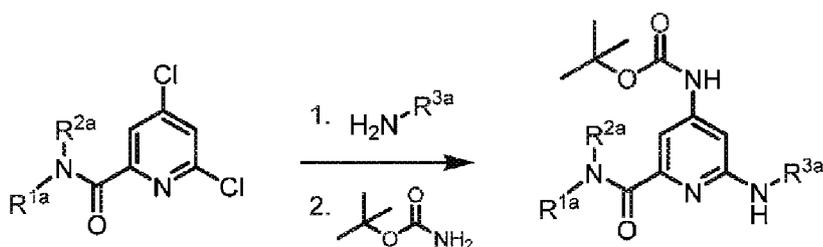


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой E.

Выход: (0,183 г, 55% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,3, Rt=7,333 мин (Способ-A1).

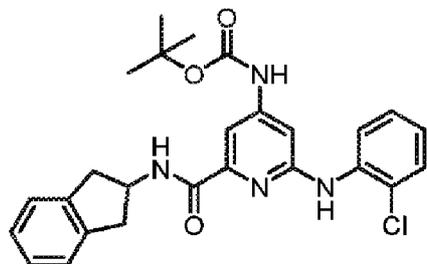
Общая процедура F



Dppf (6% моль) и Pd(OAc)₂ (3% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего соединения арилдихлорида (пр.: 4,6-дихлорпиколинамид) (1,0 экв.), соответствующего ариламина (пр.: 2-хлоранилин) (1,0 экв.) и K₃PO₄ (2,0 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 2 ч. Затем добавляли трет-бутилкарбамат (3 экв.) вместе с дополнительными количествами dppf (6% моль) и Pd(OAc)₂ (2% моль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта (пр.: трет-бутил(2-((2-хлорфенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат).

Промежуточное соединение 193

Трет-бутил(2-((2-хлорфенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



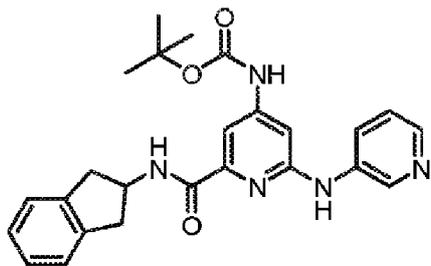
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,326 г, 85%).

ES-MS [M+H]⁺: 479,9, Rt=3,49 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 194

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-(пиридин-3-иламино)пиридин-4-ил)карбамат



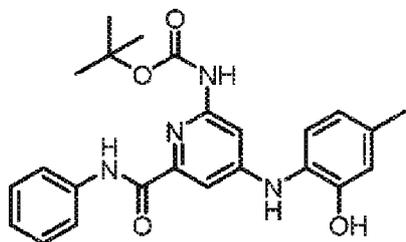
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,098 г, 32%).

ES-MS $[M+H]^+$: 446,2, $R_t=2,14$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 195

Трет-бутил(4-((2-гидрокси-4-метилфенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



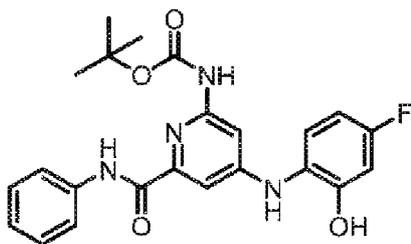
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,269 г, 83%).

ES-MS $[M+H]^+$: 435,2, $R_t=3,00$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 196

Трет-бутил(4-((4-фтор-2-гидроксифенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



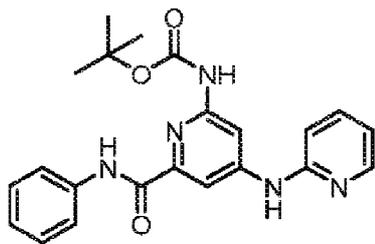
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,216 г, 64%).

ES-MS $[M+H]^+$: 439,2, $R_t=2,97$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 197

Трет-бутил(6-(фенилкарбамоил)-4-(пиридин-2-иламино)пиридин-2-ил)карбамат



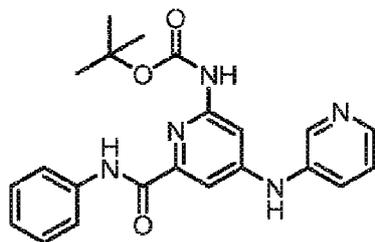
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,230 г, 36%).

ES-MS $[M+H]^+$: 406,3, Rt=7,108 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 198

Трет-бутил(6-(фенилкарбамоил)-4-(пиридин-3-иламино)пиридин-2-ил)карбамат



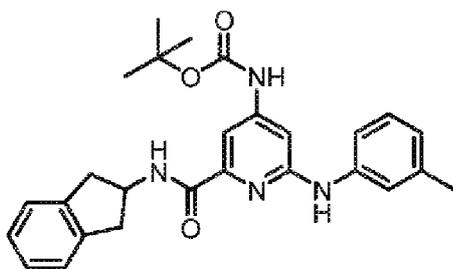
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,220 г, 36%).

ES-MS $[M+H]^+$: 406,3, Rt=6,93 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 199

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-(m-толиламино)пиридин-4-ил)карбамат



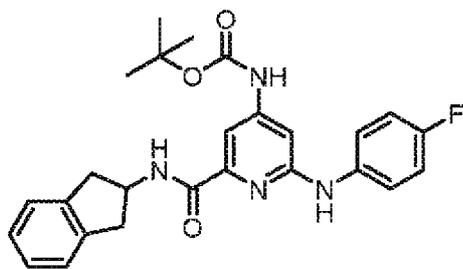
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,304 г, 95%).

ES-MS $[M+H]^+$: 459,2, Rt=7,511 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 200

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



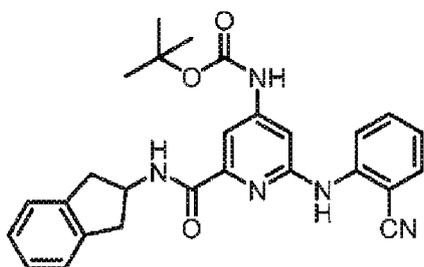
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,314 г, 97% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,2, $R_t=7,360$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 201

Трет-бутил(2-((2-цианофенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



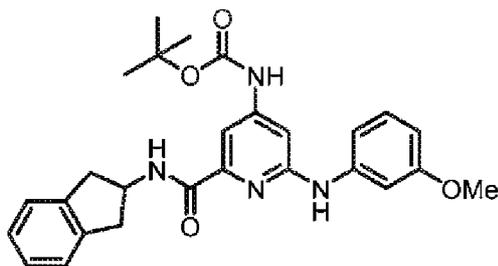
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,059 г, 12% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 470,2, $R_t=7,103$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 202

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



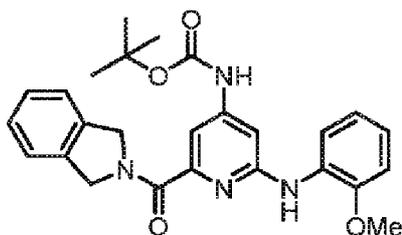
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,183 г, 55% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,3, $R_t=7,333$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 203

Трет-бутил(2-(изоиндолин-2-карбонил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



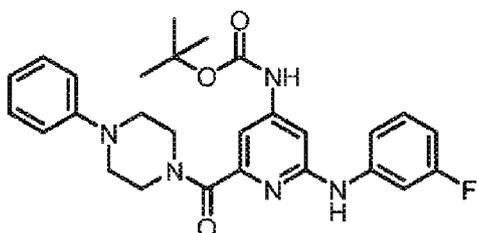
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,239 г, 82% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 461,2, $R_t=7,309$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 204

Трет-бутил(2-((3-фторфенил)амино)-6-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



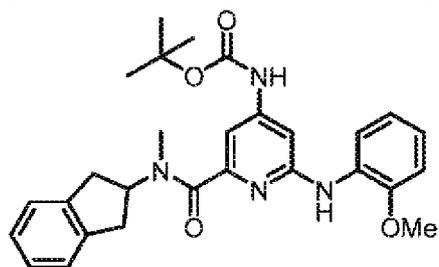
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,269 г, 92% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 492,2, $R_t=7,194$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 205

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(метил)карбамоил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



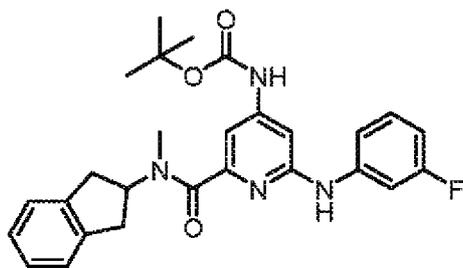
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,291 г, 96% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 489,3, $R_t=7,328$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 206

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(метил)карбамоил)-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



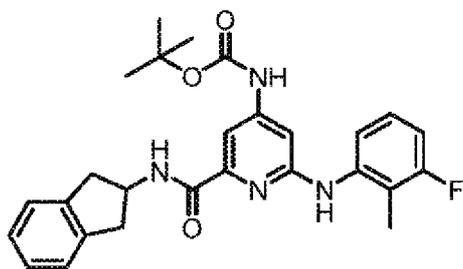
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,265 г, 89% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 477,3, $R_t=7,325$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 207

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((3-фтор-2-метилфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



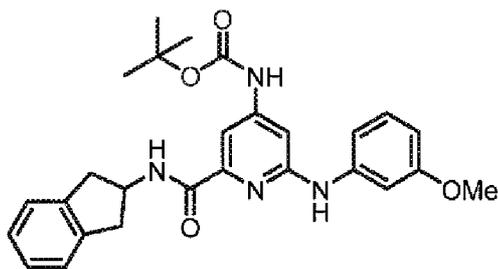
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,173 г, 56% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 477,3, $R_t=7,485$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 208

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



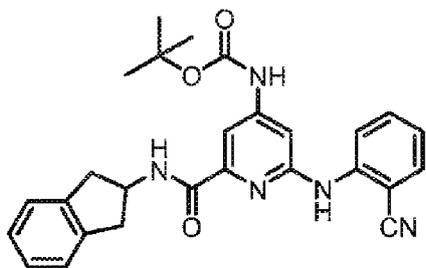
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,183 г, 55% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,3, $R_t=7,333$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 209

Трет-бутил(2-((2-цианофенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



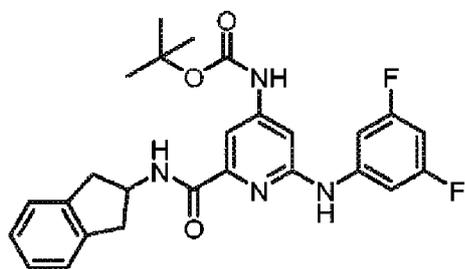
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,59 г, 12% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 470,2, $R_t=7,103$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 210

Трет-бутил(2-((3,5-дифторфенил)амино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



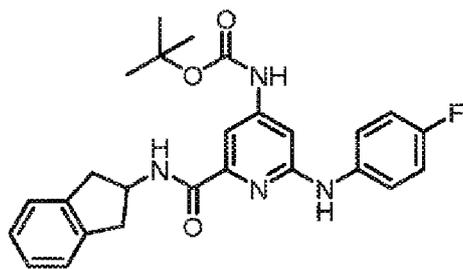
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,382 г, колич. за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 470,2, $R_t=7,103$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 211

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((4-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



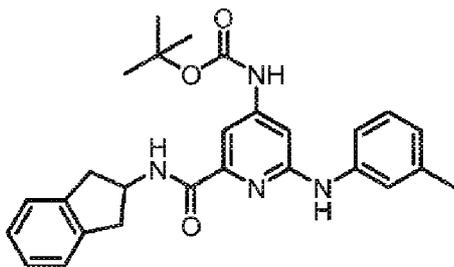
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,314 г, 97% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,2, $R_t=7,360$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 212

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-(m-толиламино)пиридин-4-ил)карбамат



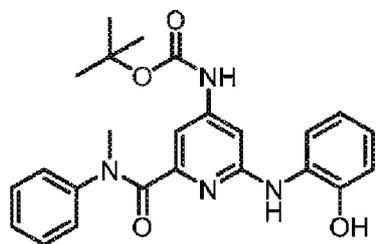
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,304 г, 95% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 459,2, $R_t=7,511$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 213

Трет-бутил(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-(метил(фенил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



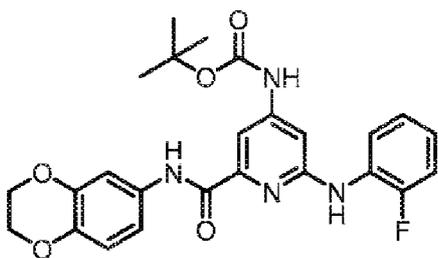
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,189 г, 61% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 435,2, $R_t=6,638$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 214

Трет-бутил(2-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)карбамоил)-6-((2-фторфенил)амино)-пиридин-4-ил)карбамат



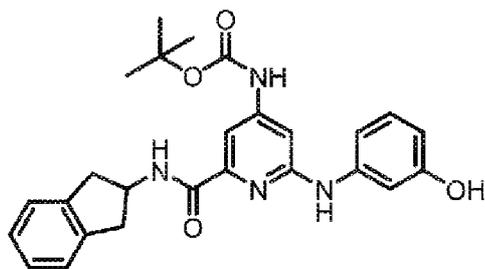
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,176 г, 60% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 481,2, $R_t=7,217$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 215

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((3-гидроксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



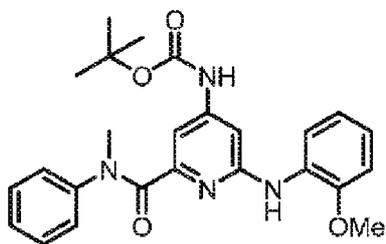
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,133 г, 94% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 461,2, $R_t=6,869$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 216

Трет-бутил(2-((2-метоксифенил)амино)-6-(метил(фенил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



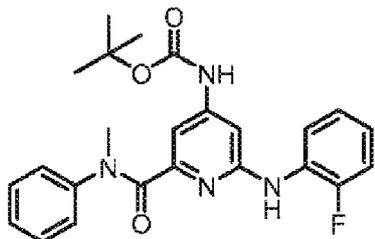
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,310 г, 97% за две стадии).

ES-MS $[M-H]^-$: 447,5, $R_t=6,931$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 217

Трет-бутил(2-((2-фторфенил)амино)-6-(метил(фенил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



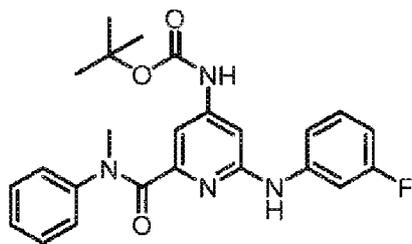
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,240 г, 77% за две стадии).

ES-MS $[M-H]^-$: 435,4, $R_t=6,863$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 218

Трет-бутил(2-((3-фторфенил)амино)-6-(метил(фенил)карбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



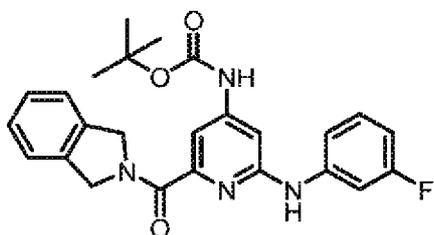
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,304 г, 98% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺: 437,2, Rt=6,917 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 219

Трет-бутил(2-((3-фторфенил)амино)-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



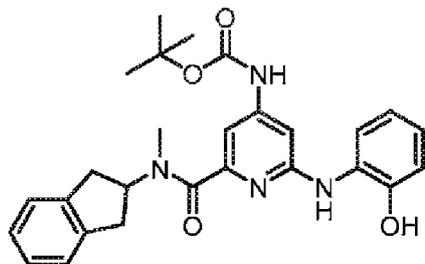
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,132 г, 22% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺: 449,2, Rt=7,249 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 220

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(метил)карбамоил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-пиридин-4-ил)карбамат



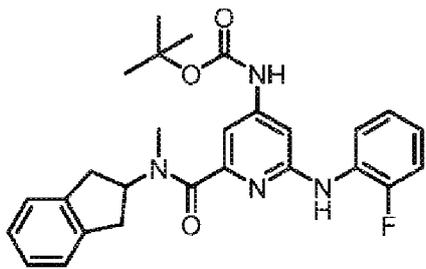
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,155 г, 61% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺: 475,3, Rt=7,045 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 221

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)(метил)карбамоил)-6-((2-фторфенил)амино)-пиридин-4-ил)карбамат



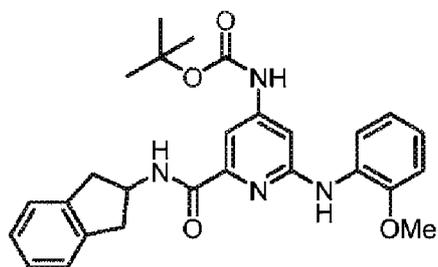
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,281 г, 95% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 477,3, $R_t=7,250$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 222

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



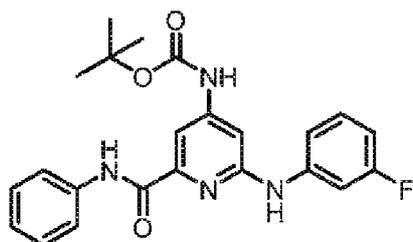
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,041 г, 12% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,2, $R_t=3,37$ мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 223

Трет-бутил(2-((3-фторфенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



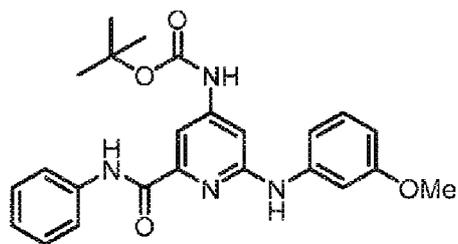
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,146 г, 43% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 423,3, $R_t=7,433$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 224

Трет-бутил(2-((3-метоксифенил)амино)-6-(фенилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



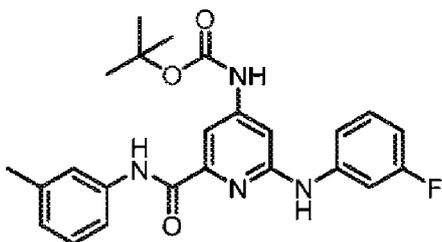
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,261 г, 80% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺·: 435,1, Rt=7,283 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 225

Трет-бутил(2-((3-фторфенил)амино)-6-(м-толилкарбамоил)пиридин-4-ил)карбамат



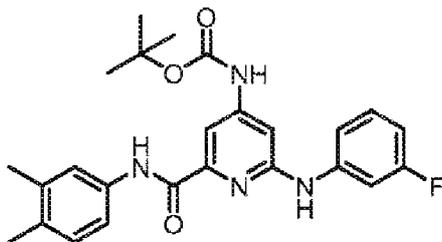
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,147 г, 47% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺·: 437,2, Rt=7,600 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 226

Трет-бутил(2-((3,4-диметилфенил)карбамоил)-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат



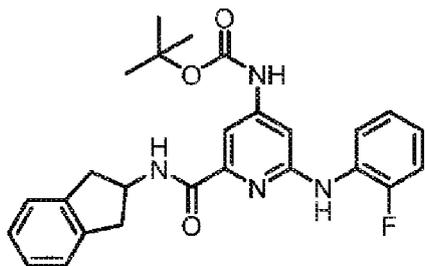
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (0,220 г, 31% за две стадии).

ES-MS [M+H]⁺·: 451,1, Rt=7,717 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 227

Трет-бутил(2-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-6-((2-фторфенил)амино)пиридин-4-ил)карбамат

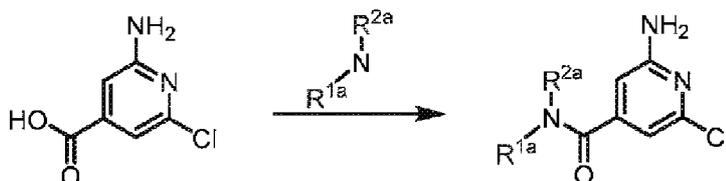


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой F.

Выход: (1,62 г, 36% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 463,2, $R_t=7,319$ мин (Способ-A1).

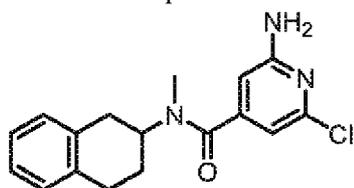
Общая процедура G



К перемешиваемому раствору 2-амино-6-хлоризоникотиновой кислоты (1,0 экв.), соответствующего амина (пр.: фениланилина) (1,0 экв.) и НАТУ (0,7 экв.) в DMF (8 мл/ммоль), добавляли DIPEA (1,3 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/Гептан 50-100) с получением желаемого продукта (пр.: 2-амино-6-хлор-N-фенилизоникотинамид).

Промежуточное соединение 228

2-амино-6-хлор-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид



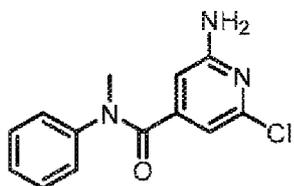
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,16 г, 29%).

ES-MS $[M+H]^+$: 316,0, $R_t=6,269$ мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 229

2-амино-6-хлор-N-метил-N-фенилизоникотинамид



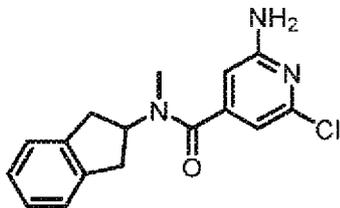
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,090 г, 29%).

ES-MS $[M+H]^+$: 262,2, Rt=5,50 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 230

2-амино-6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-N-метилизоникотинамид



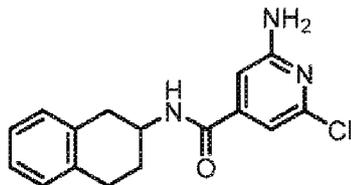
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,290 г, 42%).

ES-MS $[M+H]^+$: 302,0, Rt=6,13 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 231

2-амино-6-хлор-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид



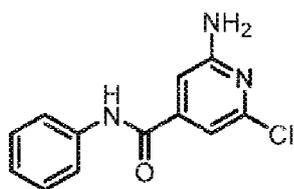
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,135 г, 39%).

ES-MS $[M+H]^+$: 302,1, Rt=6,201 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 232

2-амино-6-хлор-N-фенилизоникотинамид



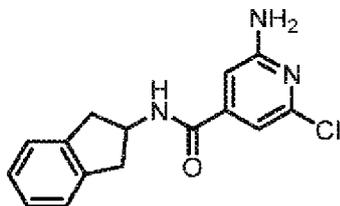
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,130 г, 33%).

ES-MS $[M+H]^+$: 248,1, Rt=5,66 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 233

2-амино-6-хлор-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)изоникотинамид

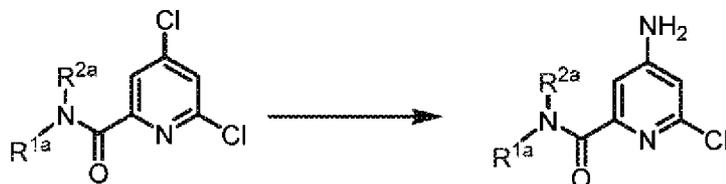


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой G.

Выход: (0,124 г, 37%).

ES-MS $[M+H]^+$: 288,0, Rt=5,928 мин (Способ-A1).

