

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292024 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.11.28(22) Дата подачи заявки
2021.02.05

(51) Int. Cl. *C07D 471/04* (2006.01)
C07F 9/53 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ ГПП-1

(31) PCT/CN2020/074537;
PCT/CN2020/109304

(32) 2020.02.07; 2020.08.14

(33) CN

(86) PCT/CN2021/075488

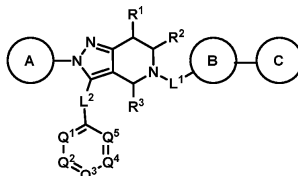
(87) WO 2021/155841 2021.08.12

(71) Заявитель:
ГАШЕРБРУМ БИО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Мэн Цинхуа, Линь Сичэнь, Чжан
Хайчжэнь, Син Вэйцян, Лэй Хуэй
(CN), Дженнингс Эндрю (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Изобретение относится к агонистам ГПП-1 формулы (I)



включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, и к содержащим их фармацевтическим композициям.

A1

202292024

202292024

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АГОНИСТЫ ГПП-1

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании международной заявки на патент РСТ/CN2020/109304, поданной 14 августа 2020 года; и
5 международной заявки на патент РСТ/CN2020/074537, поданной 7 февраля 2020 года, содержание каждой из которых включено в настоящий документ во всей полноте посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к агонистам ГПП-1, фармацевтическим
10 композициям и способам их применения.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Метаболические гормоны инкретины, включая глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), важны для регуляции гомеостаза глюкозы. Было показано, что лекарственные препараты, нацеленные на указанное семейство кишечных пептидов, такие как агонисты ГПП-1, подавляют выработку глюкагона, снижают моторику желудка и усиливают чувство сытости.
15

Сахарный диабет относится к группе нарушений обмена веществ, характеризующихся устойчивой гипергликемией. Наиболее распространенная форма, сахарный диабет 2 типа (СД2), представляет собой приобретенное состояние, которое составляет более 90% случаев диабета. Как правило, он возникает у взрослых с ожирением или другими состояниями, связанными с сидячим образом жизни, проявляясь сначала в форме инсулинорезистентности. Несмотря на то, что изменение образа жизни может быть полезным при борьбе с указанным нарушением, пациентам с СД2 может потребоваться прием противодиабетических препаратов, включая ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ингибиторы SGLT2 и сульфонилмочевины, помимо прочего.
20
25

У здоровых индивидуумов инкретиновые гормоны, глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1), обеспечивают тандемную модуляцию секреторного ответа инсулина на употребление глюкозы. Несмотря на то, что указанный эффект инкретина
 5 значительно ослаблен (если вообще присутствует) в случае СД2, ГПП-1 сохраняет инсулиноотропные свойства даже при эффективном прекращении эндокринного ответа поджелудочной железы на ГИП. Таким образом, миметики инкретина и другие способы терапии на основе ГПП-1 могут помогать в стимуляции выработки инсулина у пациентов с СД2.

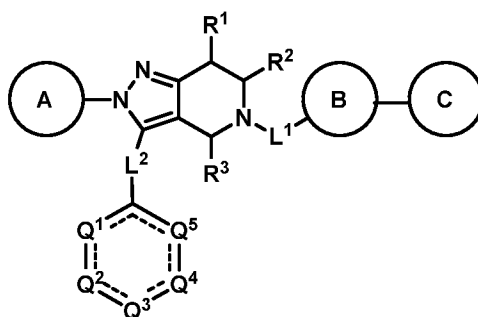
10

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

В настоящей заявке описаны гетероциклические агонисты ГПП-1, а также фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе. Также предложены способы лечения заболеваний, нарушений и состояний, связанных с ГПП-1.