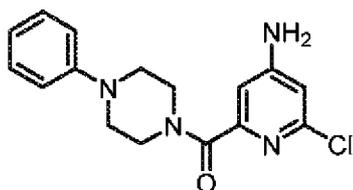
Общая процедура H



К перемешиваемому раствору соответствующего 4,6-дихлорпиколинамида (пр.: (4,6-дихлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон) (1,0 экв.) в сухом DMF (5 мл/ммоль) добавляли NaN₃ (3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в MeOH (25 мл) и затем добавляли NaBH₄ (2 экв.) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворитель выпаривали и остаток разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc, от 80:20 до 0:100) с получением желаемого продукта (пр.: (4-амино-6-хлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Промежуточное соединение 234

(4-амино-6-хлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



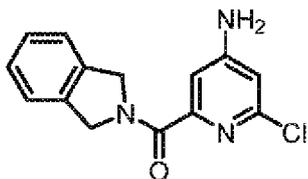
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой H.

Выход: (0,846 г, 84%).

ES-MS $[M-H]^-$: 315,2, Rt=5,863 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 235

(4-амино-6-хлорпиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон

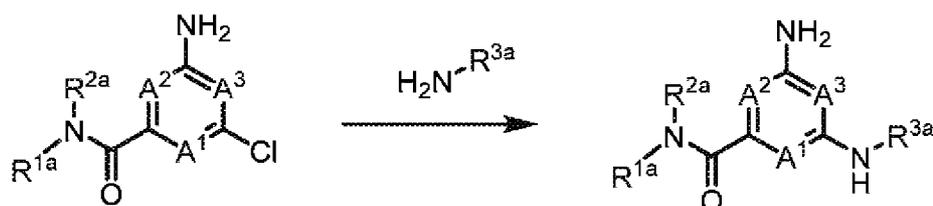


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой H.

Выход: (0,925 г, 76%).

ES-MS $[M+H]^+$: 274,9, Rt=2,29 мин (Способ-D1).

Общая процедура I



Способ 1

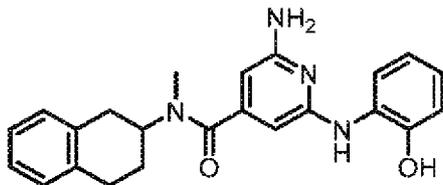
VINAP (10% моль) и $Pd_2(dba)_3$ (6% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего 2-амино-6-хлоризоникотинамида (пр.: 2-амино-6-хлор-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид) (1,0 экв.), соответствующего анилина (пр.: 2-аминофенол) (1,1 экв.) и Cs_2CO_3 (2,8 экв.) в диоксане (6 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и гасили насыщенным бикарбонатом натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EtOAc/гексаны 10-20%) с получением желаемого продукта (пр.: 2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид).

Способ 2

XantPhos (10% моль) и $Pd(OAc)_2$ (5% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего 4-амино-6-хлорпиколинамида (пр.: (4-амино-6-хлорпиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон) (1,0 экв.), соответствующего амина (пр.: 2-фторанилин) (1,1 экв.) и Cs_2CO_3 (2,5 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. Затем растворители выпаривали в вакууме и полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент DCM:MeOH, от 100:0 до 0:100) с получением желаемого продукта (пр.: (4-амино-6-((2-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Пример 42

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 1.

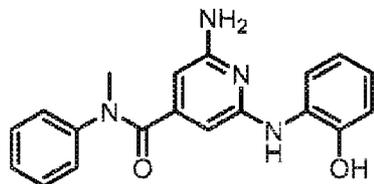
Выход: (0,030 г, 15%).

ES-MS $[M-H]^-$: 387,2, Rt=18,135 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,39 (д, $J=49,1$ Гц, 1H), 8,13-7,86 (м, 1H), 7,81-7,47 (м, 1H), 7,09 (д, $J=19,4$ Гц, 4H), 6,82 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 6,72 (с, 1H), 6,10-5,88 (м, 3H), 5,73 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 4,64 (с, 0,36H), 3,90 (с, 0,64H), 3,17-3,03 (м, 1H), 3,02-2,81 (м, 5H), 2,79-2,65 (м, 1H), 2,08-1,82 (м, 2H). Конформеры присутствуют.

Пример 43

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенилизоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 1. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

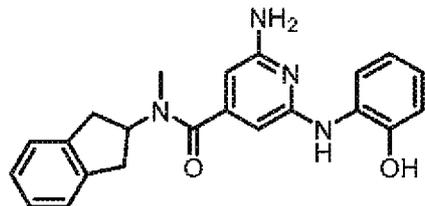
Выход: (0,008 г, 26%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 335,1, $R_t=19,960$ мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (уш.с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,32 (тд, $J=11,2$, 9,8, 7,3 Гц, 3H), 7,21 (тд, $J=7,0$, 1,5 Гц, 3H), 6,85-6,76 (м, 2H), 6,69 (ддд, $J=7,9$, 5,8, 3,1 Гц, 1H), 5,88 (д, $J=8,0$ Гц, 3H), 5,68 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 3,32 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 44

2-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-изоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 1. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

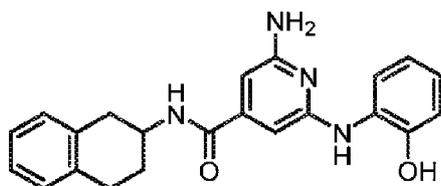
Выход: (0,101 г, 28%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375,1, $R_t=17,825$ мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,58 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,41-7,07 (м, 9H), 6,89-6,79 (м, 4H), 6,74 (ддд, $J=8,5$, 5,6, 3,2 Гц, 2H), 6,13-5,88 (м, 7H), 5,75 (д, $J=2,5$ Гц, 2H), 5,34 (с, 1H), 4,65 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 3,04 (д, $J=7,8$ Гц, 7H), 2,78 (с, 4H), 2,72 (д, $J=5,6$ Гц, 2H).

Пример 45

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)изоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 1.

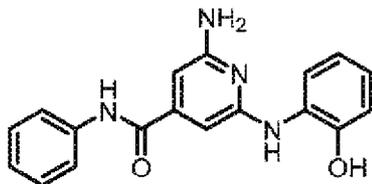
Выход: (0,019 г, 14%).

ES-MS $[M+H]^+$: 375,2, $R_t=17,799$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,34 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72-7,49 (м, 1H), 7,18-7,04 (м, 4H), 6,83 (дд, $J=4,0, 1,3$ Гц, 2H), 6,74 (ддд, $J=7,9, 5,5, 3,4$ Гц, 1H), 6,38 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,12 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,10 (ддд, $J=10,3, 5,3, 2,6$ Гц, 1H), 2,99 (ддд, $J=16,3, 5,6, 1,6$ Гц, 1H), 2,86 (дд, $J=7,6, 4,0$ Гц, 2H), 2,77 (дд, $J=16,3, 10,3$ Гц, 1H), 1,99 (ддт, $J=9,6, 3,4, 1,7$ Гц, 1H), 1,84-1,63 (м, 1H).

Пример 46

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенилизоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с процедурой I, способ 1.

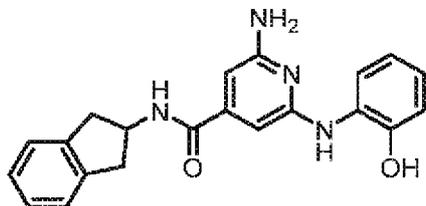
Выход: (0,011 г, 7%).

ES-MS $[M+H]^+$: 321,1, $R_t=16,299$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,41 (уш.с, 1H), 10,22 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,85-7,70 (м, 2H), 7,66 (дт, $J=7,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,45-7,27 (м, 2H), 7,21-6,98 (м, 1H), 6,84 (дд, $J=3,9, 0,9$ Гц, 2H), 6,80-6,64 (м, 1H), 6,45 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,18 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,12 (с, 2H).

Пример 47

2-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)изоникотинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 1.

Выход: (0,009 г, 12%).

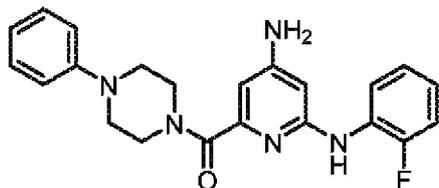
ES-MS $[M+H]^+$: 361,1, $R_t=17,214$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 8,57 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,68-7,47 (м, 1H), 7,22 (дд, $J=5,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,18-7,07 (м, 2H), 6,88-6,80 (м, 2H), 6,73 (ддд, $J=7,8, 5,3, 3,6$ Гц, 1H), 6,37 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,03 (с, 2H), 4,63 (г,

$J=7,2$ Гц, 1H), 3,21 (дд, $J=15,9$, 7,8 Гц, 2H), 2,92 (дд, $J=15,9$, 6,8 Гц, 2H).

Пример 48

(4-амино-6-((2-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



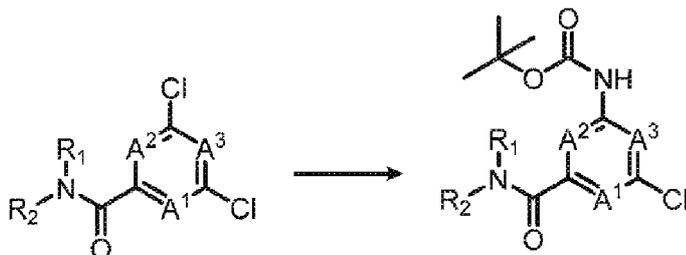
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой I, способ 2.

Выход: (0,008 г, 2%).

ES-MS [M-H]⁻: 390,3, Rt=19,100 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (тд, $J=8,3$, 1,7 Гц, 1H), 7,36-7,11 (м, 3H), 7,07 (тд, $J=7,7$, 1,5 Гц, 1H), 7,02-6,87 (м, 3H), 6,81 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,24 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,05 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 3,67 (дт, $J=24,1$, 5,1 Гц, 4H), 3,11 (дт, $J=40,0$, 5,2 Гц, 4H).

Общая процедура J-1



Способ 1

К перемешиваемому раствору (4-амино-6-хлорпиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанона (0,925 г, 3,4 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (26 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,21 г, 10,1 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (0,40 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) и триэтиламин (1,50 мл, 10,8 ммоль, 3,2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта трет-бутил(2-хлор-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамата.

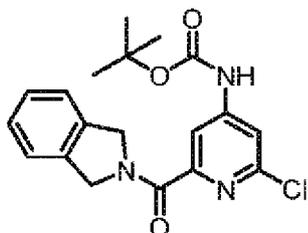
Способ 2

Dppf (6% моль) и Pd(OAc)₂ (2% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего 4,6-дихлорпиколинамида (пр.: (4,6-дихлорпиридин-2-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон) (1,0 экв.), трет-бутилкарбонат (3,0 экв.) и K₂CO₃ (2,0 экв.) в диоксане (5 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли.

Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта (пр.: трет-бутил(4-хлор-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиридин-2-ил)карбамат).

Промежуточное соединение 236

Трет-бутил(2-хлор-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



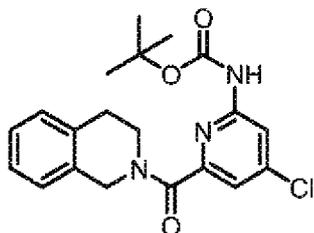
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-1, способ 1.

Выход: (0,900 г, 71%).

ES-MS [M+H]⁺: 374,9, Rt=3,17 мин (Способ-D1).

Промежуточное соединение 237

Трет-бутил(4-хлор-6-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиридин-2-ил)карбамат



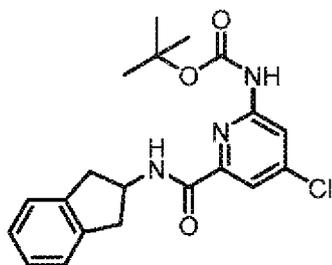
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-1, способ 2.

Выход: (0,50 г, 75%).

ES-MS [M+H]⁺: 388,1, Rt=7,21 мин (Способ-A1).

Промежуточное соединение 238

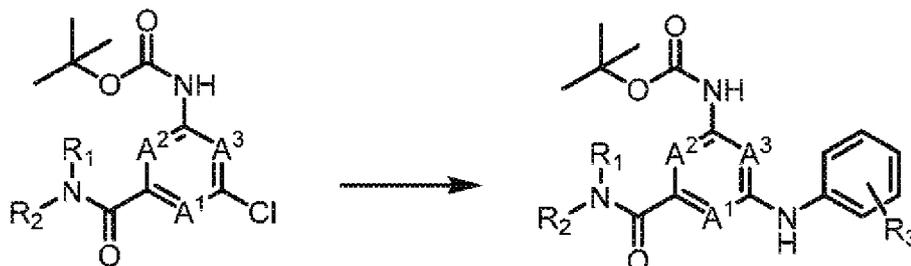
Трет-бутил(4-хлор-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-1, способ 2.

Выход: (0,370 г, 97%).

ES-MS [M+H]⁺: 388,1, Rt=7,41 мин (Способ-A1).

Общая процедура J-2Способ 1

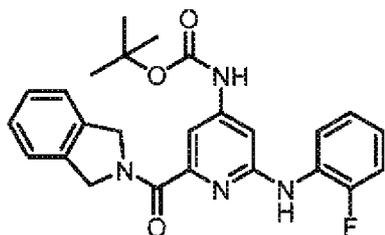
Dppf (6% моль) и Pd(OAc)₂ (2% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего арилхлорида (пр.: трет-бутил(2-хлор-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат) (1,0 экв.), соответствующего анилина (пр.: 2-аминофенол) (3,0 экв.) и K₃PO₄ (2,0 экв.) в диоксане (6,4 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 16 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта (пр.: трет-бутил(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат).

Способ 2

XPhos (5% моль) и Pd₂(dba)₃ (3% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего (пр.: трет-бутил(4-хлор-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамат) (1,0 экв.), соответствующего анилина (пр.: 3-метоксианилин) (3,0 экв.) и Cs₂CO₃ (3,0 экв.) в диоксане (3 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере азота в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и водой. Слои разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40) с получением желаемого продукта (пр.: трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((3-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат).

Промежуточное соединение 239

Трет-бутил(2-((2-фторфенил)амино)-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



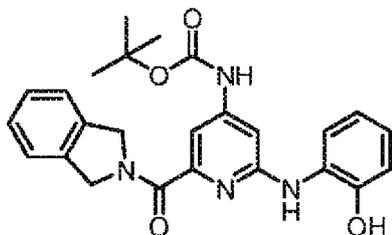
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-2, способ 1.

Выход: (0,110 г, 20%).

ES-MS [M+H]⁺: 449,9, Rt=7,214 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 240

Трет-бутил(2-((2-гидроксифенил)амино)-6-(изоиндолин-2-карбонил)пиридин-4-ил)карбамат



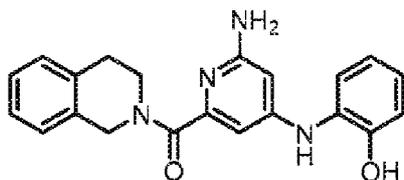
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-2, способ 1.

Выход: (0,250 г, 47%).

ES-MS [M+H]⁺: 447,2, Rt=6,951 мин (Способ-А1).

Пример 49

(6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)пиридин-2-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-2, способ 2. Это соединение выделяли непосредственно после стадии 3, и очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

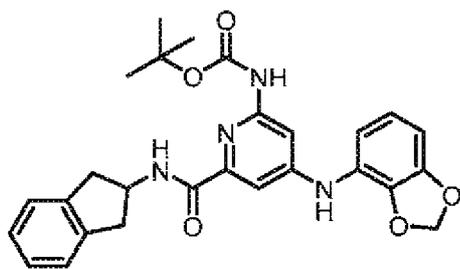
Выход: (0,130 г, 71%).

ES-MS [M-H]⁻: 361,2, Rt=16,433 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,37-7,10 (м, 4H), 7,05 (д, J=6,9 Гц, 1H), 7,02-6,85 (м, 2H), 6,79 (ддт, J=11,4, 5,9, 2,9 Гц, 1H), 6,19 (дд, J=12,4, 1,9 Гц, 1H), 5,86 (дд, J=5,9, 1,9 Гц, 1H), 5,65 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,67 (д, J=18,8 Гц, 2H), 3,77 (т, J=5,9 Гц, 1H), 3,65 (т, J=5,8 Гц, 1H), 2,84 (кв, J=6,6, 6,2 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 241

Трет-бутил(4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-пиридин-2-ил)карбамат



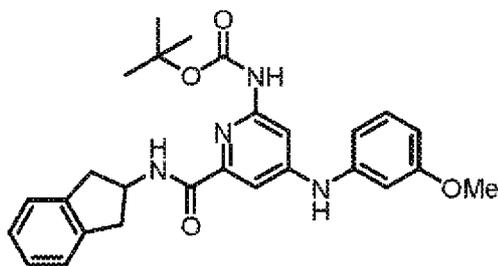
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-2, способ 2.

Выход: (0,240 г, 50%).

ES-MS $[M+H]^+$: 489,1, $R_t=7,24$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 242

Трет-бутил(6-((2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)карбамоил)-4-((3-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)карбамат

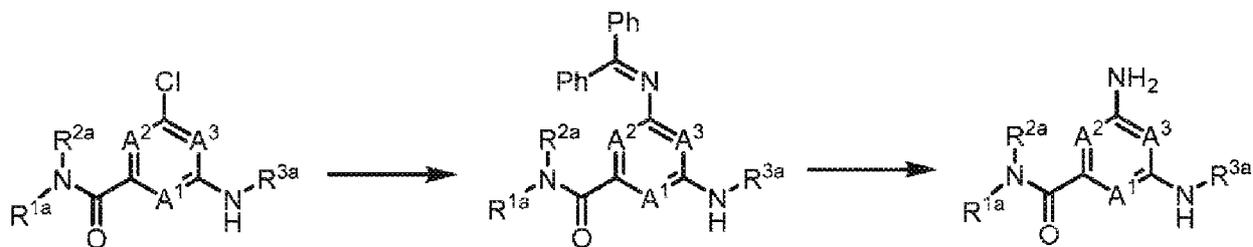


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой J-2, способ 2.

Выход: (0,130 г, 42%).

ES-MS $[M+H]^+$: 475,3, $R_t=7,259$ мин (Способ-А1).

Общая процедура К



Стадия 1

VINAP (10% моль) и $Pd_2(dba)_2$ (5% моль) добавляли в дегазированный раствор соответствующего арилхлорида (пр.: 6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид) (1,0 экв.), дифенилметанимина (1,2 экв.) и $NaOtBu$ (1,4 экв.) в толуоле (29 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь затем разбавляли $EtOAc$ и фильтровали через слой целит/ SiO_2 . Полученный фильтрат концентрировали досуха и использовали без дополнительной очистки (пр.: 6-((дифенилметил)амино)-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид).

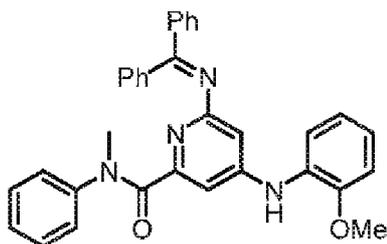
Стадия 2

К перемешиваемому раствору соответствующего производного

дифенилметиленамина (пр.: 6-((дифенилметилен)амино)-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид) в THF (25 мл/ммоль) добавляли HCl 1н (2 мл/ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь затем разбавляли EtOAc и насыщ. водн. раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над NaSO₄, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенную смесь подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, от 80:20 до 70:30) с получением желаемого аминного продукта (пр.: 6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид).

Промежуточное соединение 243

6-((Дифенилметилен)амино)-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



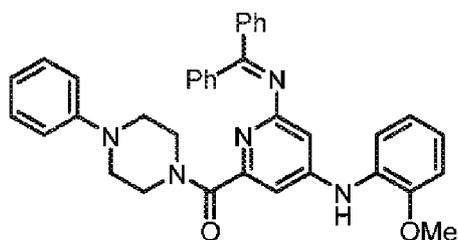
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 1.

Выход: (0,194 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 513,9, Rt=7,143 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 244

(6-((Дифенилметилен)амино)-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



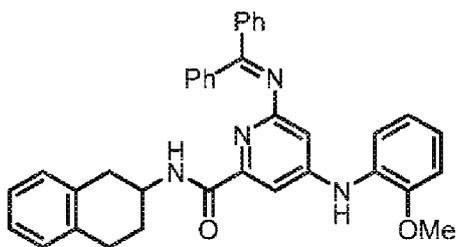
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 1.

Выход: (0,682 г, использовали неочищенным).

ES-MS [M+H]⁺: 569,1, Rt=6,567 мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 245

6-хлор-4-((2-метоксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиколинамид



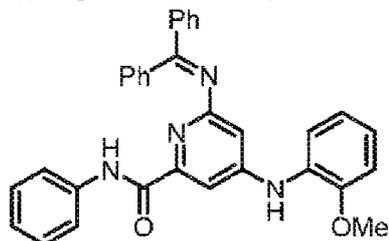
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 1.

Выход: (0,320 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 553,1, $R_t=7,553$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 246

6-((Дифенилметил)амино)-4-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



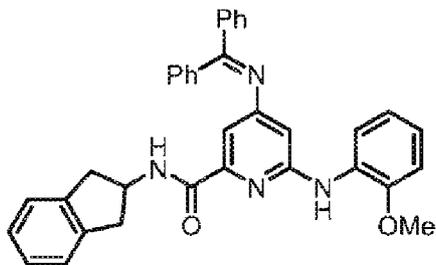
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 1.

Выход: (0,135 г, колич.).

ES-MS $[M+H]^+$: 499,0, $R_t=6,77$ мин (Способ-А1).

Промежуточное соединение 247

N-(2,3-Дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((дифенилметил)амино)-6-((2-метоксифенил)-амино)пиколинамид



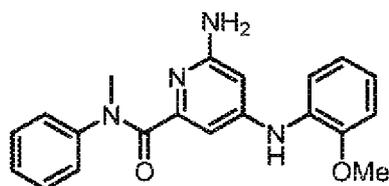
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 1.

Выход: (0,381 г, использовали неочищенным).

ES-MS $[M+H]^+$: 538,0, $R_t=7,583$ мин (Способ-А1).

Пример 50

6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 2. Выделяли в

виде белого твердого вещества.

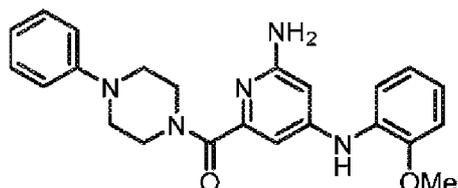
Выход: (0,067 г, 36% выход за 2 стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 349,2, Rt=19,371 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,40 (с, 1H), 8,54-8,19 (м, 1H), 7,59-7,41 (м, 2H), 7,38-7,19 (м, 3H), 7,16-7,01 (м, 2H), 6,94 (ддд, J=8,5, 6,0, 2,8 Гц, 1H), 6,78 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 5,70 (уш.с, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,30 (с, 3H).

Пример 51

(6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 2. Выделяли в виде белого твердого вещества.

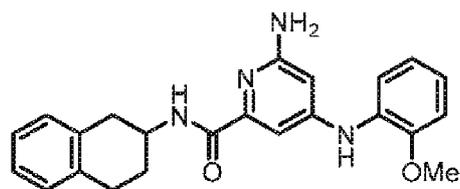
Выход: (0,010 г, 2% за две стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 404,2, Rt=17,765 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,87 (с, 1H), 7,27-7,17 (м, 3H), 7,12-7,03 (м, 2H), 7,00-6,89 (м, 3H), 6,85-6,76 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,68 (уш.с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,74-3,63 (м, 2H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,21-3,06 (м, 4H).

Пример 52

6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 2.

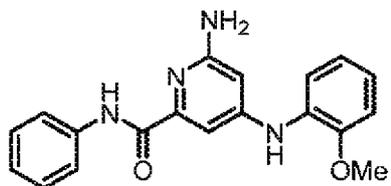
Выход: (0,146 г, 36% выход за 2 стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 389,2, Rt=20,092 мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,41 (м, 2H), 7,67-7,57 (м, 4H), 7,03-6,84 (м, 2H), 6,83-6,67 (м, 2H), 6,13 (д, J=1,7 Гц, 1H), 6,06 (уш.с, 2H), 4,25-4,10 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,06 (дд, J=16,4, 5,1 Гц, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,89-2,68 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,90-1,73 (м, 1H).

Пример 53

6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой К, стадия 2.

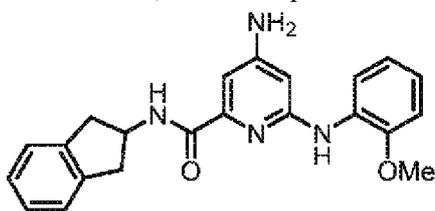
Выход: (0,020 г, 48% выход за 2 стадии).

ES-MS $[M+H]^+$: 335,1, $R_t=18,390$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,18 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=3,0$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,2, 3,0$ Гц, 2H), 7,36 (тд, $J=8,0, 2,9$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,10 (кв, $J=6,7, 6,0$ Гц, 3H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,18-5,92 (м, 1H), 5,83 (с, 2H), 3,80 (д, $J=3,0$ Гц, 3H).

Пример 54

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид



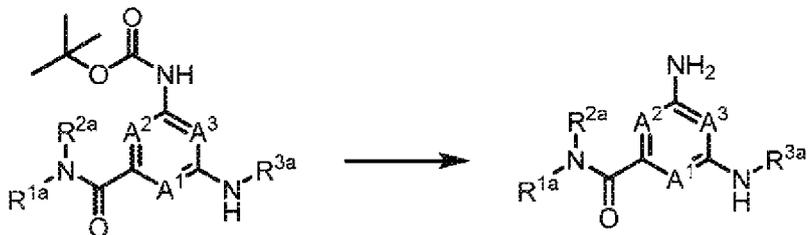
Синтез осуществляли в соответствии с процедурой К, стадия 2. Выделяли в виде бежевого твердого вещества.

Выход: (0,258 г, 64%).

ES-MS $[M+H]^+$: 375,2, $R_t=19,512$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,78-7,51 (м, 2H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,17 (дд, $J=6,2, 2,6$ Гц, 2H), 6,93 (д кв, $J=15,3, 7,9, 7,3$ Гц, 2H), 6,82-6,64 (м, 2H), 6,11 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,78-4,43 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,25 (дд, $J=15,9, 7,0$ Гц, 2H), 2,86 (дд, $J=15,9, 5,2$ Гц, 2H).

Общая процедура L



Способ 1

К перемешиваемому раствору соответствующего трет-бутилкарбамата (пр.: трет-бутил(6-((2-метоксифенил)амино)-2-(4-фенилпиперазин-1-карбонил)пиримидин-4-ил)карбамат) (1,0 экв.) в диоксане (3 мл/ммоль) добавляли HCl (15 мл/ммоль 4 н. раствора в диоксане или 5 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли насыщ. водн. раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали EtOAc (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт

подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (DCM:MeOH, от 100:0 до 90:10) с получением желаемого амина (пр.: (4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Способ 2

Раствор соответствующего трет-бутилкарбамата (пр.: трет-бутил(4-амино-6-(фенилкарбамоил)пиримидин-2-ил)карбамат) (1,0 экв.) в TFA (4 мл/ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Избыток TFA удаляли в вакууме и остаток обрабатывали насыщ. водн. раствором NaHCO_3 , экстрагировали EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc, от 95:05 до 50:50) с получением желаемого продукта (пр.: 6-амино-N-фенил-4-(пиримидин-2-иламино)пиримидин-2-карбоксамид).

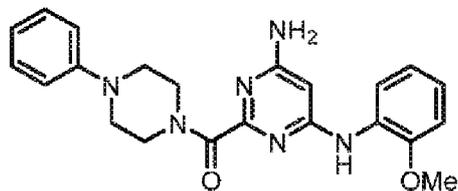
Способ 3

К перемешиваемому раствору соответствующего трет-бутилкарбамата (пр.: трет-бутил(2-карбамоил-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-4-ил)карбамат) (1,0 экв.) в DCM (29,0 мл/ммоль) добавляли VBr_3 (5,0 экв. 1,0 М раствора в DCM). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc/MeOH (x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM:MeOH от 100:0 до 90:10) с получением желаемого аминного продукта (пр.: 4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-карбоксамид).

Когда R^{3a} представляет собой метоксифенил, одновременно происходит деметилирование, что приводит к соответствующему фенолу.

Пример 55

(4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. Выделяли в виде желтого твердого вещества.

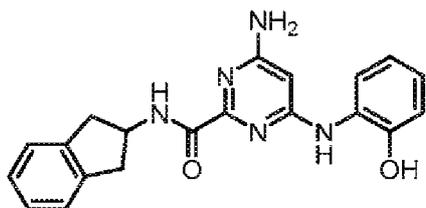
Выход: (0,059 г, 40%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 405,0, $R_t=6,10$ мин (Способ-A1).

Пример 56

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-

карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

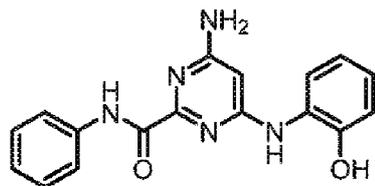
Выход: (0,010 г, 3%).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,1, $R_t=17,10$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,13 (с, 1H), 8,71-7,98 (м, 2H), 7,31 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=5,4$, 3,3 Гц, 2H), 7,20-7,08 (м, 2H), 6,95 (ддд, $J=8,1$, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,80-6,70 (м, 1H), 6,58 (с, 2H), 5,69 (с, 1H), 4,62 (кв т, $J=7,4$, 5,8 Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=15,9$, 7,4 Гц, 2H), 2,90 (дд, $J=15,9$, 5,8 Гц, 2H).

Пример 57

4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенилпиримидин-2-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

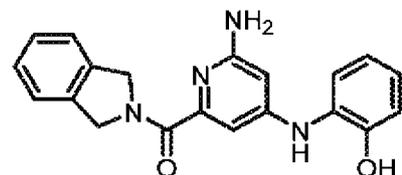
Выход: (0,008 г, 7%).

ES-MS $[M+H]^+$: 320,2, $R_t=18,068$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,90-7,59 (м, 2H), 7,46-7,26 (м, 3H), 7,25-7,11 (м, 1H), 7,04 (тд, $J=7,7$, 1,6 Гц, 1H), 7,00-6,79 (м, 2H), 5,84 (с, 1H).

Пример 58

(6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Сначала очищали колоночной с помощью флэш-хроматографии ($DCM:MeOH$ 90:10) и затем с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

Выход: (0,009 г, 10%).

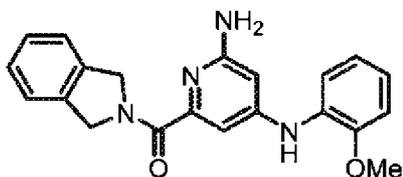
ES-MS $[M-H]^-$: 345,2, $R_t=23,379$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,49 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,35-7,22

(м, 3H), 7,15 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,01-6,87 (м, 2H), 6,79 (тд, J=7,5, 1,7 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 5,06 (с, 2H), 4,79 (с, 2H).

Пример 59

(6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с процедурой L, способ 1.

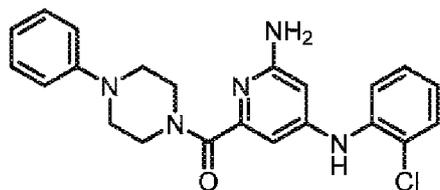
Выход: (0,077 г, 33%).

ES-MS [M-H]⁻: 361,2, Rt=19,895 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 3H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,18-7,04 (м, 2H), 6,94 (ддд, J=7,8, 6,3, 2,5 Гц, 1H), 6,51 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,70 (уш.с, 2H), 5,06 (д, J=1,7 Гц, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

Пример 60

(4-(2-Фторфениламино)-6-аминопиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт получали непосредственно из (6-хлор-4-((2-хлорфенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанона и очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

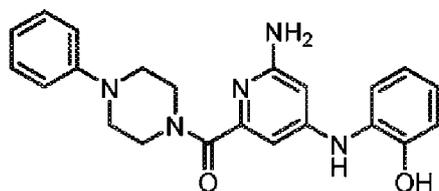
Выход: (0,026 г, 7%).

ES-MS [M+H]⁺: 408,1, Rt=4,889 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 7,53 (дд, J=8,0, 1,4 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 2H), 7,23 (дд, J=8,7, 7,2 Гц, 2H), 7,16 (ддд, J=8,0, 7,2, 1,8 Гц, 1H), 7,03-6,93 (м, 2H), 6,86-6,74 (м, 1H), 6,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 3,70 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,59 (т, J=4,9 Гц, 2H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 2H), 3,12 (д, J=5,2 Гц, 2H).

Пример 61

(6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (гексан:EtOAc 60:40), затем с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

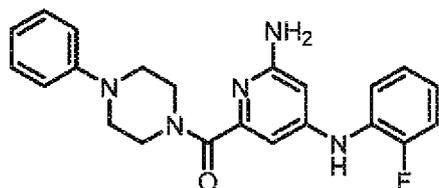
Выход: (0,013 г, 6%).

ES-MS $[M+H]^+$: 390,1, $R_t=16,541$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,51 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,23 (дд, $J=8,7, 7,2$ Гц, 2H), 7,15 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,96 (дт, $J=8,0, 1,0$ Гц, 3H), 6,91 (тт, $J=8,4, 8,0, 1,7$ Гц, 1H), 6,85-6,74 (м, 2H), 6,21 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 3,64 (дт, $J=43,9, 5,1$ Гц, 4H), 3,23-3,00 (м, 4H).

Пример 62

(4-(2-Фторфениламино)-6-аминопиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

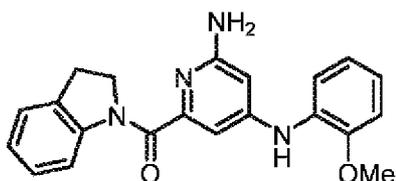
Выход: (0,020 г, 29%).

ES-MS $[M+H]^+$: 392,1, $R_t=17,693$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,87 (уш.с, 1H), 7,47-7,29 (м, 2H), 7,30-7,15 (м, 4H), 7,04-6,91 (м, 2H), 6,82 (тт, $J=7,4, 1,1$ Гц, 1H), 6,38-6,26 (м, 2H), 5,91 (т, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,76-5,57 (м, 4H), 3,23-3,12 (м, 4H).

Пример 63

(6-амино-4-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(индолин-1-ил)метанон



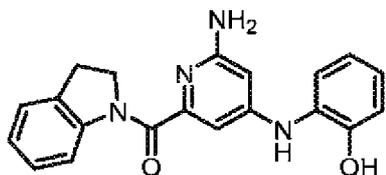
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

Выход: (0,218 г, 42%).

ES-MS $[M+H]^+$: 361,1, $R_t=6,810$ мин (Способ-А1).

Пример 64

(6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(индолин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. Выделяли в виде желтого порошка. Очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии

(гексан:EtOAc, от 95:05 до 50:50), затем с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

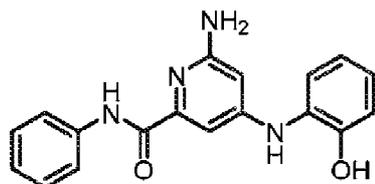
Выход: (0,025 г, 12%).

ES-MS $[M+H]^+$: 347,1, $R_t=19,904$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 8,37 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 3H), 7,18 (тд, $J=7,7, 1,4$ Гц, 1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,91-6,76 (м, 2H), 6,45 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,00 (т, $J=8,5$ Гц, 2H), 3,14 (т, $J=8,4$ Гц, 2H).

Пример 65

6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

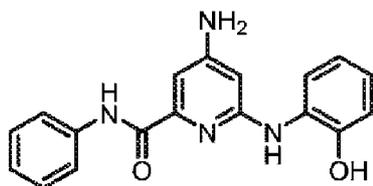
Выход: (0,011 г, 6%).

ES-MS $[M+H]^+$: 321,1, $R_t=16,794$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 9,53 (уш.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,81-7,69 (м, 2H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,16 (дд, $J=7,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 7,00 (ддд, $J=8,1, 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,82 (тд, $J=7,5, 1,6$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,78 (с, 2H).

Пример 66

6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

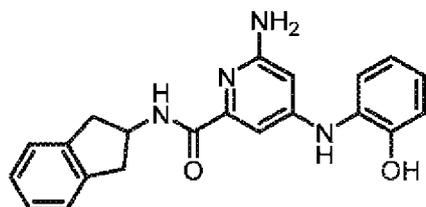
Выход: (0,030 г, 13%).

ES-MS $[M+H]^+$: 321,1, $R_t=16,794$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (с, 1H), 9,76 (с, 1H), 7,90-7,64 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,46-7,25 (м, 2H), 7,11 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,99-6,62 (м, 4H), 6,16 (с, 2H).

Пример 67

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-гидроксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

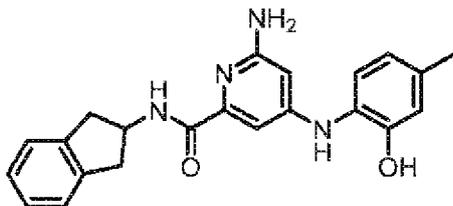
Выход: (0,016 г, 8%).

ES-MS [M-H]⁻: 361,1, Rt=17,259 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,46 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,12 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=8,1, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,86-6,75 (м, 2H), 5,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,63 (кв т, J=7,5, 5,6 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,4 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=15,9, 5,6 Гц, 2H).

Пример 68

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-гидрокси-4-метилфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

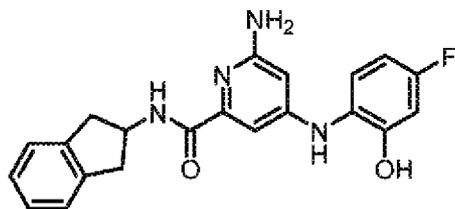
Выход: (0,017 г, 23%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,2, Rt=17,864 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,34 (с, 1H), 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,19-7,09 (м, 2H), 6,97 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 6,61 (ддд, J=7,9, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 5,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,63 (тдд, J=7,5, 5,6, 1,9 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,4 Гц, 2H), 2,87 (дд, J=15,9, 5,6 Гц, 2H), 2,22 (с, 3H).

Пример 69

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((4-фтор-2-гидроксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

Выход: (0,008 г, 2%).

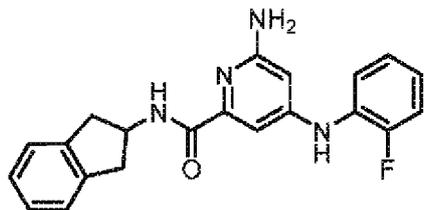
ES-MS [M+H]⁺: 379,2, Rt=17,543 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,97 (уш.с, 1H), 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,16 (дд, J=5,5, 3,2 Гц, 2H), 7,10 (дд, J=8,7, 6,4 Гц, 1H), 6,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=10,4, 2,9 Гц, 1H), 6,63 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 5,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,62 (уш.с, 2H), 4,63 (тдд, J=7,5, 5,6, 1,9 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,3 Гц, 2H), 2,87 (дд,

$J=15,9, 5,6$ Гц, 2H).

Пример 70

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

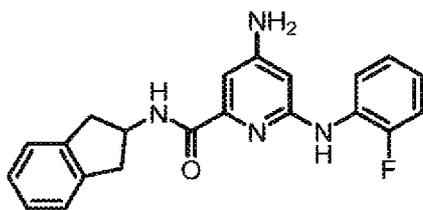
Выход: (0,040 г, 16%).

ES-MS $[M+H]^+$: 363,1, $R_t=18,261$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,44 (с, 1H), 8,23 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,18 (ддд, $J=10,8, 6,5, 2,6$ Гц, 4H), 6,85 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 5,95 (дд, $J=2,0, 1,3$ Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,64 (кв т, $J=7,4, 5,6$ Гц, 1H), 3,29-3,16 (м, 2H), 2,89 (дд, $J=16,0, 5,6$ Гц, 2H).

Пример 71

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

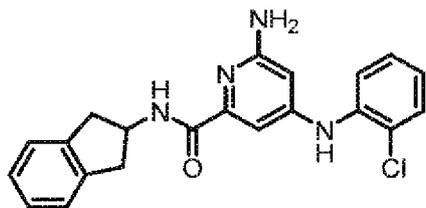
Выход: (0,628 г, 50%).

ES-MS $[M+H]^+$: 363,1, $R_t=19,381$ мин (Способ-B1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,36 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,32 (дд, $J=5,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,22-7,13 (м, 1H), 7,00 (ддд, $J=7,2, 3,6, 1,4$ Гц, 2H), 6,85 (дд, $J=1,9, 0,6$ Гц, 1H), 6,18 (с, 2H), 6,12 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 4,68 (кв т, $J=7,2, 4,7$ Гц, 1H), 3,32 (дд, $J=16,0, 7,0$ Гц, 2H), 2,88 (дд, $J=16,0, 4,7$ Гц, 2H).

Пример 72

6-амино-4-((2-хлорфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

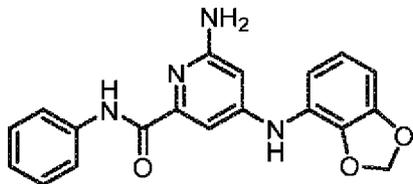
Выход: (0,019 г, 26%).

ES-MS $[M+H]^+$: 379,1, $R_t=18,745$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,22 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,62-7,46 (м, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,25 (дд, $J=5,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,22-7,12 (м, 3H), 6,85 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,64 (кв т, $J=7,5, 5,6$ Гц, 1H), 3,25 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 3,21 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H).

Пример 73

6-амино-4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

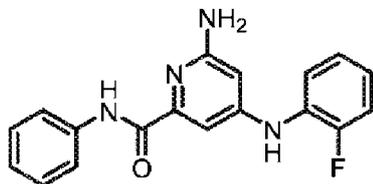
Выход: (0,021 г, 7%).

ES-MS $[M+H]^+$: 349,1, $R_t=20,001$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,07-7,62 (м, 2H), 7,55-7,28 (м, 2H), 7,20-7,01 (м, 1H), 6,92 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,86 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75 (ддд, $J=8,1, 5,3, 1,2$ Гц, 2H), 6,03 (с, 2H), 5,97 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 5,88 (с, 2H).

Пример 74

6-амино-4-((2-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

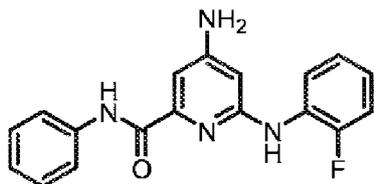
Выход: (0,090 г, 80%).

ES-MS $[M+H]^+$: 323,2, $R_t=19,293$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,17 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,75 (дт, $J=7,9, 1,2$ Гц, 2H), 7,47-7,27 (м, 4H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,94 (дд, $J=2,0, 0,6$ Гц, 1H), 6,02 (дд, $J=2,0, 1,3$ Гц, 1H), 5,92 (с, 2H).

Пример 75

4-амино-6-((2-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Это

соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

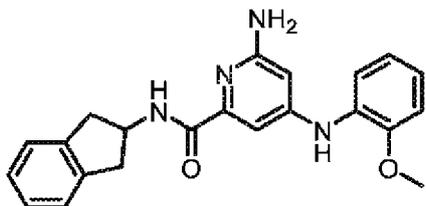
Выход: (0,016 г, 35%).

ES-MS [M+H]⁺: 323,2, Rt=19,031 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,03 (с, 1H), 8,89-8,25 (м, 1H), 7,82 (тд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,54 (м, 2H), 7,37 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,32-7,17 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 2H), 6,89 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,23 (с, 2H), 6,15 (д, J=1,9 Гц, 1H).

Пример 76

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

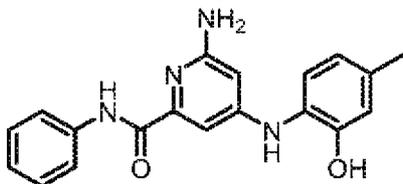
Выход: (0,028 г, 11%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,2, Rt=20,194 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,30-7,14 (м, 4H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,94 (ддд, J=7,7, 6,9, 1,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,63 (кв т, J=7,5, 5,6 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,3 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=16,0, 5,6 Гц, 2H), (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,84 (д, J=5,6 Гц, 1H).

Пример 77

6-амино-4-((2-гидрокси-4-метилфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

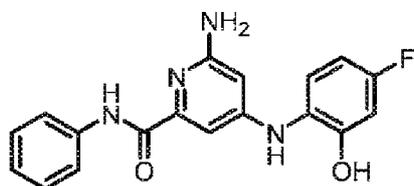
Выход: (0,075 г, 36%).

ES-MS [M+H]⁺: 335,2, Rt=17,430 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,18 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,81-7,58 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,18-7,05 (м, 1H), 7,01 (д, J=7,9 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,82-6,69 (м, 1H), 6,63 (ддд, J=7,9, 2,0, 0,8 Гц, 1H), 5,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 2,24 (с, 3H).

Пример 78

6-амино-4-((4-фтор-2-гидроксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

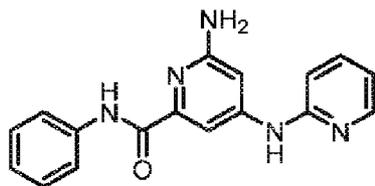
Выход: (0,095 г, 57%).

ES-MS $[M+H]^+$: 339,2, Rt=17,149 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 10,02 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,86-7,65 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,22-7,00 (м, 2H), 6,85 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=10,4, 2,9 Гц, 1H), 6,65 (тд, J=8,5, 2,9 Гц, 1H), 5,82 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H).

Пример 79

6-амино-N-фенил-4-(пиридин-2-иламино)пиридин-2-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 2. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

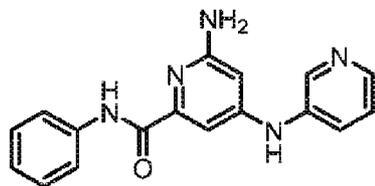
Выход: (0,033 г, 22%).

ES-MS $[M+H]^+$: 306,2, Rt=20,116 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,83 (уш.с, 1H), 10,35 (уш.с, 1H), 8,36 (дд, J=5,1, 1,9 Гц, 1H), 7,96-7,65 (м, 4H), 7,49 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,5, 7,4 Гц, 2H), 7,25-7,14 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H).

Пример 80

6-амино-N-фенил-4-(пиридин-3-иламино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 2.

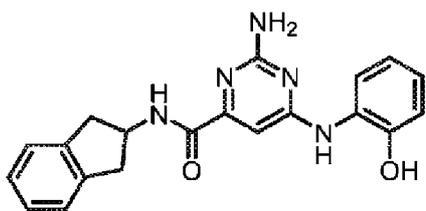
Выход: (0,042 г, 28%).