15

Соответственно, в настоящем документе предложены соединения формулы (I):



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где:

20

Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ определены ниже согласно пунктам (AA) или (BB):

(AA)

Q^1 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^{QB} ;

- 5 каждый $\equiv$ представляет собой простую или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1 - Q^5 , является ароматическим;

(BB)

Q^1 представляет собой связь;

- 10 Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 представляет собой CR^{QB} ;

 каждый $\equiv$ представляет собой простую или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1 - Q^5 , является ароматическим;

- 15 R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и галогена; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и галогена; и C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C_{1-3} алкилами; или
- 20

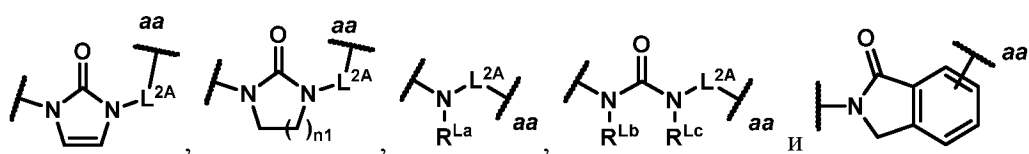
- R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S
- 25

и N, причем кольцо обязательно замещено 1-3 независимо выбранными C₁₋₆ алкилами;

каждый R^{QA} независимо выбран из группы, состоящей из: (a) галогена; (b) циано; (c) OH; (d) -NR^cR^d; (e) C(=O)NR^cR^d; (f) S(=O)₀₋₂R^e; (g) C₁₋₆ алкила, 5
необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f; (h) C₁₋₆ алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидроксигруппы, галогена и C₁₋₆ алкокси; (i) 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, 10
каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C(=O)(C₁₋₆ алкила); (j) C₆₋₁₀ арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C(=O)(C₁₋₆ алкилами); и (k) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^g;

или пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, 15
при этом 0-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h;

L² выбран из группы, состоящей из:



20 при этом aa представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему Q¹-Q⁵;

n1 представляет собой целое число от 1 до 3;

L^{2A} представляет собой связь или C₁₋₁₀ алкилен;

R^{La} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C(=O)(C₁₋₆ алкила);

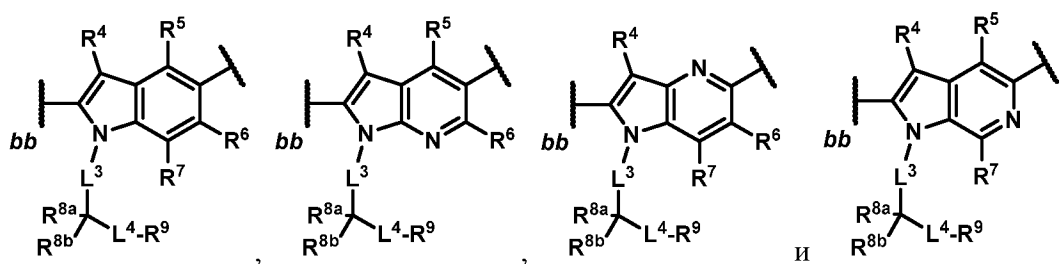
каждый из R^{Lb} и R^{Lc} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила;

кольцо A представляет собой C_{6-10} арил, C_{5-7} циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно
5 замещен 1-5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси;

каждый R^1 , R^2 и R^3 независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и C_{1-6} алкокси;

10 L^1 выбран из группы, состоящей из: $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CH(C_{1-6} \text{ алкила})-$ и $-S(=O)_2$;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



при этом bb представляет собой место присоединения к L^1 ;

15 R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из: H, галогена и C_{1-6} алкила;

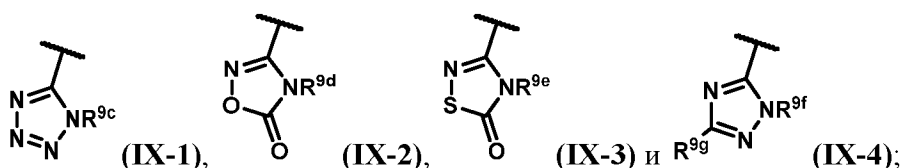
L^3 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен;