ES-MS $[M+H]^+$: 306,2, Rt=15,765 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,18 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,46 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 7,76 (дт, J=7,9, 1,1 Гц, 2H), 7,61 (ддд, J=8,3, 2,8, 1,5 Гц, 1H), 7,48-7,26 (м, 3H), 7,20-7,06 (м, 1H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 2H).

Пример 81

2-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

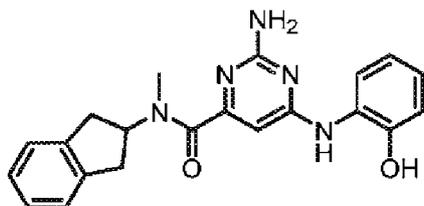
Выход: (0,017 г, 15%).

ES-MS $[M+H]^+$: 362,1, $R_t=17,549$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,02-9,70 (м, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,24 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,78-7,53 (м, 1H), 7,25 (дд, $J=5,4, 3,3$ Гц, 2H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,95 (ддд, $J=8,0, 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,78 (ддд, $J=8,0, 7,3, 1,6$ Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,40 (с, 2H), 4,64 (кв т, $J=7,5, 5,6$ Гц, 1H), 3,24 (дд, $J=16,0, 7,4$ Гц, 2H), 2,90 (дд, $J=16,0, 5,6$ Гц, 2H).

Пример 82

2-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метилпиримидин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

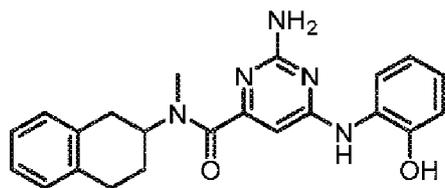
Выход: (0,030 г, 9%).

ES-MS $[M+H]^+$: 376,1, $R_t=17,062$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,93 (уш.с, 1H), 8,56 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,42-7,06 (м, 4H), 6,96-6,89 (м, 1H), 6,86 (дд, $J=8,0, 1,7$ Гц, 1H), 6,83-6,71 (м, 1H), 6,44 (д, $J=17,0$ Гц, 2H), 6,10 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 5,32 (т, $J=7,6$ Гц, 0,36H), 4,67 (р, $J=7,9$ Гц, 0,64H), 3,20-2,94 (м, 4H), 2,76 (д, $J=15,6$ Гц, 3H). Конформеры присутствуют.

Пример 83

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-пиримидин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

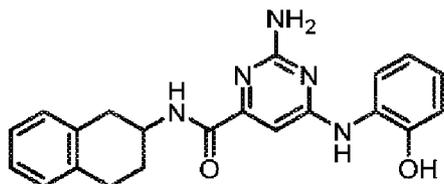
Выход: (0,013 г, 22%).

ES-MS $[M+H]^+$: 390,2, $R_t=17,457$ мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,91 (д, $J=21,7$ Гц, 1H), 8,53 (д, $J=16,5$ Гц, 1H), 7,72 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,11 (с, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 6,98-6,82 (м, 2H), 6,77 (дтд, $J=14,9, 7,5, 1,7$ Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,38 (с, 1H), 6,09 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,70-4,56 (м, 0,39H), 3,90 (д кв, $J=10,8, 5,3$ Гц, 0,61H), 3,05 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,86 (д, $J=4,1$ Гц, 3H), 2,67 (т, $J=1,9$ Гц, 2H), 2,04-1,79 (м, 2H). Конформеры присутствуют.

Пример 84

2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиримидин-4-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

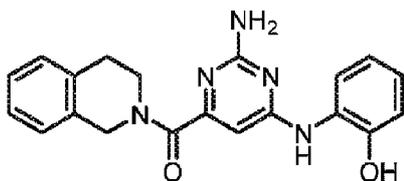
Выход: (0,018 г, 8%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 376,1, $R_t=18,142$ мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,90 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,12 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18-6,92 (м, 4H), 6,96 (ддд, $J=8,0, 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,88 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 6,79 (ддд, $J=8,0, 7,2, 1,6$ Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 6,43 (уш.с, 2H), 4,12 (дтд, $J=12,7, 8,8, 4,8$ Гц, 1H), 3,03 (дд, $J=16,1, 5,3$ Гц, 1H), 2,90-2,73 (м, 3H), 2,06-1,94 (м, 1H), 1,89-1,73 (м, 1H).

Пример 85

(2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3.

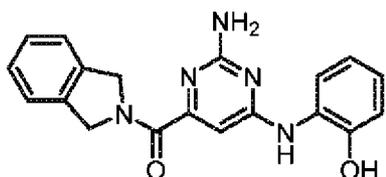
Выход: (0,089 г, 27%).

ES-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 362,1, $R_t=16,410$ мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,94 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=14,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,29-7,02 (м, 4H), 6,97-6,90 (м, 1H), 6,87 (ддд, $J=8,0, 2,6, 1,7$ Гц, 1H), 6,78 (дтд, $J=9,5, 7,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 6,14 (д, $J=19,3$ Гц, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,78 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,63 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 2,85 (кв, $J=6,0$ Гц, 2H). Конформеры присутствуют.

Пример 86

(2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 3. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

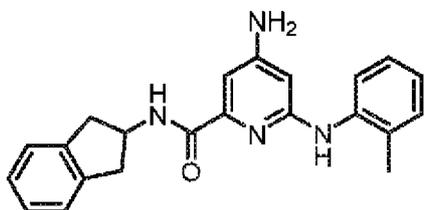
Выход: (0,010 г, 17%).

ES-MS $[M+H]^+$: 348,1, $R_t=16,122$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,96 (уш.с, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 7,53-7,36 (м, 1H), 7,35-7,19 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,88 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 6,79 (ддд, $J=7,9$, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 6,47 (с, 2H), 6,35 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,80 (с, 2H).

Пример 87

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(о-толиламино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

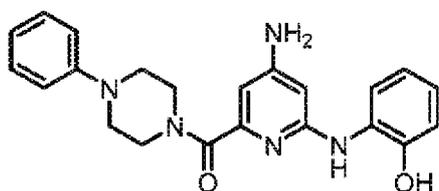
Выход: (0,016 г, 36%).

ES-MS $[M-H]^-$: 359,2, $R_t=21,867$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8,12 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,35-7,21 (м, 3H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,03 (тд, $J=7,6$, 1,5 Гц, 1H), 6,94 (тд, $J=7,4$, 1,4 Гц, 1H), 6,72 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,01 (уш.с, 2H), 5,83 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,61 (кв т, $J=7,3$, 4,9 Гц, 1H), 3,31-3,14 (м, 2H), 2,81 (дд, $J=16,0$, 4,9 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H).

Пример 88

(4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанол



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. Это соединение очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

Выход: (0,032 г, 35%).

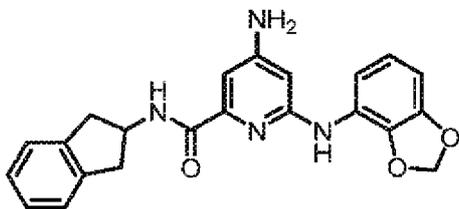
ES-MS $[M-H]^-$: 390,2, $R_t=17,224$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,95 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=7,9$, 1,6 Гц, 1H), 7,23 (дд, $J=8,8$, 7,3 Гц, 2H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,89-6,75 (м, 3H), 6,71 (ддд, $J=7,9$, 7,0,

1,8 Гц, 1H), 6,25-6,09 (м, 3H), 6,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,71 (с, 2H), 3,55 (с, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,08 (с, 2H).

Пример 89

4-амино-6-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

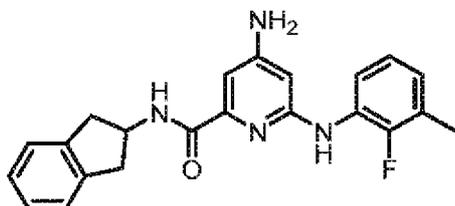
Выход: (0,056 г, 36%).

ES-MS [M-H]⁻: 389,3, Rt=5,152 мин (Способ-F1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,21-7,10 (м, 2H), 6,93 (дд, J=8,3, 1,2 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,70-6,61 (м, 1H), 6,58 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 5,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,88 (с, 2H), 4,62 (кв т, J=7,2, 4,9 Гц, 1H), 3,28 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,24 (д, J=7,1 Гц, 1H), 2,83 (д, J=4,9 Гц, 1H), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 1H).

Пример 90

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фтор-3-метилфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

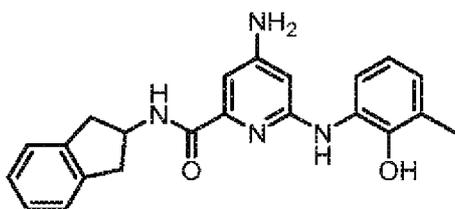
Выход: (0,089 г, 37%).

ES-MS [M-H]⁻: 377,2, Rt=5,771 мин (Способ-F1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,44 (ддд, J=7,8, 6,4, 3,4 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,21-7,09 (м, 2H), 6,89-6,80 (м, 2H), 6,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 6,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,62 (кв т, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 2H), 2,81 (дд, J=16,0, 4,8 Гц, 2H), 2,20 (д, J=2,1 Гц, 3H).

Пример 91

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидрокси-3-метилфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

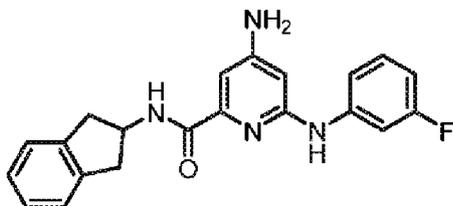
Выход: (0,070 г, 35%).

ES-MS [M-H]⁻: 375,3, Rt=19,087 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,74 (с, 1H), 8,31-7,85 (м, 2H), 7,24 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,01 (дд, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 6,78 (ддд, J=7,4, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 6,72 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,61 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,20 (с, 2H), 5,99 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,64 (кв т, J=7,4, 5,3 Гц, 1H), 3,29 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,88 (д, J=5,4 Гц, 1H), 2,84 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H).

Пример 92

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,074 г, 30%).

ES-MS [M-H]⁻: 363,2, Rt=21,911 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,99-8,84 (м, 1H), 8,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48-7,31 (м, 1H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,21-7,08 (м, 4H), 6,83 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,69-6,50 (м, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,65 (кв т, J=7,3, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=16,0, 7,2 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=15,9, 5,2 Гц, 2H).

Пример 93

4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

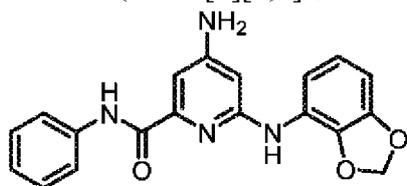
Выход: (0,058 г, 58%).

ES-MS [M+H]⁺: 335,2, Rt=21,067 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,17 (с, 1H), 7,76-7,67 (м, 4H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,15-6,94 (м, 4H), 6,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,21 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,17 (с, 2H), 3,84 (с, 3H).

Пример 94

4-амино-6-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

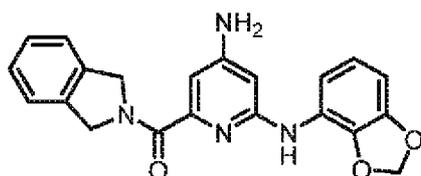
Выход: (0,058 г, 15%).

ES-MS [M-H]⁻: 347,2, Rt=20,706 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,13 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,81-7,55 (м, 2H), 7,56-7,24 (м, 2H), 7,23-7,00 (м, 2H), 6,95-6,77 (м, 2H), 6,69 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 6,19 (с, 2H), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,99 (с, 2H).

Пример 95

(4-амино-6-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанол



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

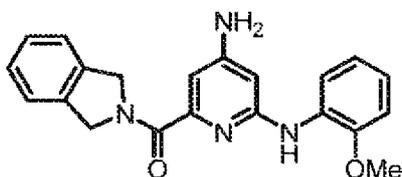
Выход: (0,104 г, 52%).

ES-MS [M-H]⁻: 375,2, Rt=4,599 мин (Способ-F1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,19 (с, 1H), 7,48-7,33 (м, 1H), 7,32-7,18 (м, 3H), 7,06 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 1H), 6,78 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 6,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,04-5,97 (м, 3H), 5,96 (с, 2H), 5,02 (с, 2H), 4,80 (с, 2H).

Пример 96

(6-(2-метоксифениламино)-4-аминопиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанол



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

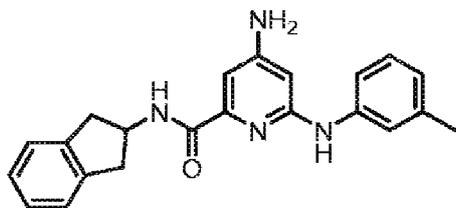
Выход: (0,011 г, 6%).

ES-MS [M+H]⁺: 361,1, Rt=18,324 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,76 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,45-7,34 (м, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 7,01 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 6,95 (тд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 6,88 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,50 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,11 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,95 (с, 2H), 5,00 (с, 2H), 4,92-4,60 (м, 2H), 3,82 (с, 3H).

Пример 97

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(m-толиламино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

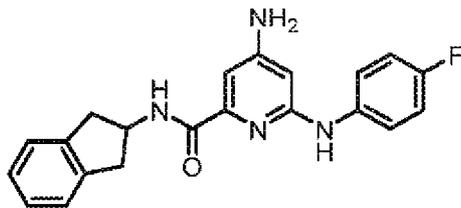
Выход: (0,011 г, 53%).

ES-MS [M+H]⁺: 359,2, Rt=19,922 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,41-7,22 (м, 3H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,10 (ддт, J=8,1, 1,7, 0,8 Гц, 1H), 6,99 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,79 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,64 (ддт, J=7,3, 1,8, 0,9 Гц, 1H), 6,09 (с, 2H), 6,04 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,66 (кв т, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 3,32 (дд, J=16,0, 4,9 Гц, 2H), 2,87 (дд, J=16,0, 4,9 Гц, 2H), 2,18 (с, 3H).

Пример 98

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((4-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

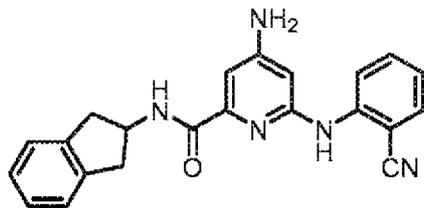
Выход: (0,081 г, 33%).

ES-MS [M+H]⁺: 363,2, Rt=19,327 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,25 (м, 4H), 7,23-7,10 (м, 2H), 6,92 (т, J=8,9 Гц, 2H), 6,78 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 5,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,74-4,57 (м, 1H), 3,26 (дд, J=16,0, 7,0 Гц, 2H), 2,86 (дд, J=16,0, 4,6 Гц, 2H).

Пример 99

4-амино-6-((2-цианофенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,042 г, 92%).

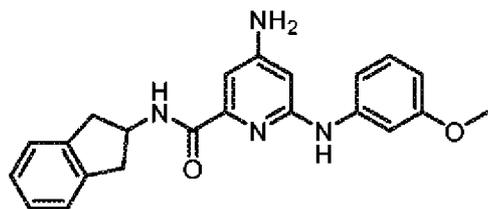
ES-MS [M+H]⁺: 370,2, Rt=18,511 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,24 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,17 (дт, J=5,2, 3,7

Гц, 2H), 7,06 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,84 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 6,10 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (ддд, J=11,9, 7,1, 4,8 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,0 Гц, 2H), 2,79 (дд, J=15,9, 4,8 Гц, 2H).

Пример 100

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

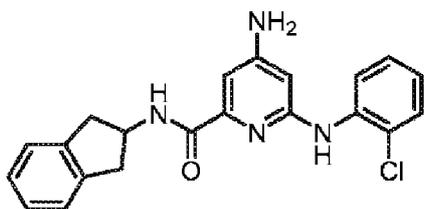
Выход: (0,092 г, 69%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,2, Rt=19,138 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,09 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,19-7,11 (м, 2H), 7,05 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,00 (т, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,1, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,39 (ддд, J=8,2, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 6,10 (с, 2H), 6,05 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,63 (кв т, J=7,4, 5,1 Гц, 1H), 3,65 (с, 3H), 3,30-3,19 (м, 2H), 2,85 (дд, J=16,0, 5,1 Гц, 2H).

Пример 101

4-амино-6-((2-хлорфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

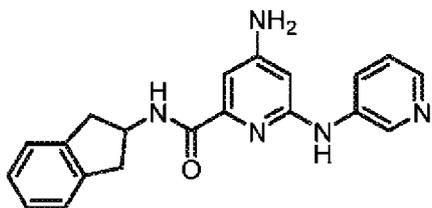
Выход: (0,088 г, 34%).

ES-MS [M-H]⁻: 379,3, Rt=21,979 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,60 (дд, J=8,2, 1,6 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,11 (ддд, J=8,1, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=8,0, 7,3, 1,6 Гц, 1H), 6,80 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,13 (уш.с, 2H), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (кв т, J=7,2, 5,0 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=16,0, 7,2 Гц, 2H), 2,82 (дд, J=16,0, 5,0 Гц, 2H).

Пример 102

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-(пиридин-3-иламино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с процедурой L, способ 1.

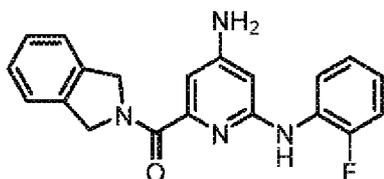
Выход: (0,040 г, 52%).

ES-MS [M-H]⁻: 346,2, Rt=19,567 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,52 (дд, J=2,6, 0,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 7,89 (ддд, J=8,4, 2,7, 1,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,08 (ддд, J=8,4, 4,6, 0,7 Гц, 1H), 6,82 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,19 (уш.с, 2H), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,65 (кв т, J=7,3, 5,3 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=15,9, 5,3 Гц, 2H).

Пример 103

(6-(2-Фторфениламино)-4-аминопиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с процедурой L, способ 1.

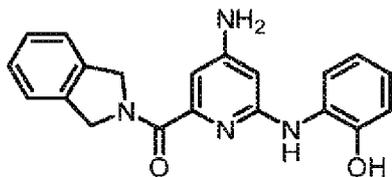
Выход: (0,046 г, 55%).

ES-MS [M-H]⁻: 349,2, Rt=20,907 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,33-7,16 (м, 4H), 7,12 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (дддд, J=8,1, 7,4, 4,9, 1,8 Гц, 1H), 6,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,01 (уш.с, 2H), 5,09-4,90 (м, 2H), 4,87-4,61 (м, 2H).

Пример 104

(4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

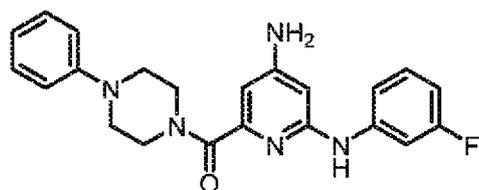
Выход: (0,013 г, 7%).

ES-MS [M-H]⁻: 347,3, Rt=16,775 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,57 (уш.с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,37 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,23 (тд, J=7,6, 6,9, 1,8 Гц, 1H), 6,91-6,78 (м, 2H), 6,74 (ддд, J=7,8, 6,9, 1,9 Гц, 1H), 6,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,11 (с, 2H), 6,07 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,81 (с, 2H).

Пример 105

(4-амино-6-((3-фторфенил)амино)пиридин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

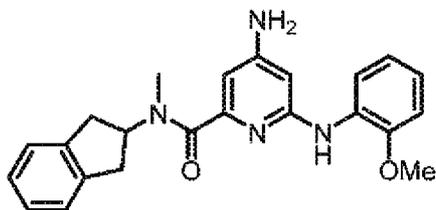
Выход: (0,085 г, 40%).

ES-MS [M-H]⁻: 392,1, Rt=18,637 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,19-8,63 (м, 1H), 8,13-7,59 (м, 1H), 7,46-7,11 (м, 4H), 7,07-6,90 (м, 2H), 6,81 (тт, J=7,2, 1,0 Гц, 1H), 6,58 (ддт, J=8,9, 5,5, 2,7 Гц, 1H), 6,27 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 6,02 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,70 (д, J=30,2 Гц, 4H), 3,28-3,03 (м, 4H).

Пример 106

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)-N-метил-пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

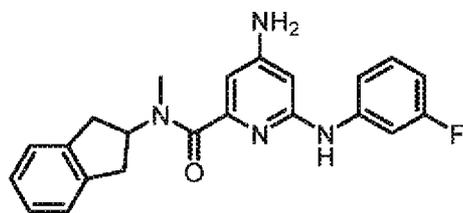
Выход: (0,127 г, 55%).

ES-MS [M-H]⁻: 389,2, Rt=18,885 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,99-7,77 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,14 (дт, J=13,1, 4,8 Гц, 3H), 6,93 (дтд, J=22,2, 7,9, 4,1 Гц, 3H), 6,14 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,04 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,92 (с, 2H), 5,41-4,72 (м, 1H), 3,79 (д, J=15,7 Гц, 3H), 3,08-2,86 (м, 3H), 2,78 (д, J=13,6 Гц, 3H). Конформеры присутствуют.

Пример 107

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фторфенил)амино)-N-метилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,111 г, 53%).

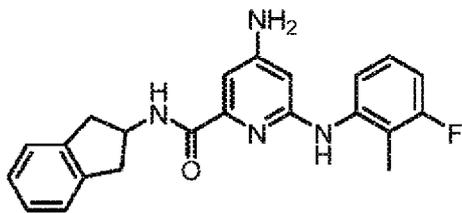
ES-MS [M-H]⁻: 377,2, Rt=19,101 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 7,89-7,60 (м, 1H), 7,35-6,97 (м, 6H), 6,74-6,55 (м, 1H), 6,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,06 (с, 2H), 6,03-5,89 (м, 1H), 5,45-4,74 (м, 1H),

3,23-2,94 (м, 4H), 2,79 (д, J=21,0 Гц, 3H). Конформеры присутствуют

Пример 108

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фтор-2-метилфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

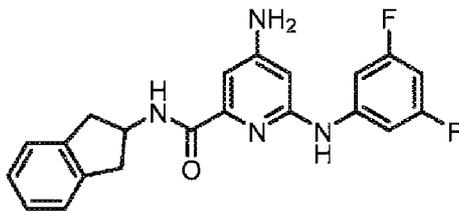
Выход: (0,052 г, 38%).

ES-MS [M-H]⁻: 377,2, Rt=19,896 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,03 (кв, J=7,5 Гц, 1H), 6,82 (т, J=8,8 Гц, 1H), 6,76 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,08 (уш.с, 2H), 5,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,61 (кв т, J=7,3, 4,9 Гц, 1H), 3,25 (дд, J=16,0, 7,1 Гц, 2H), 2,81 (дд, J=16,0, 4,9 Гц, 2H), 2,05 (д, J=2,1 Гц, 3H).

Пример 109

4-амино-6-((3,5-дифторфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-E1).

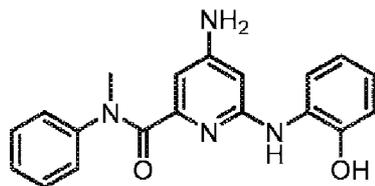
Выход: (0,179 г, 14%).

ES-MS [M-H]⁻: 381,2, Rt=20,079 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1H), 8,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,18-7,05 (м, 4H), 6,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,58 (тт, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 6,26 (с, 2H), 6,08 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,65 (тдд, J=7,4, 5,6, 1,6 Гц, 1H), 3,31-3,22 (м, 2H), 2,89 (дд, J=15,9, 5,7 Гц, 2H).

Пример 110

4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

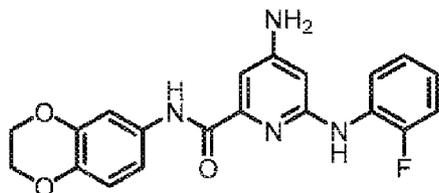
Выход: (0,048 г, 33%).

ES-MS [M-H]⁻: 335,2, Rt=16,027 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,02 (уш.с, 1H), 7,92 (уш.с, 1H), 7,52-7,00 (м, 6H), 6,91-6,72 (м, 2H), 6,67 (ддд, J=8,5, 6,7, 2,1 Гц, 1H), 6,19-5,95 (м, 3H), 5,86 (д, J=1,8 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H).

Пример 111

4-амино-N-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

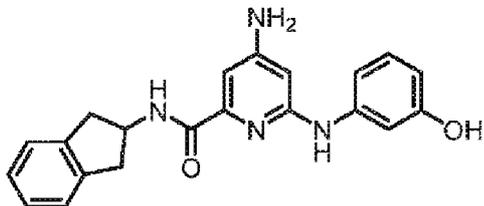
Выход: (0,063 г, 45%).

ES-MS [M-H]⁻: 381,1, Rt=18,684 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,87 (с, 1H), 8,40 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,79 (тд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (ддд, J=11,4, 8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (тд, J=7,7, 1,5 Гц, 1H), 7,06 (дддд, J=8,1, 7,4, 4,9, 1,7 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,7, 2,5 Гц, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 6,21 (с, 2H), 6,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,38-4,05 (м, 4H).

Пример 112

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-гидроксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

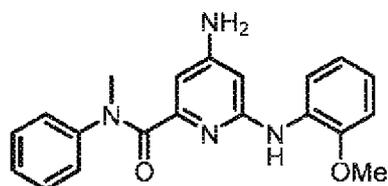
Выход: (0,048 г, 46%).

ES-MS [M-H]⁻: 361,2, Rt=17,097 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,16 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,12 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,20-7,10 (м, 2H), 6,89 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (т, J=2,2 Гц, 1H), 6,81-6,72 (м, 2H), 6,26 (ддд, J=8,0, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 6,18-5,96 (м, 3H), 4,63 (кв т, J=7,3, 5,4 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=16,0, 7,3 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=15,9, 5,3 Гц, 2H).

Пример 113

6-(2-метоксифениламино)-4-амино-N-метил-N-фенилпиридин-2-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

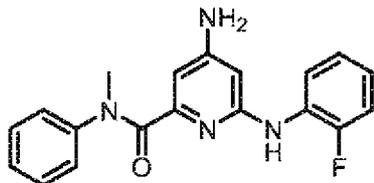
Выход: (0,046 г, 19%).

ES-MS [M-H]⁻: 349,2, Rt=16,953 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,39-7,24 (м, 4H), 7,21-7,04 (м, 3H), 6,89 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (дтд, J=21,9, 7,4, 1,7 Гц, 2H), 6,23 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,95 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,83 (уш.с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,34 (с, 3H).

Пример 114

4-амино-6-((2-фторфенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

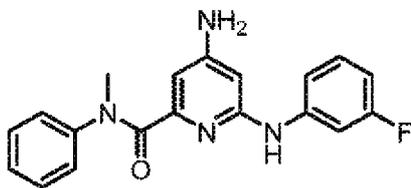
Выход: (0,045 г, 28%).

ES-MS [M-H]⁻: 337,2, Rt=16,184 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,48-7,23 (м, 3H), 7,21-7,00 (м, 4H), 7,01-6,88 (м, 1H), 6,88-6,74 (м, 1H), 6,26 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,95 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,90 (уш.с, 2H), 3,34 (с, 3H).

Пример 115

6-(3-Фторфениламино)-4-амино-N-метил-N-фенилпиридин-2-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

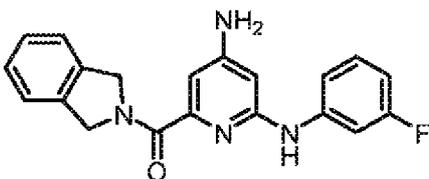
Выход: (0,141 г, 61%).

ES-MS [M-H]⁻: 337,1, Rt=17,228 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 1H), 7,34 (д, J=12,8 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-6,99 (м, 4H), 6,87 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,71-6,34 (м, 1H), 6,28 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,94 (с, 2H), 5,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,36 (с, 3H).

Пример 116

(6-(3-Фторфениламино)-4-аминопиридин-2-ил)(изоиндолин-2-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с процедурой L, способ 1.

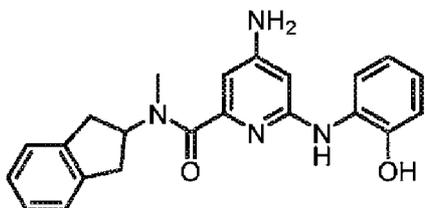
Выход: (0,011 г, 10%).

ES-MS [M-H]⁻: 349,2, Rt=18,481 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 7,57 (ддд, J=12,7, 2,9, 1,5 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,35-7,14 (м, 5H), 6,61 (ткв, J=7,3, 2,5 Гц, 1H), 6,52 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,10 (уш.с, 2H), 6,09 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,85 (с, 2H).

Пример 117

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метилпиколинамид



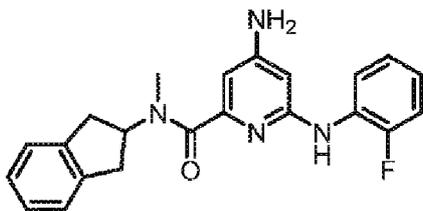
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,079 г, 53%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,2, Rt=17,994 мин (Способ-В1).

Пример 118

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)-N-метилпиколинамид



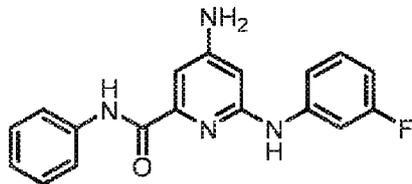
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,105 г, 47%).

ES-MS [M+H]⁺: 377,2, Rt=6,500 мин (Способ-А1).

Пример 119

4-амино-6-((3-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид



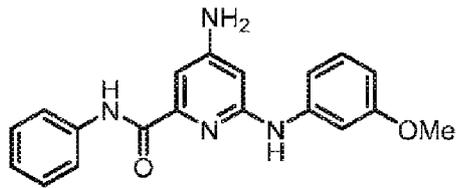
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,094 г, 91%).

ES-MS [M+H]⁺: 323,1, Rt=6,720 мин (Способ-А1).

Пример 120

4-амино-6-((3-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид



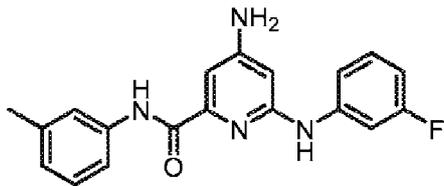
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,023 г, 11%).

ES-MS [M+H]⁺: 335,2, Rt=6,584 мин (Способ-A1).

Пример 121

4-амино-6-((3-фторфенил)амино)-N-(m-толил)пиколинамид



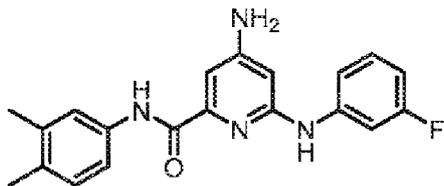
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,064 г, 56%).

ES-MS [M+H]⁺: 337,1, Rt=20,314 мин (Способ-B1).

Пример 122

4-амино-N-(3,4-диметилфенил)-6-((3-фторфенил)амино)пиколинамид



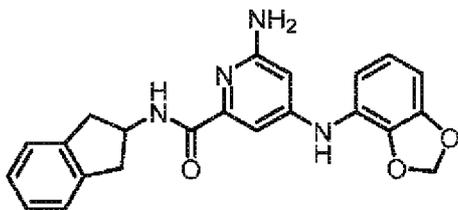
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,085 г, 50%).

ES-MS [M+H]⁺: 351,1, Rt=20,873 мин (Способ-B1).

Пример 123

6-амино-4-(бензо[d][1,3]диоксол-4-иламино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,179 г, 89%).

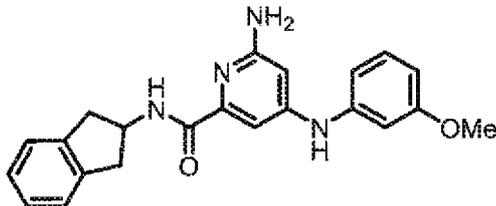
ES-MS [M-H]⁻: 389,2, Rt=18,082 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 1H), 8,23 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=5,4,

3,3 Гц, 2H), 7,20-7,08 (м, 2H), 6,92-6,77 (м, 2H), 6,72 (тд, J=7,8, 1,2 Гц, 2H), 6,01 (с, 2H), 5,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,64 (кв т, J=7,5, 5,6 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=16,0, 7,3 Гц, 2H), 2,88 (дд, J=16,0, 5,6 Гц, 2H).

Пример 124

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид

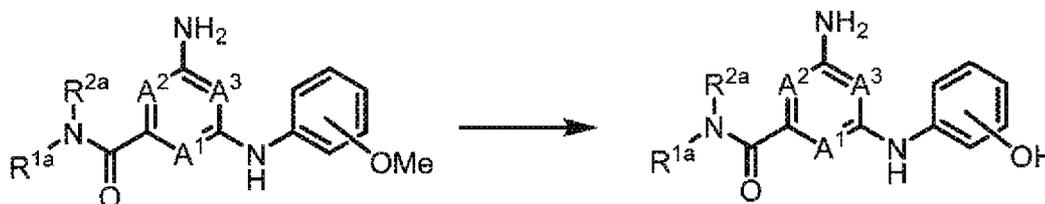


Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой L, способ 1.

Выход: (0,065 г, 63%).

ES-MS $[M+H]^+$: 375,2, Rt=6,396 мин (Способ-A1).

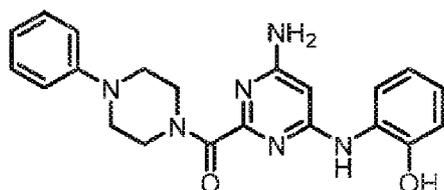
Общая процедура M



К перемешиваемому раствору соответствующего метоксисоединения (пр.: (4-амино-6-((2-метоксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон) (1,0 экв.) в DCM (20 мл/ммоль) при 0°C (баня со льдом) добавляли BBr_3 (1,0 М раствор в DCM, от 2,0 до 5,0 экв.). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc/MeOH ((x3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (DCM:MeOH от 100:0 до 90:10 или гексан:EtOAc, от 80:20 до 70:30) с получением желаемого спиртового соединения (пр.: (4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон).

Пример 125

(4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой M. Выделяли в виде желтого твердого вещества. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ

(Способ-Е1).

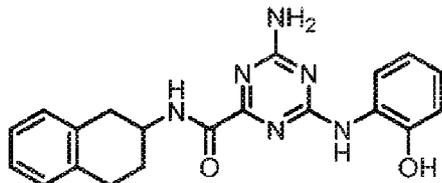
Выход: (0,005 г, 5%).

ES-MS [M+H]⁺: 391,3, Rt=15,507 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d₆) δ 7,67 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,06-6,96 (м, 3H), 6,91-6,81 (м, 4H), 6,79 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,71 (уш.с, 2H), 3,77 (с, 2H), 3,64 (с, 2H), 3,14 (с, 2H), 3,06 (с, 2H).

Пример 126

4-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-1,3,5-триазин-2-карбоксамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой М. Выделяли в виде бежевого твердого вещества. Этот продукт очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1) в виде бежевого твердого вещества.

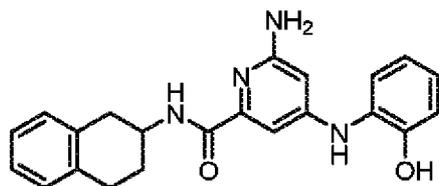
Выход: (0,014 г, 7%).

ES-MS [M-H]⁻: 375,2, Rt=17,628 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (уш.с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,41 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=20,8 Гц, 2H), 7,19-7,03 (м, 4H), 6,94 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,78 (тд, J=7,6, 1,6 Гц, 1H), 4,12 (ддд, J=10,6, 5,3, 2,4 Гц, 1H), 3,00 (дд, J=15,9, 5,0 Гц, 1H), 2,92-2,71 (м, 3H), 2,07-1,90 (м, 1H), 1,91-1,67 (м, 1H).

Пример 127

6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой М.

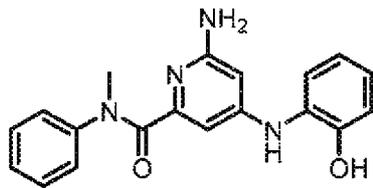
Выход: (0,011 г, 18%).

ES-MS [M+H]⁺: 375,2, Rt=18,793 мин (Способ-В1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,77 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,21-7,03 (м, 4H), 6,88-6,71 (м, 3H), 6,71-6,60 (м, 1H), 6,20-6,00 (м, 3H), 4,17 (с, 1H), 3,05 (д, J=16,0 Гц, 1H), 2,92-2,66 (м, 3H), 2,07-1,94 (с, 1H), 1,88-1,73 (м, 1H).

Пример 128

6-амино-4-((2-гидроксифенил)амино)-N-метил-N-фенилпиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой М. Выделяли в виде бежевого твердого вещества.

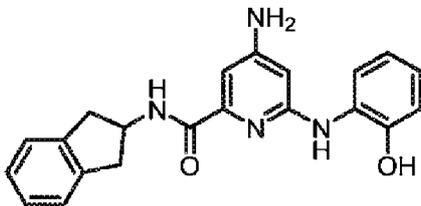
Выход: (0,018 г, 27%).

ES-MS $[M+H]^+$: 335,2, $R_t=18,202$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,30 (с, 1H), 10,11 (с, 1H), 8,35-8,23 (м, 1H), 7,55-7,39 (м, 2H), 7,37-7,20 (м, 3H), 6,97-6,84 (м, 2H), 6,84-6,68 (м, 2H), 5,99-5,78 (м, 3H), 3,27 (с, 3H).

Пример 129

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)пиколинамид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой М. Выделяли в виде белого порошка. Очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии ($DCM:MeOH$ от 100:0 до 90:10), затем с помощью полупрепаративной ВЭЖХ (Способ-Е1).

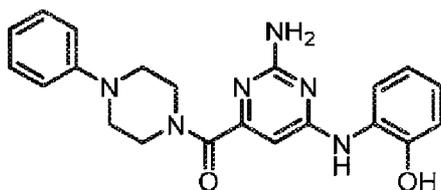
Выход: (0,012 г, 55%).

ES-MS $[M+H]^+$: 361,1, $R_t=18,106$ мин (Способ-В1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9,77 (уш.с, 1H), 8,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,39 (дд, $J=7,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,25 (дт, $J=7,3, 3,6$ Гц, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 6,84-6,76 (м, 2H), 6,73 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,63 (ддд, $J=7,9, 6,2, 2,6$ Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 6,06 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 4,64 (кв т, $J=7,4, 5,4$ Гц, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,86 (дд, $J=15,9, 5,4$ Гц, 2H).

Пример 130

(2-амино-6-((2-гидроксифенил)амино)пиримидин-4-ил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метанон



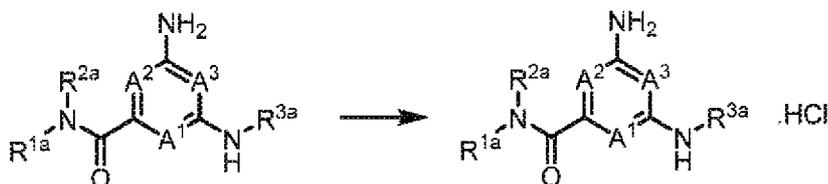
Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой М. Выделяли в виде белого твердого вещества.

Выход: (0,002 г, 6%).

ES-MS $[M-H]^-$: 389,3, $R_t=16,586$ мин (Способ-В1).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,58 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 2H), 7,08-6,97 (м, 3H), 6,95-6,80 (м, 3H), 6,18 (с, 1H), 3,85 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,66 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,21 (дт, $J=22,5, 5,3$ Гц, 4H).

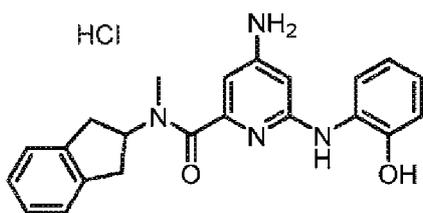
Общая процедура N



К перемешиваемому раствору соответствующего 4,6-диаминопиколинамида в минимальном количестве диоксана добавляли HCl (1,1 экв. 4 н. раствора в диоксане). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли Et₂O (25 мл) и суспензию охлаждали на бане со льдом. Полученную суспензию фильтровали и промывали Et₂O с получением желаемого продукта.

Пример 131

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-гидроксифенил)амино)-N-метилпиколинамид гидрохлорида



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

Выход: (0,046 г, 74%).

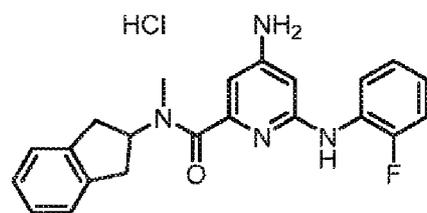
ES-MS [M-H]⁻: 375,2, Rt=17,953 мин (Способ-B1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,48 (уш.с, 1H), 10,13 (уш.с, 1H), 8,74 (уш.с, 1H), 7,46 (уш.с, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,99 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,85 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,93-5,82 (м, 1H), 5,29, 5,30-4,50 (м, 1H), 3,21-3,01 (м, 4H), 2,83 (с, 3H).

Смесь конформеров.

Пример 132

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)-N-метилпиколинамид гидрохлорида



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

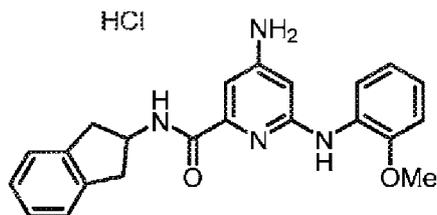
Выход: (0,100 г, 87%).

ES-MS [M-H]⁻: 377,2, Rt=5,088 мин (Способ-F1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,38 (уш.с, 1H), 7,68 (уш.с, 2H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,39 (кв д, J=8,3, 4,0 Гц, 2H), 7,29 (тд, J=7,4, 1,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,17 (дд, J=5,6, 3,2 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,90 (дд, J=2,0, 1,1 Гц, 1H), 5,37-4,60 (м, 1H), 3,54-3,32 (м, 2H), 3,20-3,00 (м, 2H), 2,83 (с, 3H). Конформеры присутствуют.

Пример 133

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-метоксифенил)амино)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

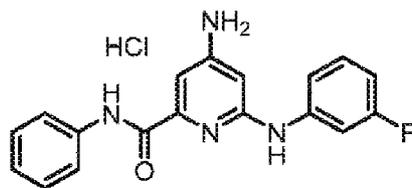
Выход: (0,0055 г, 48%).

ES-MS [M-H]⁻: 375,2, Rt=19,567 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,01 (с, 1H), 9,46 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,48-7,23 (м, 4H), 7,18 (тд, J=6,0, 5,6, 2,6 Гц, 3H), 7,04 (т, J=7,7 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,69 (г, J=6,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,29 (дд, J=16,1, 7,7 Гц, 2H), 2,98 (дд, J=16,1, 6,0 Гц, 2H).

Пример 134

4-амино-6-((3-фторфенил)амино)-N-фенилпиколинамид гидрохлорида



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

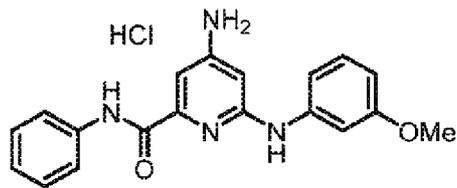
Выход: (0,027 г, 25%).

ES-MS [M-H]⁻: 323,2, Rt=19,501 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79 (уш.с, 1H), 9,59 (уш.с, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,43 (дт, J=15,9, 7,7 Гц, 3H), 7,37-7,25 (м, 1H), 7,18 (тд, J=5,3, 2,5 Гц, 2H), 7,03 (д, J=21,1 Гц, 2H), 6,39-6,21 (м, 1H).

Пример 135

4-амино-6-((3-метоксифенил)амино)-N-фенилпиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

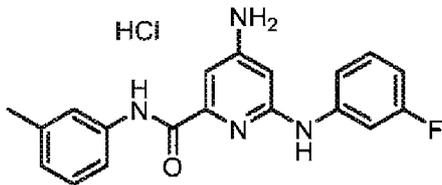
Выход: (0,017 г, 68%).

ES-MS [M-H]⁻: 335,2, Rt=19,000 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,96 (уш.с, 1H), 9,51 (уш.с, 1H), 7,76 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,39 (дт, J=19,6, 8,0 Гц, 3H), 7,18 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,00-6,86 (м, 2H), 6,84-6,67 (м, 1H), 6,26 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H).

Пример 136

4-амино-6-((3-фторфенил)амино)-N-(*m*-толил)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

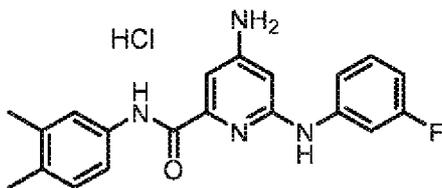
Выход: (0,057 г, 81%).

ES-MS [M-H]⁻: 337,1, Rt=20,325 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,67 (уш.с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H), 7,69-7,50 (м, 2H), 7,51-7,38 (м, 1H), 7,30 (кв, J=11,6, 7,8 Гц, 2H), 7,17 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 7,09-6,92 (м, 3H), 6,28 (с, 1H), 2,33 (с, 3H).

Пример 137

6-(3-Фторфениламино)-4-амино-N-(3,4-диметилфенил)пиридин-2-карбоксамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

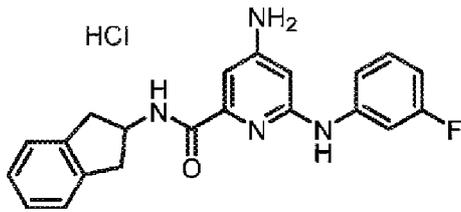
Выход: (0,018 г, 19%).

ES-MS [M-H]⁻: 351,1, Rt=20,868 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,61 (уш.с, 1H), 9,51 (уш.с, 1H), 7,73-7,39 (м, 4H), 7,34 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,03 (с, 2H), 6,26 (уш.с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,21 (с, 3H).

Пример 138

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((3-фторфенил)амино)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

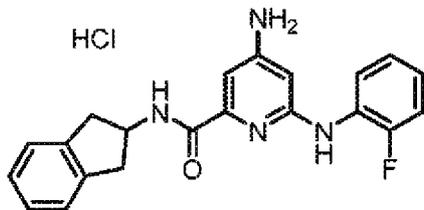
Выход: (13,216 г, 92%).

ES-MS [M-H]⁻: 363,1, Rt=19,640 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,04 (с, 1H), 9,67 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,46 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34-7,06 (м, 6H), 7,04 (с, 1H), 6,92 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,69 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=16,1, 7,6 Гц, 2H), 2,98 (дд, J=16,0, 6,0 Гц, 2H).