L^4 представляет собой связь или C_{1-5} алкилен;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из: H и C_{1-6} алкила,
20 необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена и C_{3-15} циклоалкила; или

R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-15} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-6 независимо выбранными R^f ;

- 5 R^9 выбран из группы, состоящей из: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6}$ алкила), $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) и (IX-4):



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

- 10 R^{9b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкил) или циано;

каждый R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} и R^{9g} независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными атомами галогенов и C_{1-6} алкокси; и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила);

- 15 кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-12-членного гетероциклила; C_{3-15} циклоалкила; и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{Ca} ;

каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и NR^cR^d ;

- 20 или пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-8 атомов в кольце;

каждый R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из: H, C_{1-6} алкила, $C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $C(=O)(C_{3-6}$ циклоалкила), $C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$

алкила) и $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ циклоалкила), при этом каждый C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $C(=O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $C(=O)O(C_{1-6}$ алкил), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкил) и $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ циклоалкил) необязательно замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: -ОН, галогена и C_{1-6} алкокси;

5 R^e представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, NR^cR^d , C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и 3-12-членного гетероцикла, который необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероцикла;

10 каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, NR^cR^d и 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)C_{1-6}$ алкила; и

каждый R^h независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -ОН, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкила), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

15

В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

20 В настоящем документе также предложены способы лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, нуждающегося в этом, включающие введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции.

25 В настоящем документе также предложены способы лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, включающие введение пациенту, у которого выявлен или диагностирован сахарный диабет 2 типа, терапевтически эффективного количества

соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции.

В настоящем документе также предложены способы лечения сахарного диабета у пациента, включающие определение того, что пациент страдает от сахарного диабета 2 типа; и введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации стадия определения того, что пациент страдает от сахарного диабета 2 типа, включает проведение исследования для определения уровня анализируемого вещества в образце, полученном у пациента, при этом анализируемое вещество выбрано из группы, состоящей из гемоглобина A1c (HbA1c), глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 6,5% или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме натощак составляет примерно 126 мг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет примерно 200 мг/дл или более.

В некоторых вариантах реализации способы дополнительно включают получение образца у пациента. В некоторых вариантах реализации образец представляет собой образец физиологической жидкости. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет от примерно 40 до примерно 70 лет, и он страдает от избыточного веса или ожирения. В некоторых вариантах реализации индекс массы тела (ИМТ) пациента составляет примерно 22 кг/м^2 или более. В некоторых вариантах реализации ИМТ пациента составляет примерно 30 кг/м^2 или более.

В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа включают снижение уровня глюкозы в плазме натощак. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме натощак снижают примерно до 100 мг/дл или менее.

В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа включают снижение уровня HbA1c. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c снижают примерно до 5,7% или менее.

5 В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа включают снижение уровня глюкагона.

В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа включают повышение уровня инсулина.

10 В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа включают снижение ИМТ. В некоторых вариантах реализации ИМТ снижают примерно до 25 кг/м² или менее.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или содержащую его фармацевтическую композицию, вводят перорально.

15 В некоторых вариантах реализации способы лечения сахарного диабета 2 типа дополнительно включают проведение у пациента дополнительной терапии или введение дополнительного терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации дополнительный способ терапии или терапевтический агент выбран из группы, состоящей из противодиабетического агента, агента против ожирения, агониста рецептора ГПП-1, агента для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), электростимуляции желудка, мониторинга диеты, физической активности
20 или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации противодиабетический агент выбран из группы, состоящей из бигуанида, сульфонилмочевины, глитазара, тиазолидиндиона, ингибитора дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), меглитинида, ингибитора натрий-глюкозного
25 котранспортера 2 (SGLT2), глитазона, агониста GRP40, глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП), инсулина или аналога инсулина, ингибитора альфа-глюкозидазы, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 1 (SGLT1) или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации бигуанид представляет