Пример 139

4-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-6-((2-фторфенил)амино)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

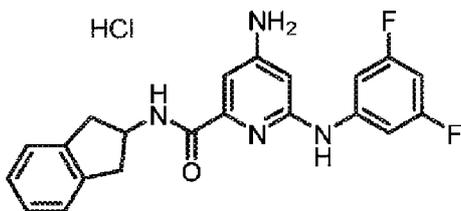
Выход: (1,11 г, 94%).

ES-MS [M-H]⁻: 363,1, Rt=19,356 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 9,36 (с, 2H), 7,71 (с, 2H), 7,50 (тд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,17 (дд, J=5,5, 3,2 Гц, 2H), 6,90 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,95 (с, 1H), 4,69 (г, J=6,8 Гц, 1H), 3,28 (дд, J=16,1, 7,7 Гц, 2H), 2,98 (дд, J=16,0, 6,0 Гц, 2H).

Пример 140

4-амино-6-((3,5-дифторфенил)амино)-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

Выход: (0,013 г, 42%).

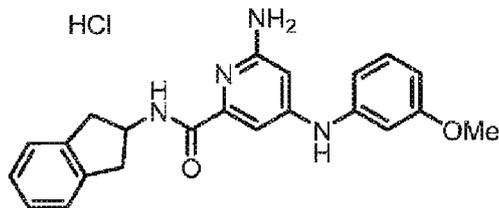
ES-MS [M-H]⁻: 381,1, Rt=20,290 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,57 (уш.с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,20-

7,14 (м, 2H), 7,10 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,92 (т, J=2,6 Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,73-4,63 (м, 1H), 3,28 (дд, J=16,0, 7,6 Гц, 2H), 2,95 (дд, J=16,3, 5,5 Гц, 2H).

Пример 141

6-амино-N-(2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)-4-((3-метоксифенил)амино)пиколинамид гидрохлорид



Синтез осуществляли в соответствии с общей процедурой N.

Выход: (0,043 г, 69%).

ES-MS [M-H]⁻: 375,2, Rt=18,223 мин (Способ-B1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,07 (с, 1H), 9,69 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 7,32 (уш.с, 1H), 7,25 (дд, J=5,4, 3,3 Гц, 2H), 7,22-7,13 (м, 4H), 7,07-6,98 (м, 2H), 6,93 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,68 (ддт, J=14,2, 7,7, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,27 (дд, J=16,1, 7,8 Гц, 2H), 2,97 (дд, J=16,0, 6,2 Гц, 2H).

Биологические анализы

Соединения по изобретению способны аллостерически связываться с ферментом β-глюкоцереброзидазой (мутированной или нет), тем самым стабилизируя фермент против денатурации и повышая его каталитическую активность.

Повышение активности β-глюкоцереброзидазы в фибробластах при болезни Гоше

Материалы

Фибробласты человека от пациента с болезнью Гоше, гомозиготного по мутации p.L444P (GM08760A), были приобретены в Coriell Institute for Medical Research (Camden, NJ, USA).

Культура клеток и обработка соединением

Фибробласты высевали по 5×10^3 клеток на лунку в 96-луночные планшеты для культивирования клеток (Corning, NY, USA) в среду Игла, модифицированную по Дульбекко (DMEM), с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (FBS), 1% пенициллина/стрептомицина (P/S) (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) и выращивали при 37°C, 5% CO₂ в течение ночи для прикрепления клеток. Далее клетки инкубировали в отсутствие или в присутствии соединений в нужной концентрации в течение 4 дней. После инкубации клетки дважды промывали фосфатно-солевым буферным раствором (PBS) и проводили анализ активности ферментов.

Анализ активности ферментов

Активность β-глюкоцереброзидазы в интактных культивируемых клетках измеряли с использованием субстрата 4-метилумбеллиферил-β-D-глюкопиранозид (Apollo Scientific, UK). Вкратце, клетки инкубировали с 4-MU-β-D-глюкопиранозидом в 0,1 М

ацетатном буфере с рН=4 при 37°C в течение 1 часа. Реакцию останавливали добавлением 200 мкл 100 мМ глицин-NaOH рН=10,7. Высвобожденный 4-MU измеряли на планшет-ридере GloMax Discover (Promega, Madison, WI, USA) с возбуждением при 340 нм и эмиссией при 460 нм. Активность ферментов в обработанных клетках была выражена как X-кратное увеличение по сравнению с необработанными клетками (X=1 означает отсутствие усиления).

Способность соединений по изобретению вызывать увеличение активности фермента в фибробластах GBA, несущих L444P, при концентрациях от 6 до 50 мкМ обозначается следующим образом:

- Увеличение по сравнению с необработанным >2,0 раза показано как А
- Увеличение по сравнению с необработанным >1,7-2,0 раза показано как В
- Увеличение по сравнению с необработанным 1,2-1,7 раза показано как С
- D означает, что в этом способе не было обнаружено увеличения по сравнению с необработанными клетками.

- ND означает "не определено"

Таблица 1

Анализ активности ферментов для приведенных в качестве примеров соединений

Пример #	диапазон
Пример 1	С
Пример 2	С
Пример 3	С
Пример 4	С
Пример 5	С
Пример 6	D
Пример 7	D
Пример 8	С
Пример 9	С
Пример 10	С
Пример 11	В
Пример 12	В
Пример 13	С
Пример 14	D
Пример 15	D
Пример 16	С
Пример 17	D
Пример 18	D

Пример 19	С
Пример 20	С
Пример 21	С
Пример 22	А
Пример 23	С
Пример 27	А
Пример 28	С
Пример 29	В
Пример 30	С
Пример 31	В
Пример 24	С
Пример 25	В
Пример 26	С
Пример 32	В

Таблица 2

Анализ активности ферментов соединений Примеров 33-141

Пример #	диапазон
Пример 33	D
Пример 34	D
Пример 35	С
Пример 36	С
Пример 37	D
Пример 38	D
Пример 39	С
Пример 40	С
Пример 41	D
Пример 42	С
Пример 43	С
Пример 44	С
Пример 45	С
Пример 46	В
Пример 47	С
Пример 48	С
Пример 49	В

Пример 50	D
Пример 51	C
Пример 52	B
Пример 53	C
Пример 54	C
Пример 55	ND
Пример 56	B
Пример 57	B
Пример 58	B
Пример 59	C
Пример 60	C
Пример 61	C
Пример 62	D
Пример 63	ND
Пример 64	C
Пример 65	A
Пример 66	B
Пример 67	B
Пример 68	C
Пример 69	B
Пример 70	D
Пример 71	B
Пример 72	D
Пример 73	C
Пример 74	C
Пример 75	C
Пример 76	D
Пример 77	C
Пример 78	B
Пример 79	C
Пример 80	C
Пример 81	B
Пример 82	C
Пример 83	D

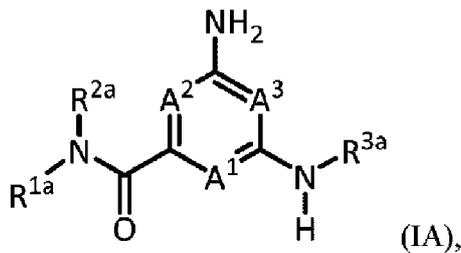
Пример 84	С
Пример 85	С
Пример 86	С
Пример 87	В
Пример 88	С
Пример 89	С
Пример 90	С
Пример 91	В
Пример 92	А
Пример 93	В
Пример 94	В
Пример 95	С
Пример 96	С
Пример 97	А
Пример 98	В
Пример 99	D
Пример 100	А
Пример 101	В
Пример 102	С
Пример 103	С
Пример 104	С
Пример 105	В
Пример 106	С
Пример 107	С
Пример 108	В
Пример 109	А
Пример 110	С
Пример 111	А
Пример 112	А
Пример 113	С
Пример 114	D
Пример 115	С
Пример 116	С
Пример 117	ND

Пример 118	ND
Пример 119	ND
Пример 120	ND
Пример 121	ND
Пример 122	ND
Пример 123	C
Пример 124	ND
Пример 125	C
Пример 126	C
Пример 127	B
Пример 128	C
Пример 129	C
Пример 130	C
Пример 131	C
Пример 132	C
Пример 133	C
Пример 134	A
Пример 135	A
Пример 136	A
Пример 137	ND
Пример 138	A
Пример 139	C
Пример 140	A
Пример 141	C

Все публикации, приведенные в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки. Хотя изобретение было описано со ссылкой на конкретные варианты осуществления, следует понимать, что модификации могут быть сделаны без отступления от сущности изобретения. Предполагается, что такие модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

Изобретение также относится к следующим конкретным вариантам осуществления, обозначенным как [1] для первого варианта осуществления, [2] для второго варианта осуществления и так далее:

[1] Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3

атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

[2] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой N и A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $C(R^{4a})$.

[3] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой N и A^1 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $C(R^{4a})$.

[4] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^3 представляет собой N и A^1 и A^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $C(R^{4a})$.

[5] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 и A^2 оба представляют собой N, и A^3 представляет собой CN или $C(R^{4a})$.

[6] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 и A^3 оба представляют собой N, и A^2 представляет собой CN или $C(R^{4a})$.

[7] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 и A^3 оба представляют собой N, и A^1 представляет собой CN или $C(R^{4a})$.

[8] Соединение по [1], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 , A^2 и A^3 представляют собой N.

[9] Соединение по любому из [1]-[8], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

[10] Соединение по любому из [1]-[8], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный -(5-10-членный)- C_{6-9} гетероарил или -(5-10-членный)- C_{6-9} гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -O(C_{1-4})алкила, -S(C_{1-4})алкила, -N(C_{1-4} алкил)₂, -NH(C_{1-4} алкил) и - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -O(C_{1-4})алкила, -N(C_{1-4} алкил)₂ и -NH(C_{1-4} алкил).

[11] Соединение по любому из [1]-[8], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный - C_{3-10} циклоалкил или - C_{3-10} циклоалкил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -O(C_{1-4})алкила, -S(C_{1-4})алкила, -N(C_{1-4} алкил)₂, -NH(C_{1-4} алкил) и - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -O(C_{1-4})алкила, -N(C_{1-4} алкил)₂ и -NH(C_{1-4} алкил).

[12] Соединение по любому из [1]-[8], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой -(5-10-членный)- C_{2-9} гетероцикл, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного - C_{6-10} арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероцикла.

[13] Соединение по любому из [1]-[12], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2a} представляет собой H.

[14] Соединение по любому из [1]-[12], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2a} представляет собой - C_{1-4} алкил.

[15] Соединение по любому из [1]-[14], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой - C_{6-10} арил или - C_{1-4} алкил- C_{6-10} арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксид, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, - C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного - C_{6-10} арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероцикла, где R^b имеет значение, как определено в [1].

[16] Соединение по любому из [1]-[15], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой незамещенный фенил или незамещенный бензил.

[17] Соединение по любому из [1]-[14], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой - C_{3-10} циклоалкил или - C_{1-4} алкил- C_{3-10} циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, где Rb^a имеет значение, как определено в п. 1; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

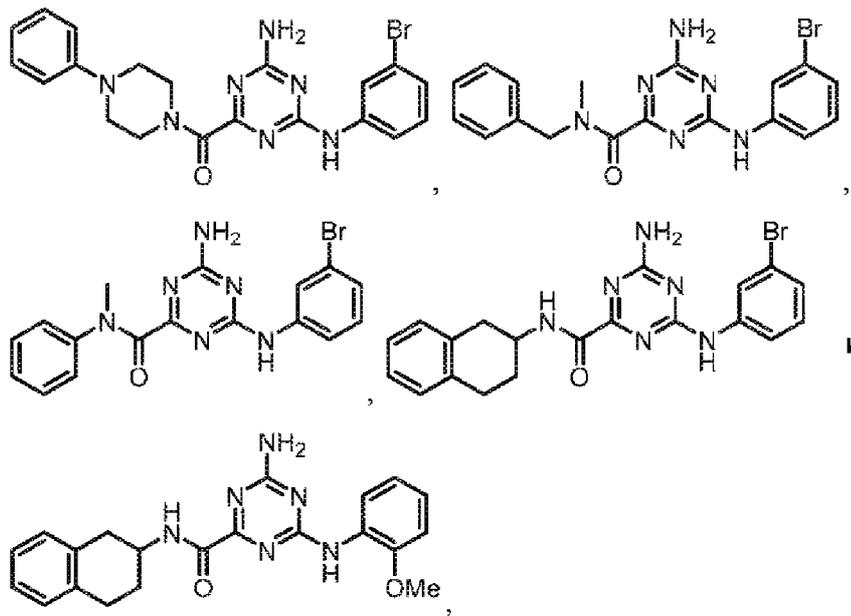
[18] Соединение по любому из [1]-[14] и [17], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом.

[19] Соединение по любому из [1]-[18], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Rb^a представляет собой водород или $-\text{C}_{1-4}$ алкил.

[20] Соединение по любому из [1]-[12], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом.

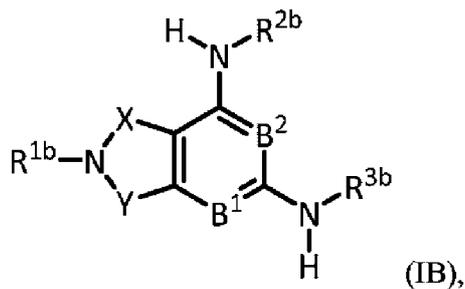
[21] Соединение по [20], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно конденсированное с фенильным кольцом.

[22] Соединение по [1], которое выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[24] Соединение формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

B^1 и B^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4b})$, при условии, что по меньшей мере один из B^1 или B^2 представляет собой N;

каждый R^{4b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)R^{4b}$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^{4b}$, $-SR^{4b}$, $-N(R^{4b})_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$

гетероциклила и необязательно замещенного -O-(C₆₋₁₀ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

Ra^b выбран из группы, состоящей из -C₁₋₄ алкила, -C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₁₋₄ алкил-C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₆₋₁₀ арила, -C₁₋₄ алкил-C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₁₋₄ алкил-(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила и -C₁₋₄ алкил-(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb^b, -SRb^b, -N(Rb^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₄ алкил, -C₃₋₁₀ циклоалкил или -(5-10-членный)-C₂₋₉ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{2b} и R^{3b}, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, -C₁₋₄ алкила, -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb^b, -SRb^b, -N(Rb^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -ORb^b и -N(Rb^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила.

[25] Соединение по [24] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B¹ и B² представляют собой N.

[26] Соединение по [24] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B¹ представляет собой N и B² выбран из группы, состоящей из CN и C(R^{4b}).

[27] Соединение по [24], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B² представляет собой N и B¹ выбран из группы, состоящей из CN и C(R^{4b}).

[28] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или -C₁₋₄ алкил и R^{3b} выбран из группы, состоящей из -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb^b, -

SRb^b , $-N(Rb^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^b$ и $-N(Rb^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

[29] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^b$, $-SRb^b$, $-N(Rb^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^b$, и $-N(Rb^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

[30] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

[31] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

[32] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

[33] Соединение по любому из [24]-[27] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы,

состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил).

[34] Соединение по любому из [24]-[27], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-\text{C}_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_2$ гетероцикл, где указанные циклоалкильные или гетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ и $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла.

[35] Соединение по любому из [24]-[27], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-\text{C}_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_2$ гетероцикл, где указанные циклоалкильные или гетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$ и $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла.

[36] Соединение по любому из [24] - [28], [30], [32] или [34], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород.

[37] Соединение по любому из [24] - [27], [29], [31], [33] или [35], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород.

[38] Соединение по любому из [24]-[37] или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой $-\text{C}_{6-10}$ арил или $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-\text{C}_{6-10}$ арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^b$, $-\text{SR}^b$, $-\text{N}(\text{R}^b)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероцикла, где R^b имеет значение, как определено в [24].

[39] Соединение по любому из [24]-[38], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой незамещенный фенил.

[40] Соединение по любому из [24] - [38], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил.

[41] Соединение по любому из [24] - [40], или его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где Rb^b представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил.

[42] Соединение по любому из [24] - [41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X отсутствует и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[43] Соединение по любому из [24] - [41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой C_{1-4} алкилен и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[44] Соединение по любому из [24] - [41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $C(=O)$ и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[45] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $C(=O)-C_{1-2}$ алкилен и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[46] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой C_{1-2} алкилен- $C(=O)$ и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[47] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой связь (т.е. отсутствует) и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[48] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C_{1-4} алкилен и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[49] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $C(=O)$ и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[50] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой $C(=O)-C_{1-2}$ алкилен и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

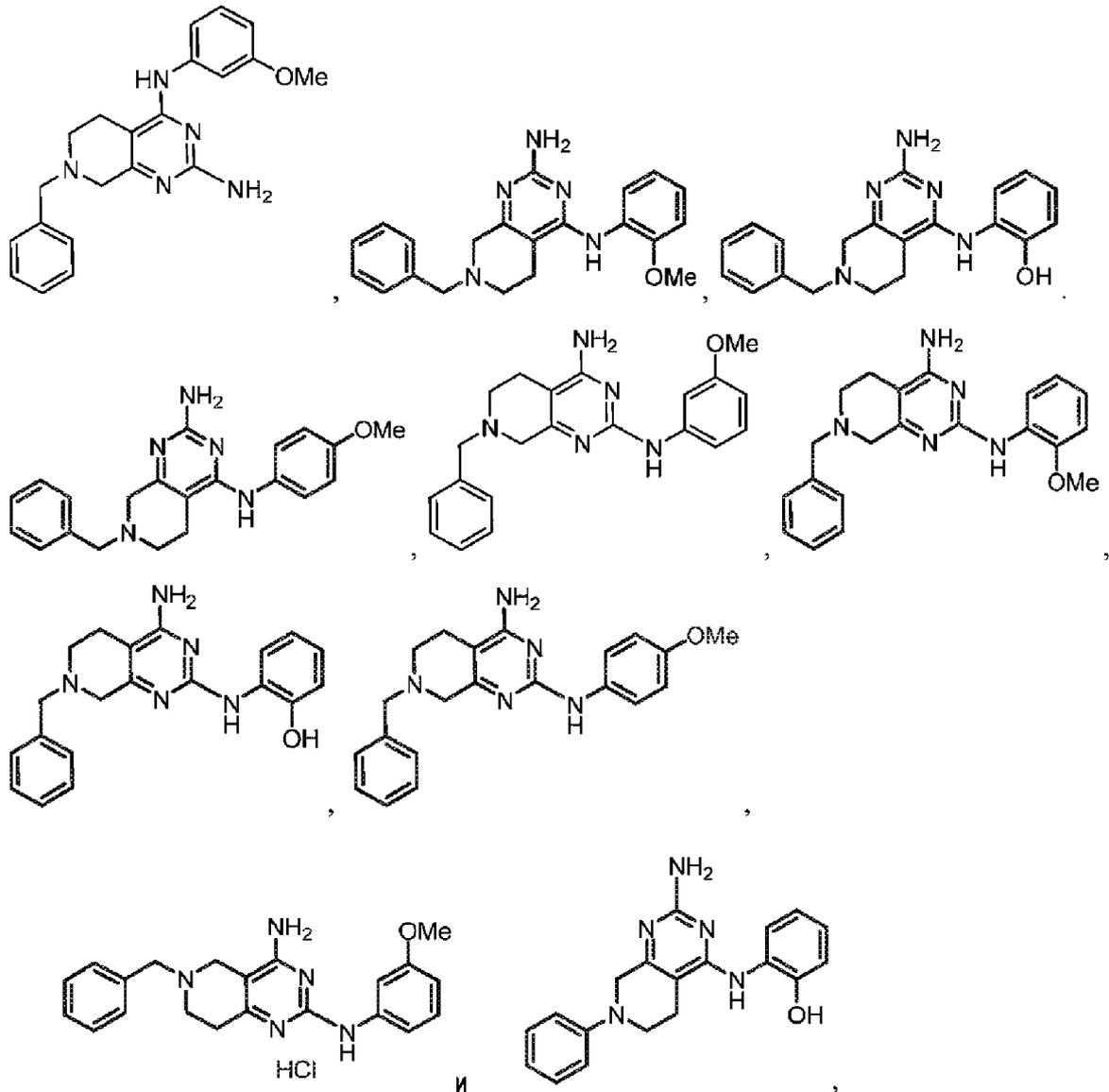
[51] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C_{1-2} алкилен- $C(=O)$ и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

[52] Соединение по любому из [24]-[41], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X и Y, каждый, независимо представляют собой C_{1-4} алкилен.

[53] Соединение по любому из [24]-[41] и [52], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой метиленовую группу и Y представляет собой этиленовую группу.

[54] Соединение по любому из [24]-[41] и [52], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой этиленовую группу и Y представляет собой метиленовую группу.

[55] Соединение по [24], которое выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[56] Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из [1]-[23], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[57] Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из [24]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[58] Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением

активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[59] Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[60] Способ по [59], где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Гоше.

[61] Способ лечения или профилактики α -синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[62] Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

[63] Способ по любому из [58]-[62], дополнительно включающий введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

[64] Способ по [63], где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии.

[65] Способ по [64], где фермент представляет собой β -глюкоцереброзидазу или ее аналог.

[66] Способ по [64], где фермент представляет собой имиглуцеразу.

[67] Способ по [63], где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона.

[68] Способ по [67], где низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом.

[69] Способ по [67] или [68], где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

[70] Способ по [69], где низкомолекулярный шаперон выбран из группы,

состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксиноджиримицина (NN-DNJ), амброксола и миглустата.

[71] Соединение по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в качестве лекарственного средства.

[72] Соединение по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

[73] Соединение по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

[74] Соединение для применения согласно [73], где указанное применение предусмотрено для лечения или профилактики болезни Гоше.

[75] Соединение по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

[76] Соединение по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

[77] Применение соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидаза у пациента.

[78] Применение соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики лизосомной болезни накопления.

[79] Применение по [78], где полученное средство предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

[80] Применение соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики α -синуклеинопатии.

[81] Применение соединения по любому из [1]-[55], или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для получения лекарственного средства для лечения или

профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

[82] Фармацевтическая композиция по [56] или [57] для применения в качестве лекарственного средства.

[83] Фармацевтическая композиция по [56] или [57] для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

[84] Фармацевтическая композиция по [56] или [57] для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

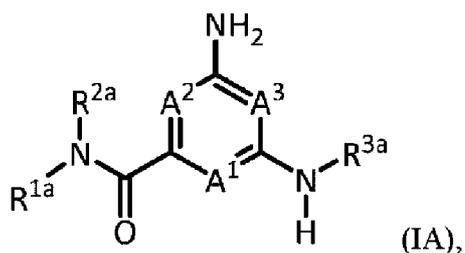
[85] Фармацевтическая композиция по [84], где указанное применение предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

[86] Фармацевтическая композиция по [56] или [57] для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

[87] Фармацевтическая композиция по [56] или [57] для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N, и не более двух из A^1 , A^2 или A^3 представляют собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3

заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-\text{C}_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклом.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 представляет собой N , и A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 представляет собой N , и A^1 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^3 представляет собой N , и A^1 и A^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из CN и $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

5. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 и A^2 оба представляют собой N , и A^3 представляет собой CN или $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^1 и A^3 оба представляют собой N , и A^2 представляет собой CN или $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где A^2 и A^3 оба представляют собой N , и A^1 представляет собой CN или $\text{C}(\text{R}^{4a})$.

8. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-\text{C}_{6-10}$ арил или $-\text{C}_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкил) $_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкил) и $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$

4)алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ и $-NH(C_{1-4} \text{ алкил})$.

9. Соединение по п. 8, где R^{3a} представляет собой фенил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из F, Cl, Br, I, гидрокси, метила, метокси и $-CN$.

10. Соединение по п. 9, где R^{3a} представляет собой фенил, замещенный F или гидрокси в орто- или мета-положении фенильного кольца.

11. Соединение по любому из п.п. 1-7, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

12. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ алкил})$ и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ и $-NH(C_{1-4} \text{ алкил})$.

13. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой незамещенный $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-C_{3-10}$ циклоалкил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, $-NH(C_{1-4} \text{ алкил})$ и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$ и $-NH(C_{1-4} \text{ алкил})$.

14. Соединение по любому из п.п. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3a} представляет собой $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклическое кольцо, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арилом, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарилом и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклическим кольцом.

15. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2a} представляет собой H.

16. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2a} представляет собой $-C_{1-4}$ алкил.

17. Соединение по любому из п.п. 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой $-C_{6-10}$ арил или $-C_{1-4}$ алкил- $-C_{6-10}$ арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арилом, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарилом и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклическим кольцом.

гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где Rb^a имеет значение, как определено в п. 1; и где указанный арил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

18. Соединение по любому из п.п. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой незамещенный фенил или незамещенный бензил.

19. Соединение по любому из п.п. 1-14, где R^{1a} представляет собой фенил, конденсированный с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

20. Соединение по любому из п.п. 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой -C₃₋₁₀ циклоалкил или -C₁₋₄ алкил-C₃₋₁₀ циклоалкил, где указанный циклоалкил или алкилциклоалкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -ORb^a, -SRb^a, -N(Rb^a)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где Rb^a имеет значение, как определено в п. 1; и где указанный циклоалкил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом.

21. Соединение по любому из п.п. 1-16 или 20, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} представляет собой незамещенный -C₃₋₁₀ циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом.

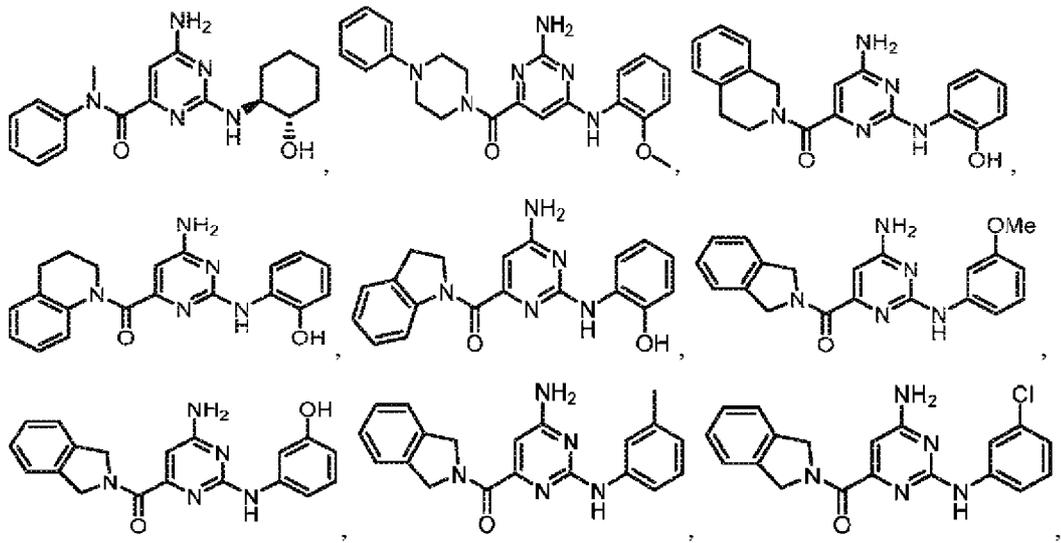
22. Соединение по п. 21, где R^{1a} представляет собой -C₄₋₇ циклоалкил, конденсированный с фенильным кольцом.

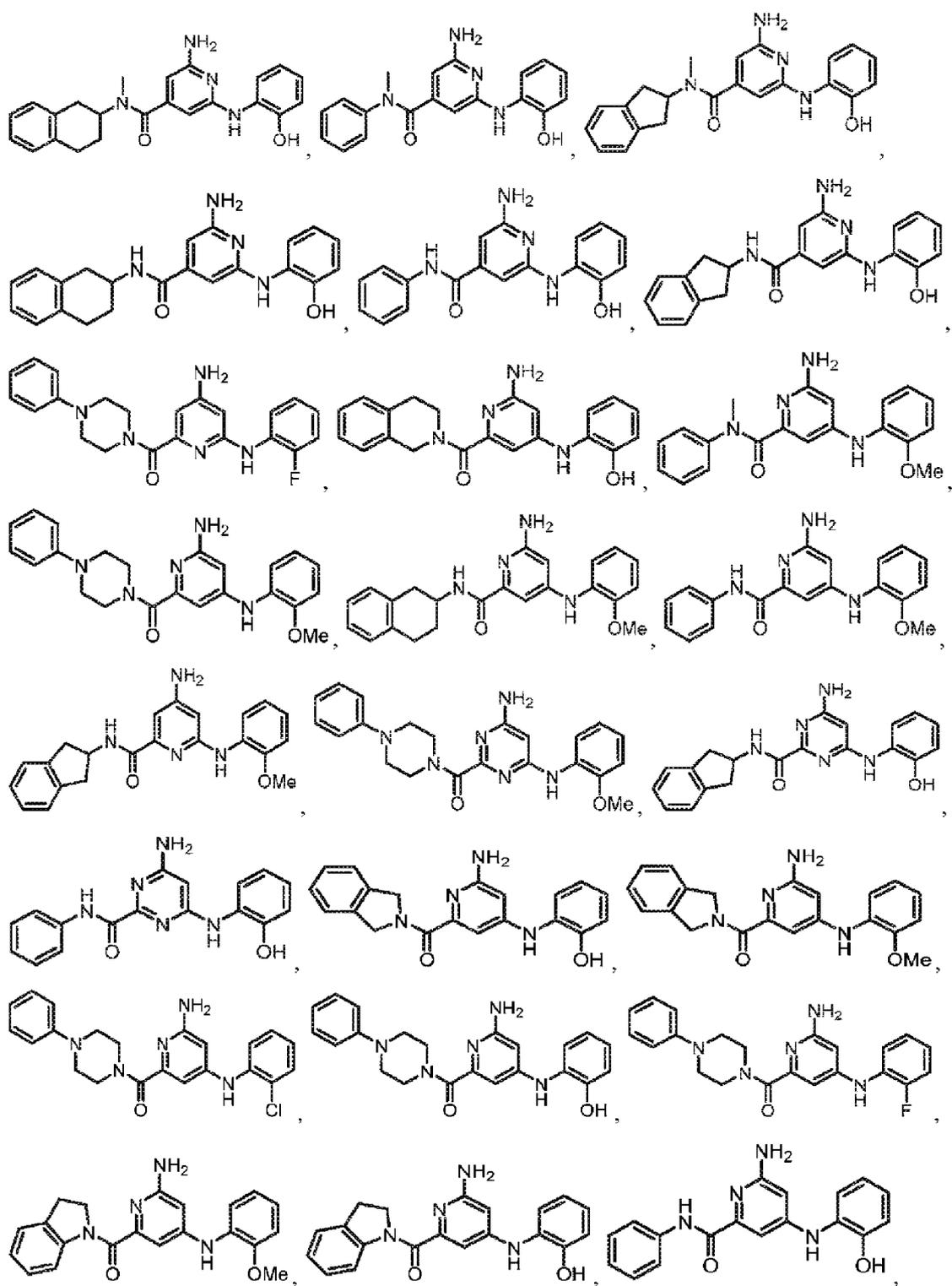
23. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Rb^a представляет собой водород или -C₁₋₄ алкил.

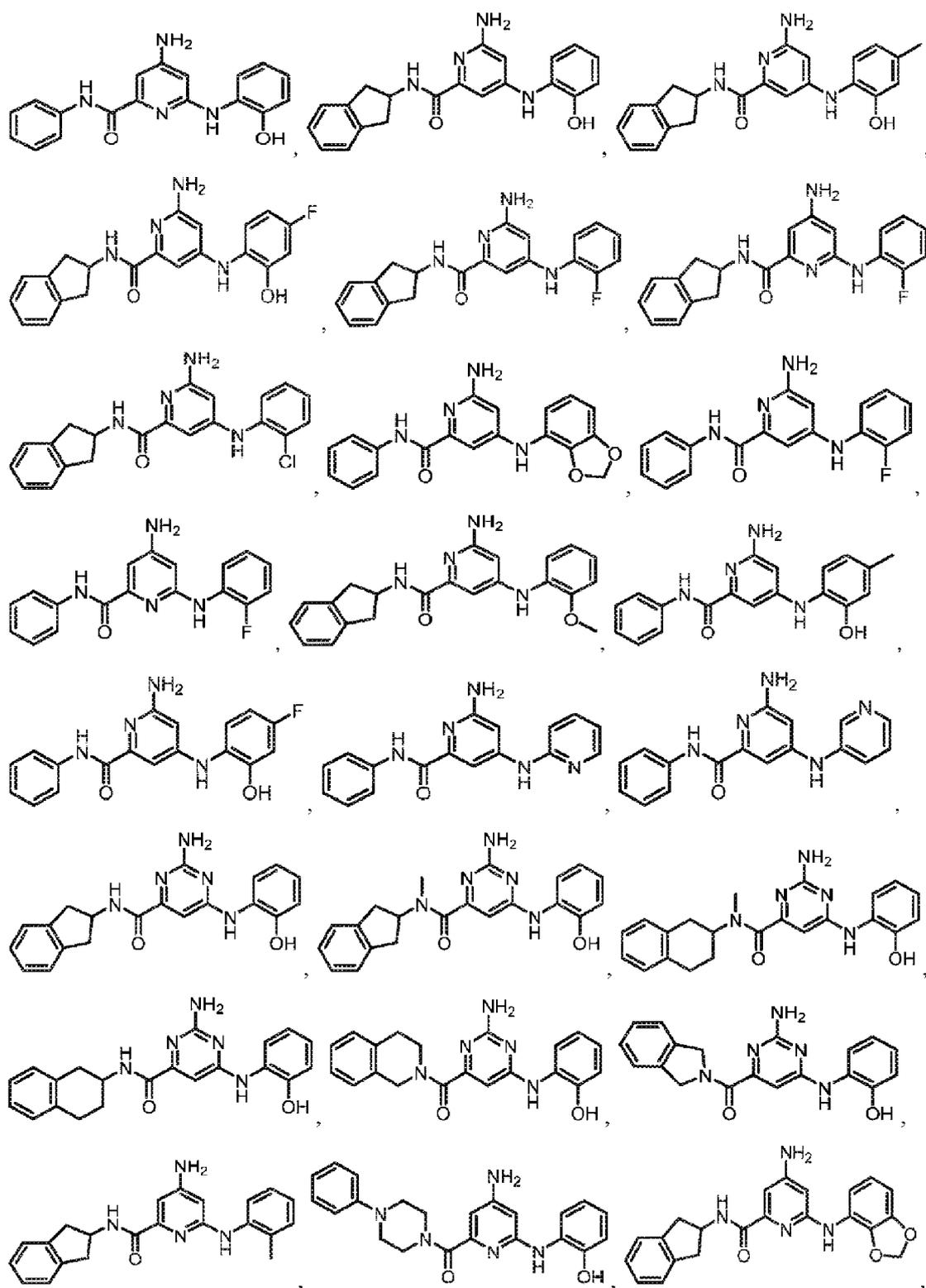
24. Соединение по любому из п.п. 1-22 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом.

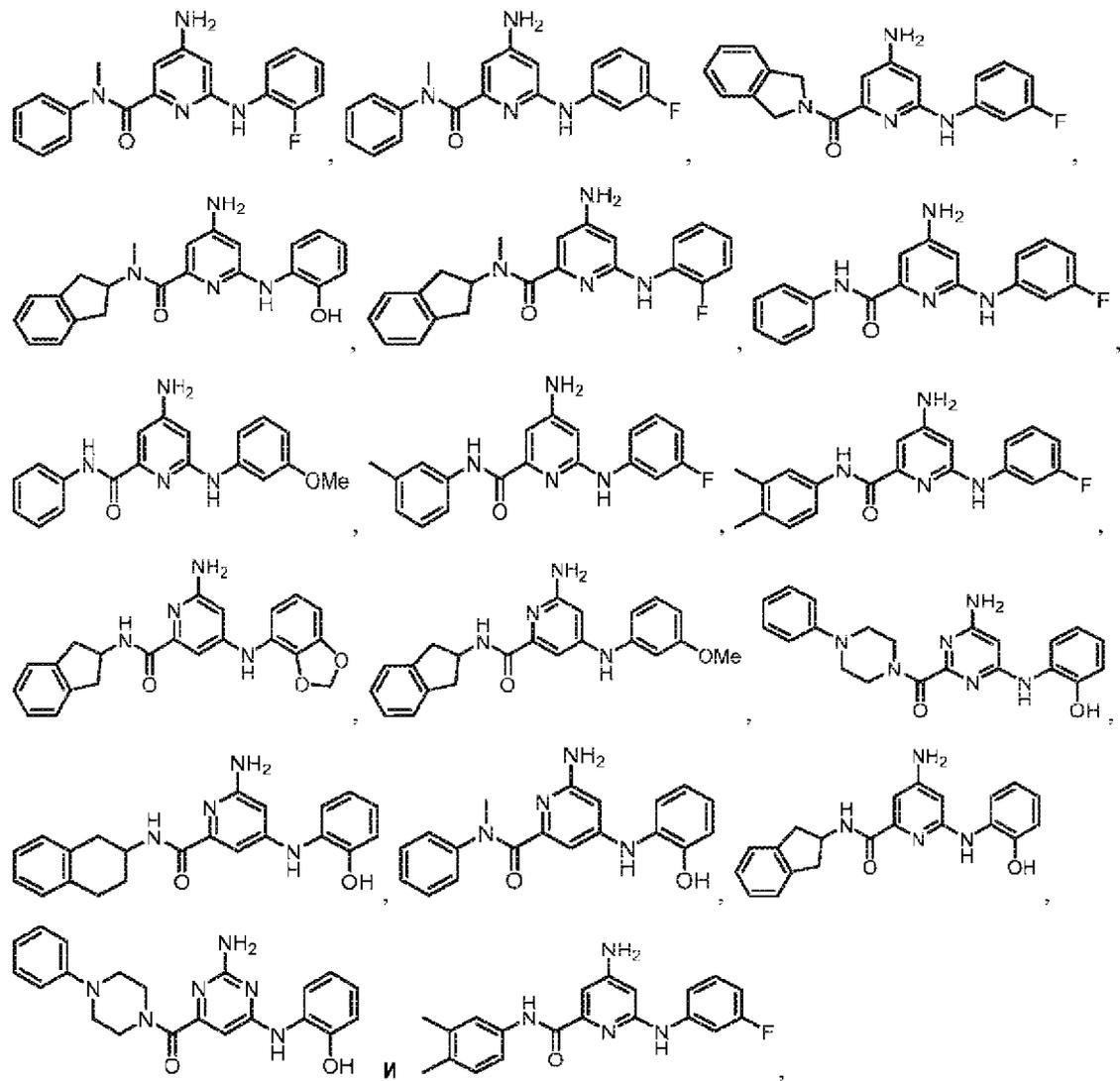
25. Соединение по п. 24 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное кольцо, необязательно конденсированное с фенильным кольцом.

26. Соединение по п. 1, которое выбрано из группы, состоящей из



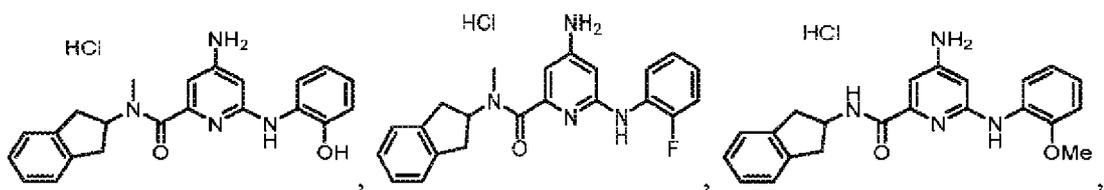


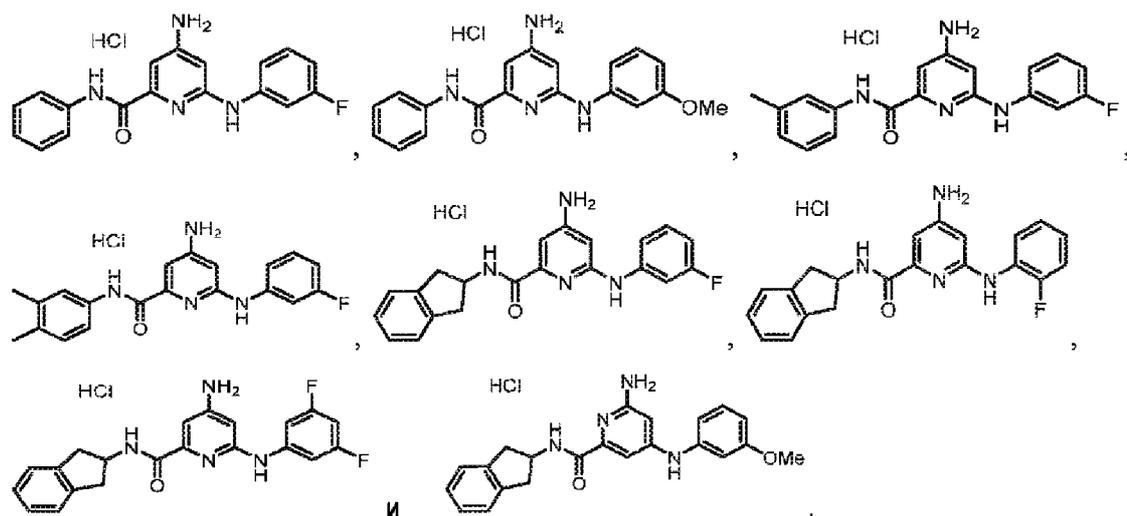




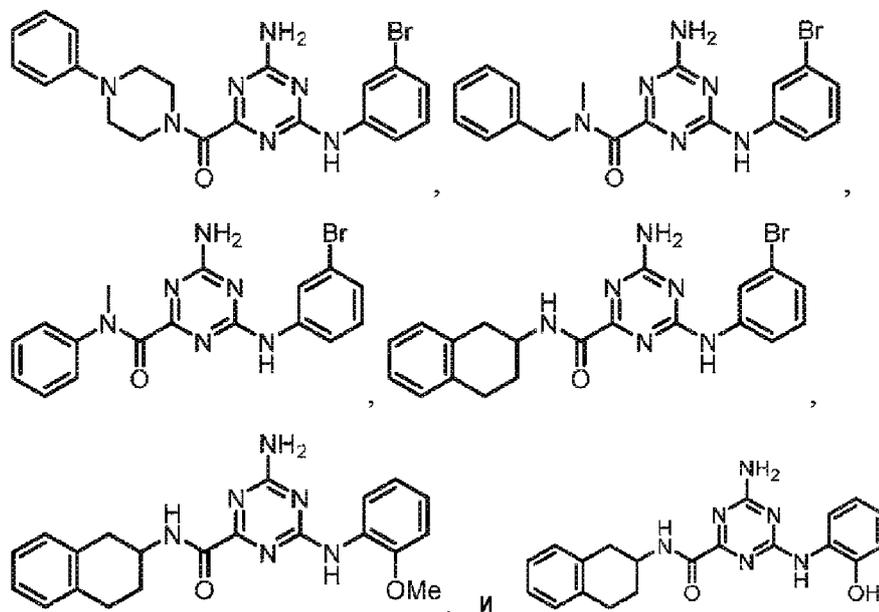
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

28. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из



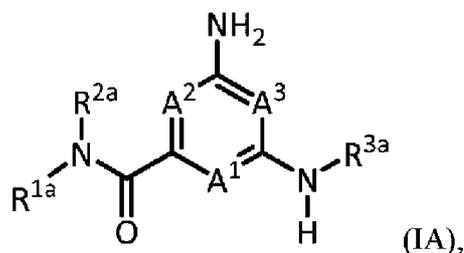


29. Соединение, которое выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-}$

4 алкокси и -CN;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

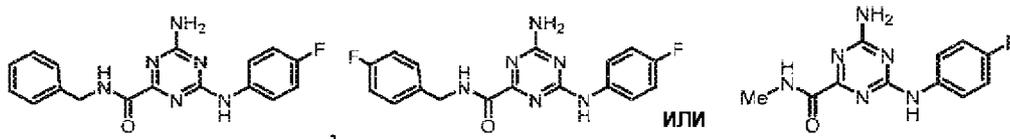
Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, -CN, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10-членный)-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1,

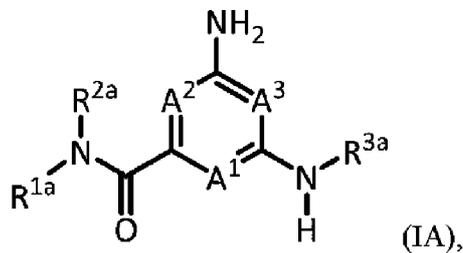
2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{SR}^{\text{b}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{a}}$ и $-\text{N}(\text{R}^{\text{a}})_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-\text{C}_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент,
при условии, что соединение не представляет собой



31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п.1-29 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

32. Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $\text{C}(\text{R}^{4\text{a}})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый $\text{R}^{4\text{a}}$ независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси и $-\text{CN}$;

$\text{R}^{1\text{a}}$ выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила и $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^{\text{a}}$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{OR}^{\text{b}}$, $-\text{SR}^{\text{b}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{b}})_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила,

необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $\text{-O-(C}_{6-10}\text{ арил)}$; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, -C_{1-4} алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный -C_{1-4} алкил является необязательно замещенным; или

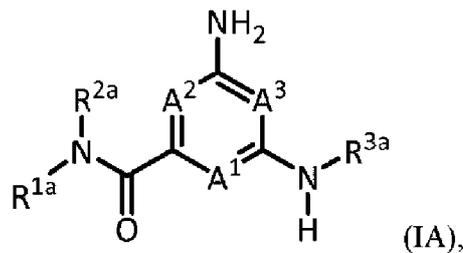
R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из -C_{1-4} алкила, -C_{3-10} циклоалкила, -C_{1-4} алкил- C_{3-10} циклоалкила, -C_{6-10} арила, -C_{1-4} алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила, -C_{1-4} алкил- $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила и -C_{1-4} алкил- $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN , -ORb^a , -SRb^a , $\text{-N(Rb}^a)_2$, -C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C_{6-10} арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, -C_{1-4} алкил, -C_{3-10} циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из -C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила, -C_{3-10} циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN , -ORb^a , -SRb^a , $\text{-N(Rb}^a)_2$, -C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN , -ORb^a , и $\text{-N(Rb}^a)_2$, необязательно замещенного -C_{6-10} арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})\text{-C}_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный -C_{6-10} арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

33. Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и обязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является обязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо обязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо обязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного -

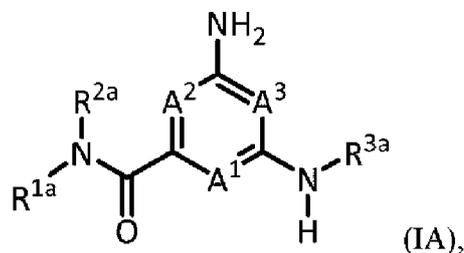
(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₄ алкил, -C₃₋₁₀ циклоалкил или -(5-10-членный)-C₂₋₉ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, и, где указанный -C₆₋₁₀ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

34. Способ по п. 33, где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Гоше.