собой метформин. В некоторых вариантах реализации агент против ожирения выбран из группы, состоящей из агониста рецептора нейропептида Y 2 типа (NPYR2), антагониста NPYR1 или NPYR5, пропептида островковых клеток человека (HIP, human proislet peptide), антагониста каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R), ингибитора липазы, агониста рецептора меланокортина 4, агониста фарнезоидного рецептора X (FXR), фентермина, зонисамида, ингибитора обратного захвата норэпинефрина/дофамина, аналога GDF-15, антагониста опиоидного рецептора, агониста холецистокинина, серотонинергического агента, ингибитора метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), диэтилпропиона, фендиметразина, бензфетамина, модулятора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатора АМФ-активированной протеинкиназы (AMPK) или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агонист рецептора ГПП-1 выбран из группы, состоящей из лираглутида, эксенатида, дулаглутида, албиглутида, таспоглутида, ликсисенатида, семаглутида или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации агент для лечения НАСГ выбран из группы, состоящей из агониста FXR, PF-05221304, синтетического конъюгата жирных кислот и желчных кислот, моноклонального антитела к гомологу 2 лизилоксидазы (LOXL2), ингибитора каспазы, ингибитора MAPK5, ингибитора галектина 3, агониста фактора роста фибробластов 21 (FGF21), аналога ниацина, антагониста рецептора лейкотриена D4 (LTD4), ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), ингибитора кетогексокиназы (КНК), ингибитора транспортера желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), ингибитора киназы 1, регулирующей апоптотический сигнал, (ASK1) или любых их комбинаций. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или содержащую его фармацевтическую композицию, и дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок последовательно в любом порядке.

В настоящем документе также предложены способы модуляции уровня инсулина у пациента, нуждающегося в указанной модуляции, включающие введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации модуляция приводит к повышению уровня инсулина.

5 В настоящем документе также предложены способы модуляции уровня глюкозы у пациента, нуждающегося в указанной модуляции, включающие введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации модуляция приводит к снижению уровня глюкозы.

10 В настоящем документе также предложены способы лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с ГПП-1, включающие введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или содержащей его фармацевтической композиции. В некоторых вариантах реализации заболевание,
15 нарушение или состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, юношеского сахарного диабета 2 типа, идиопатического сахарного диабета 1 типа (тип 1b), атипичного диабета молодых (YOAD), юношеского диабета взрослого типа (MODY), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), ожирения, увеличения массы тела при применении
20 других агентов, подагры, чрезмерной тяги к сахару, гипертриглицеридемии, дислипидемии, сахарного диабета, связанного с нарушением питания, гестационного диабета, заболевания почек, дисфункции адипоцитов, апноэ во сне, отложения висцерального жира, расстройств пищевого поведения, сердечно-сосудистого заболевания, застойной сердечной недостаточности, инфаркта
25 миокарда, гипертрофии левого желудочка, заболевания периферических артерий, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, травматического повреждения мозга, заболевания периферических сосудов, дисфункции эндотелия, нарушения эластичности сосудов, рестеноза сосудов,
30 тромбоза, гипертензии, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики,