35. Способ лечения или профилактики α-синуклеинопатии, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A¹, A² и A³, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R^{4a}), при условии, что по меньшей мере один из A¹, A² или A³ представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -C₁₋₄ алкила, -C₁₋₄ алкокси и -CN;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из -C₁₋₄ алкила, -C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₁₋₄ алкил-C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₆₋₁₀ арила, -C₁₋₄ алкил-C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₁₋₄ алкил-(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, -C₁₋₄ алкил-(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила и -C(=O)Ra^a, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно

замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

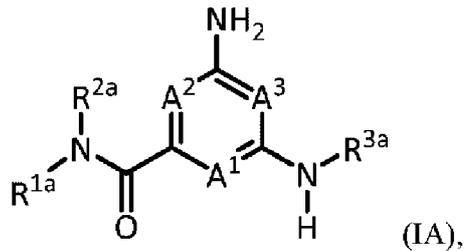
R^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$, и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и, где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом.

36. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения

формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3

атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$, и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба и нормального старения.

37. Способ по любому из п.п. 32-36, где вводимое соединение является соединением по любому из п.п.1-29, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

38. Способ по любому из п.п. 32-37, дополнительно включающий введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

39. Способ по п. 38, где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии.

40. Способ по п. 39, где фермент представляет собой β -глюкоцереброзидазу или ее аналог.

41. Способ по п. 39, где фермент представляет собой имиглуоцеразу.

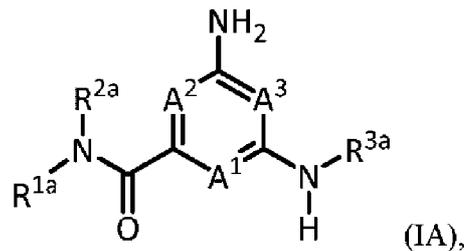
42. Способ по п. 38, где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона.

43. Способ по п. 42, где низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом.

44. Способ по п.п. 42 или 43, где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

45. Способ по п. 44, где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксиноджиримицина (NN-DNJ), амброксола и миглустата.

46. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

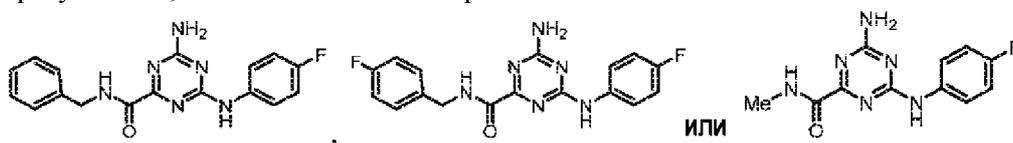
R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

R^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

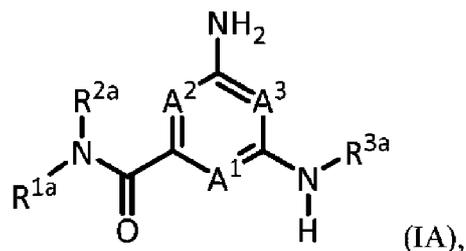
каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10-членный)-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10-членного)-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10-членного)-C_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для применения в качестве лекарственного средства,
при условии, что соединение не представляет собой



47. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

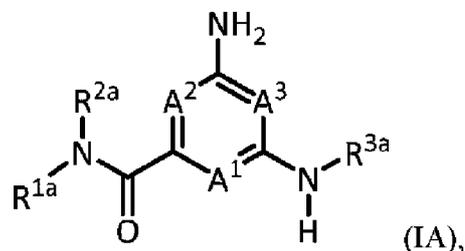
Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-ORb^a$ и $-N(Rb^a)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

48. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

R^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

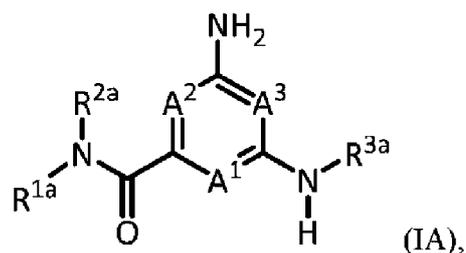
каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

49. Соединение для применения по п. 48, где указанное применение предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

50. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CN и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

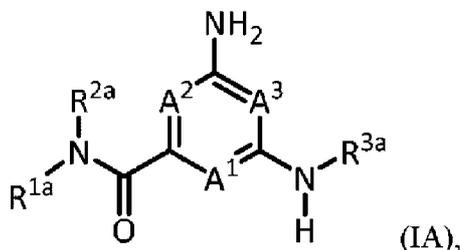
каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или

гетероциклическая группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, $-CN$, $-OR^{b^a}$, $-SR^{b^a}$, $-N(R^{b^a})_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{b^a}$ и $-N(R^{b^a})_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и, где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

51. Соединение формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклические и алкилгетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксильной, $-CN$, $-OR^{b^a}$, $-SR^{b^a}$, $-N(R^{b^a})_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют

необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

R^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

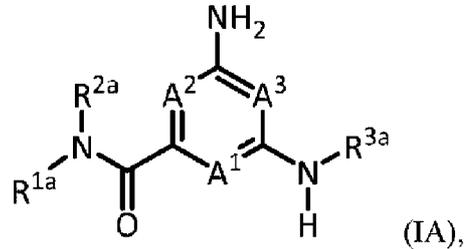
R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной

недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельда-Якоба и нормального старения.

52. Соединение для применения по любому из п.п.46-51, где указанное соединение является соединением по любому из п.п.1-29, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

53. Применение соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные,

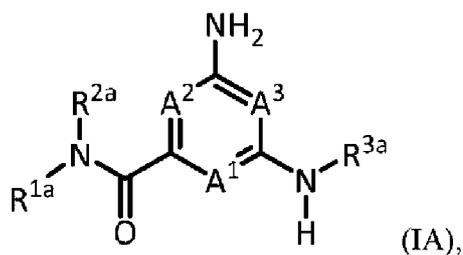
алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-\text{C}_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

54. Применение соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $\text{C}(\text{R}^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкокси и $-\text{CN}$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила и $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^a$, где указанные алкильные,

циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-\text{O}-(\text{C}_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-\text{C}_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-\text{C}_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила и $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-\text{C}_{1-4}$ алкил, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

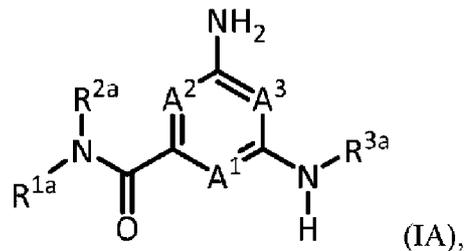
R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-\text{C}_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила, $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$, $-\text{SRb}^a$, $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, и

где указанный $-C_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для получения лекарственного средства для лечения или профилактики лизосомной болезни накопления.

55. Применение по п. 54, где полученное средство предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

56. Применение соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A^1 , A^2 и A^3 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4a})$, при условии, что по меньшей мере один из A^1 , A^2 или A^3 представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил- $(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{1-4}$

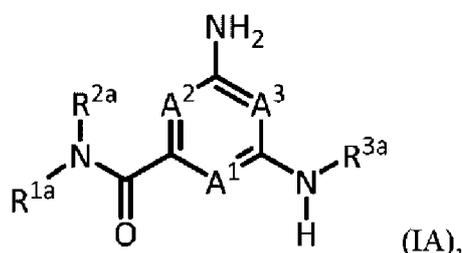
4 алкил-(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила и -C₁₋₄ алкил-(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, -C₁₋₄ алкил, -C₃₋₁₀ циклоалкил или -(5-10-членный)-C₂₋₉ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из -C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₃₋₁₀ циклоалкила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b, -SR^b, -N(R^b)₂, -C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, -CN, -OR^b и -N(R^b)₂, необязательно замещенного -C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила и -(5-10-членного)-C₂₋₉ гетероциклила, и где указанный -C₆₋₁₀ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для получения лекарственного средства для лечения или профилактики α-синуклеинопатии.

57. Применение соединения формулы (IA):



или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где

A¹, A² и A³, каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и C(R^{4a}), при условии, что по меньшей мере один из A¹, A² или A³ представляет собой N;

каждый R^{4a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -C₁₋₄ алкила, -C₁₋₄ алкокси и -CN;

R^{1a} выбран из группы, состоящей из -C₁₋₄ алкила, -C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₁₋₄ алкил-C₃₋₁₀ циклоалкила, -C₆₋₁₀ арила, -C₁₋₄ алкил-C₆₋₁₀ арила, -(5-10-членного)-C₁₋₉ гетероарила, -C₁₋

$_4$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C(=O)Ra^a$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и необязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила и C_{3-6} циклоалкила, где указанный $-C_{1-4}$ алкил является необязательно замещенным; или

R^{1a} и R^{2a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 5-10-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 дополнительных гетероатома, выбранных из группы, состоящей из N, S или O, и где указанное гетероциклическое кольцо необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

Ra^a выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый Rb^a независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или -(5-10-членный)- C_{2-9} гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{3a} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-ORb^a$, $-SRb^a$, $-N(Rb^a)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из

галогена, $-\text{CN}$, $-\text{ORb}^a$ и $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$, необязательно замещенного $-\text{C}_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-\text{C}_{2-9}$ гетероциклила, и где указанный $-\text{C}_{6-10}$ арил необязательно конденсирован с 5- или 6-членным гетероциклическим кольцом,

для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

58. Применение по любому из п.п. 53-57, где указанное соединение является соединением по любому из п.п. 1-29 или его фармацевтически приемлемой солью сольвата.

59. Фармацевтическая композиция по п. 30 или 31 для применения в качестве лекарственного средства.

60. Фармацевтическая композиция по п. 30 или 31 для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

61. Фармацевтическая композиция по п. 30 или 31 для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

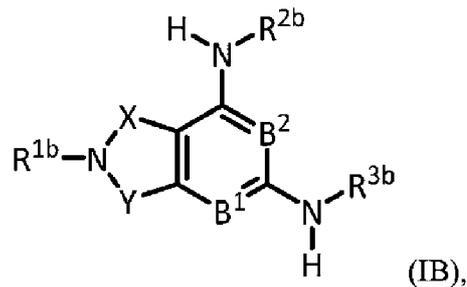
62. Фармацевтическая композиция по п. 61, где указанное применение предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

63. Фармацевтическая композиция по п. 30 или 31 для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

64. Фармацевтическая композиция по п. 30 или 31 для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности,

спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

65. Соединение формулы (IB):



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

B^1 и B^2 , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из N, CH и $C(R^{4b})$, при условии, что по меньшей мере один из B^1 или B^2 представляет собой N;

каждый R^{4b} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-4}$ алкокси и $-CN$;

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$;

R^{1b} выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C(=O)Ra^b$, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и обязательно замещенного $-O-(C_{6-10}$ арил); и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил, гетероциклил и алкилгетероциклил обязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом; и

Ra^b выбран из группы, состоящей из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{3-10}$ циклоалкила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{3-10} циклоалкила, $-C_{6-10}$ арила, $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арила, -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила, -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила и $-C_{1-4}$ алкил-(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила, где указанные алкильные, циклоалкильные, алкилциклоалкильные, арильные, алкиларильные, гетероарильные, алкилгетероарильные, гетероциклильные и алкилгетероциклильные группы обязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, обязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, обязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, обязательно замещенного -(5-10-членного)- C_{1-9} гетероарила и -(5-10-членного)- C_{2-9} гетероциклила; и где указанный циклоалкил, алкилциклоалкил, арил, алкиларил, гетероарил, алкилгетероарил,

гетероциклил и алкилгетероциклил необязательно конденсирован с другим (вторым) кольцом;

каждый R^b независимо представляет собой водород, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_{2-9}$ гетероциклил, где указанная алкильная, циклоалкильная или гетероциклильная группа необязательно замещена 1, 2 или 3 атомами фтора; и

R^{2b} и R^{3b} , каждый, независимо выбран из группы, состоящей из водорода, $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

66. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^1 и B^2 представляют собой N.

67. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^1 представляет собой N и B^2 выбран из группы, состоящей из CN и $C(R^{4b})$.

68. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где B^2 представляет собой N и B^1 выбран из группы, состоящей из CN и $C(R^{4b})$.

69. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

70. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} выбран из группы, состоящей из $-C_{6-10}$ арила, $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила, $-C_{3-10}$ циклоалкила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где указанные арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

71. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или незамещенный $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

72. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой незамещенный $-C_{6-10}$ арил или $-C_{6-10}$ арил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

73. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

74. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой незамещенный $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил или $-(5-10\text{-членный})-C_{6-9}$ гетероарил, замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-S(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-NH(C_{1-4}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-O(C_{1-4})$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$ и $-NH(C_{1-4}$ алкил).

75. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{3b} представляет собой $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_2$ гетероцикл, где указанные циклоалкильные или гетероциклические группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-N(R^b)_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^b$ и $-N(R^b)_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероцикла.

76. Соединение по любому из п.п. 65-68 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил и R^{2b} представляет собой $-C_{3-10}$ циклоалкил или $-(5-10\text{-членный})-C_2$ гетероциклил, где указанные циклоалкильные или гетероциклильные группы необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-OR^{b^b}$, $-SR^{b^b}$, $-N(R^{b^b})_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, $-CN$, $-OR^{b^b}$ и $-N(R^{b^b})_2$, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила.

77. Соединение по любому из п.п. 65-69, 71, 73 или 75 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{2b} представляет собой водород.

78. Соединение по любому из п.п. 65-68, 70, 72, 74 или 76 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{3b} представляет собой водород.

79. Соединение по любому из п.п. 65-78 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой $-C_{6-10}$ арил или $-C_{1-4}$ алкил- C_{6-10} арил, где указанный арил или алкиларил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, каждая из которых независимо выбрана из группы, состоящей из галогена, гидроксид, $-CN$, $-OR^{b^b}$, $-SR^{b^b}$, $-N(R^{b^b})_2$, $-C_{1-4}$ алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 атомами галогена, необязательно замещенного $-C_{6-10}$ арила, необязательно замещенного $-(5-10\text{-членного})-C_{1-9}$ гетероарила и $-(5-10\text{-членного})-C_{2-9}$ гетероциклила, где R^{b^a} имеет значение, как определено в п. 65.

80. Соединение по любому из п.п. 65-79 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой незамещенный фенил.

81. Соединение по любому из п.п. 65-79 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{1b} представляет собой незамещенный бензил или незамещенный фенетил.

82. Соединение по любому из п.п. 65-81 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R^{b^b} представляет собой водород или $-C_{1-4}$ алкил.

83. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X отсутствует, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

84. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой C_{1-4} алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

85. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $C(=O)$, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2} алкилен- $C(=O)$.

86. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой $C(=O)-C_{1-2}$ алкилен, и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C_{1-4} алкилена, $C(=O)$, $C(=O)-C_{1-2}$ алкилена и C_{1-2}

алкилен-C(=O).

87. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой C₁₋₂ алкилен-C(=O), и Y выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

88. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой связь (т.е. отсутствует), и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

89. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C₁₋₄ алкилен, и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

90. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C(=O) и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

91. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C(=O)-C₁₋₂ алкилен, и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

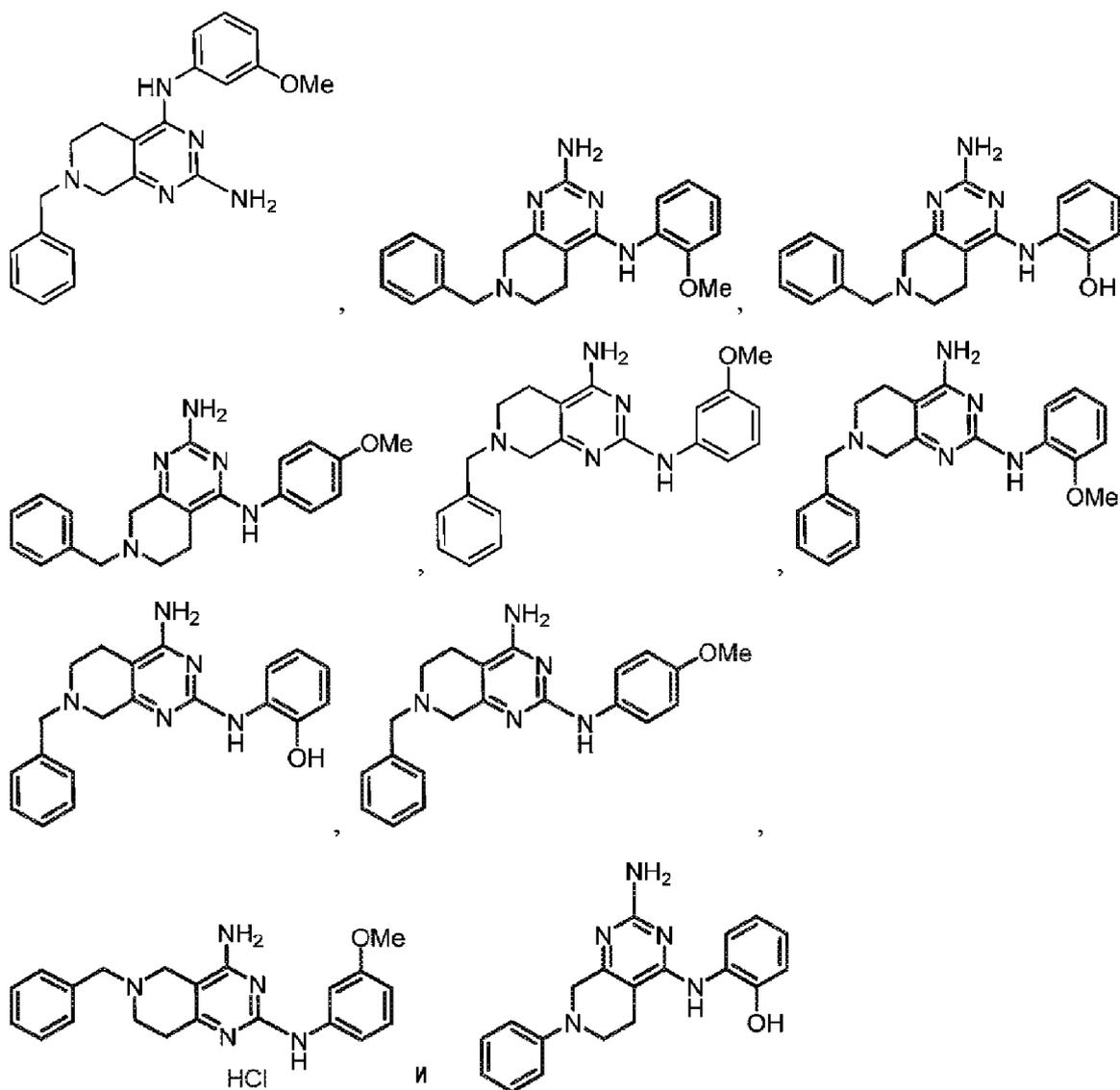
92. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой C₁₋₂ алкилен-C(=O), и X выбран из группы, состоящей из связи (т.е. отсутствует), C₁₋₄ алкилена, C(=O), C(=O)-C₁₋₂ алкилена и C₁₋₂ алкилен-C(=O).

93. Соединение по любому из п.п. 65-82 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X и Y, каждый, независимо представляют собой C₁₋₄ алкилен.

94. Соединение по любому из п.п. 65-82 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой метиленовую группу, и Y представляет собой этиленовую группу.

95. Соединение по любому из п.п. 65-82 или 93 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой этиленовую группу, и Y представляет собой метиленовую группу.

96. Соединение по п. 65, которое выбрано из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

97. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

98. Способ лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

99. Способ лечения или профилактики лизосомной болезни накопления, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

100. Способ по п. 99, где лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Гоше.

101. Способ лечения или профилактики α -синуклеинопатии, включающий

введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п.65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

102. Способ лечения или профилактики заболевания или расстройства, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из п.п.65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

103. Способ по любому из п.п. 98-102, дополнительно включающий введение пациенту по меньшей мере одного другого терапевтического средства.

104. Способ по п. 103, где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество фермента для ферментозаместительной терапии.

105. Способ по п. 104, где фермент представляет собой β -глюкоцереброзидазу или ее аналог.

106. Способ по п. 104, где фермент представляет собой имиглуоцеразу.

107. Способ по п. 103, где терапевтическое средство представляет собой эффективное количество низкомолекулярного шаперона.

108. Способ по п. 107, где низкомолекулярный шаперон конкурентно связывается с ферментом.

109. Способ по п.п. 107 или 108, где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из иминоальдитолов, иминосахаров, аminosахаров, тиофенилгликозидов, ингибиторов гликозидазы, сульфатазы, гликозилтрансферазы, фосфатазы и пептидазы.

110. Способ по п. 109, где низкомолекулярный шаперон выбран из группы, состоящей из изофагомина, N-нонил-1-дезоксиноджиримицина (NN-DNJ), амброксола и миглустата.

111. Соединение по любому из п.п.65-96 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в качестве лекарственного средства.

112. Соединение по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

113. Соединение по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни

накопления.

114. Соединение для применения по п. 113, где указанное применение предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

115. Соединение по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

116. Соединение по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

117. Применение соединения по любому из п.п.65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения или профилактики состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы у пациента.

118. Применение соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения или профилактики лизосомной болезни накопления.

119. Применение по п. 118, где полученное средство предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

120. Применение соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения или профилактики α -синуклеинопатии.

121. Применение соединения по любому из п.п. 65-96 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с

паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.

122. Фармацевтическая композиция по п. 97 для применения в качестве лекарственного средства.

123. Фармацевтическая композиция по п. 97 для применения в лечении или профилактике состояния, связанного с изменением активности β -глюкоцереброзидазы, у пациента.

124. Фармацевтическая композиция по п. 97 для применения в лечении или профилактике лизосомной болезни накопления.

125. Фармацевтическая композиция по п. 124, где указанное применение предназначено для лечения или профилактики болезни Гоше.

126. Фармацевтическая композиция по п. 97 для применения в лечении или профилактике α -синуклеинопатии.

127. Фармацевтическая композиция по п. 97 для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, где указанное заболевание или расстройство выбрано из группы, состоящей из: болезни Гоше, болезни Паркинсона, деменции с тельцами Леви, болезни диффузных телец Леви, множественной системной атрофии (MSA), эпилепсии, биполярного расстройства, шизофрении, тревожного расстройства, большой депрессии, поликистоза почек, диабета 2 типа, открытоугольной глаукомы, рассеянного склероза (РС), множественной миеломы, болезни Альцгеймера, бокового амиофического склероза (БАС), кортикобазальной дегенерации, лобно-височной деменции, GBA1-болезни Паркинсона, нейронопатической болезни Гоше, нейроаксональной дистрофии, нейродегенеративных заболеваний с паркинсонизмом, прогрессирующего надъядерного паралича, чистой вегетативной недостаточности, спорадической болезни Крейтцфельдта-Якоба и нормального старения.