перемежающейся хромоты, гипергликемии, постпрандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперинсулинемии, нарушения метаболизма глюкозы, инсулинорезистентности, печеночной инсулинорезистентности, злоупотребления алкоголем, хронической почечной недостаточности, 5 метаболического синдрома, синдрома Х, отказа от курения, предменструального синдрома, стенокардии, диабетической нефропатии, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, гломерулосклероза, артрита, остеопороза, лечения зависимости, кокаиновой зависимости, биполярного расстройства/большого 10 депрессивного расстройства, нарушений кожи и соединительной ткани, изъязвления стоп, псориаза, первичной полидипсии, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, колита, синдрома раздраженного кишечника, болезни Крона, синдрома короткой кишки, болезни Паркинсона, 15 болезни Альцгеймера, нарушения когнитивной деятельности, шизофрении, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации заболевание, нарушение или состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета 2 типа, юношеского сахарного диабета 2 типа, ожирения, увеличения массы тела при применении других агентов, подагры, 20 чрезмерной тяги к сахару, гипертриглицеридемии, дислипидемии, гестационного диабета, заболевания почек, дисфункции адипоцитов, апноэ во сне, отложения висцерального жира, нарушений пищевого поведения, сердечно-сосудистого заболевания, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, заболевания периферических артерий, инсульта, 25 геморрагического инсульта, ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, гипергликемии, постпрандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперинсулинемии, нарушения метаболизма глюкозы, инсулинорезистентности, печеночной инсулинорезистентности, злоупотребления алкоголем, хронической почечной 30 недостаточности, метаболического синдрома, синдрома Х, отказа от курения, предменструального синдрома, стенокардии, диабетической нефропатии,

5 нарушения толерантности к глюкозе, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, биполярного расстройства/большого депрессивного расстройства, нарушений кожи и соединительной ткани, изъязвления стоп, псориаза, первичной полидипсии, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой
10 болезни печени (НАЖБП), синдрома короткой кишки, болезни Паркинсона, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации заболевание, нарушение или состояние включает, но не ограничивается указанными, сахарный диабет 2 типа, юношеский сахарный диабет 2 типа, ожирение, увеличение массы тела при применении других агентов, подагру, чрезмерную тягу к сахару, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гестационный
15 диабет, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, инсульт, транзиторные ишемические атаки, гипергликемию, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, хроническую
20 почечную недостаточность, синдром X, стенокардию, диабетическую нефропатию, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, нарушения кожи и соединительной ткани, изъязвление стоп или любую их комбинацию.

20 Содержание всех публикаций, патентов и патентных заявок, упомянутых в настоящем описании, включено в настоящий документ посредством ссылок в той же степени, как и в случае, если бы было конкретным образом по отдельности указано, что каждая(-ый) отдельная(-ый) публикация, патент или патентная заявка
25 включена(-ен) посредством ссылки. Если публикации и патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, противоречат изобретению, представленному в описании, то предполагается, что описанию отдается предпочтение и/или приоритет по сравнению с любым указанным противоречащим материалом.

Другие отличительные признаки и преимущества изобретения станут очевидными из последующего подробного описания и графических материалов, а также формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

5 В настоящем документе предложены гетероциклические агонисты ГПП-1 для применения для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и других состояний, при которых полезна активация активности ГПП-1.

Определения

10 Следует понимать, что если значения описаны в виде диапазонов, то в данное описание включено описание всех возможных поддиапазонов в пределах указанных диапазонов, а также конкретные числовые значения, которые включены в указанные диапазоны, независимо от того, указано(-н) конкретное числовое значение или конкретный поддиапазон в явном виде, или нет.

15 В настоящем документе термин «галоген-» или «галоген» обозначает -F (который иногда называют в настоящем документе «фтором» или «атомами фтора»), -Cl (который иногда называют в настоящем документе «хлором» или «атомами хлора»), -Br (который иногда называют в настоящем документе «бромом» или «атомами брома») и -I (который иногда называют в настоящем документе «йодом» или «атомами йода»).

20 В настоящем документе термин «алкил» относится к линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим указанное число атомов углерода. Например, «C₁₋₆ алкил» относится к насыщенным линейным или разветвленным одновалентным углеводородным радикалам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры алкилов включают
25 метил, этил, 1-пропил, изопропил, 1-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, 2-метил-2-пропил, пентил, неопентил и гексил.

В настоящем документе термин «алкилен» относится к двухвалентному алкилу, содержащему указанное число атомов углерода. Например, «C₁₋₃ алкилен» относится к двухвалентному алкилу, содержащему от одного до трех атомов углерода (например, к -CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂CH₂- или -CH₂CH₂CH₂-).

5 В настоящем документе термин «алкенил» относится к линейной или разветвленной мононенасыщенной углеводородной цепи, содержащей указанное число атомов углерода. Например, «C₂₋₆ алкенил» относится к линейной или разветвленной мононенасыщенной углеводородной цепи, содержащей от двух до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенилов включают этенил, пропенил, бутенил или пентенил.

10 В настоящем документе термин «алкинил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи с двойной ненасыщенностью, содержащей указанное число атомов углерода. Например, «C₂₋₆ алкинил» относится к линейной или разветвленной углеводородной цепи с двойной ненасыщенностью, содержащей от двух до шести атомов углерода. Неограничивающие примеры алкинилов включают этинил, пропирил, бутирил или пентинил.

20 В настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично насыщенному циклическому углеводороду, содержащему указанное число атомов углерода. Например, «C₃₋₆ циклоалкил» относится к насыщенному или частично насыщенному циклическому углеводороду, содержащему от трех до шести атомов углерода в кольце. Неограничивающие примеры циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил. Циклоалкил может включать несколько конденсированных и/или мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированных/мостиковых циклоалкилов

25 включают: бицикло[1.1.0]бутан, бицикло[2.1.0]пентан, бицикло[1.1.1]пентан, бицикло[3.1.0]гексан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[3.2.0]гептан, бицикло[4.1.0]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[4.2.0]октан, бицикло[3.2.1]октан, бицикло[2.2.2]октан и т.д. Циклоалкил также включает спироциклические кольца (например, спироциклический бицикл, в

котором два кольца соединены только через один атом). Неограничивающие примеры спироциклических циклоалкилов включают спиро[2.2]пентан, спиро[2.5]октан, спиро[3.5]нонан, спиро[3.5]нонан, спиро[3.5]нонан, спиро[4.4]нонан, спиро[2.6]нонан, спиро[4.5]декан, спиро[3.6]декан, 5 спиро[5.5]ундекан и т.д.

В настоящем документе термин «гетероциклил» относится к моно-, би-, три- или полициклической неароматической системе колец, содержащей указанное число атомов в кольце (например, к 3-8-членной моноциклической, 8-12-членной бициклической или 11-14-членной трициклической системе колец), содержащей 1-3 10 гетероатомов, если она является моноциклической, 1-6 гетероатомов, если она является бициклической, или 1-9 гетероатомов, если она является трициклической или полициклической, причем указанные гетероатомы выбраны из O, N или S (например, гетероциклил содержит атомы углерода и 1-3, 1-6 или 1-9 гетероатомов N, O или S, если он является моноциклическим, бициклическим или 15 трициклическим, соответственно), при этом 0, 1, 2 или 3 атома в каждом кольце могут быть замещены заместителем. Примеры гетероциклильных групп включают пиперазинил, пирролидинил, диоксанил, морфолинил, тетрагидрофуранил и т.д. Гетероциклил может включать несколько конденсированных и мостиковых колец. Неограничивающие примеры конденсированных/мостиковых гетероциклилов 20 включают: 2-азабицикло[1.1.0]бутан, 2-азабицикло[2.1.0]пентан, 2-азабицикло[1.1.1]пентан, 3-азабицикло[3.1.0]гексан, 5-азабицикло[2.1.1]гексан, 3-азабицикло[3.2.0]гептан, октагидроциклопента[с]пиррол, 3-азабицикло[4.1.0]гептан, 7-азабицикло[2.2.1]гептан, 6-азабицикло[3.1.1]гептан, 7-азабицикло[4.2.0]октан, 2-азабицикло[2.2.2]октан, 3-азабицикло[3.2.1]октан, 2-оксабицикло[1.1.0]бутан, 2-оксабицикло[2.1.0]пентан, 2-оксабицикло[1.1.1]пентан, 25 3-оксабицикло[3.1.0]гексан, 5-оксабицикло[2.1.1]гексан, 3-оксабицикло[3.2.0]гептан, 3-оксабицикло[4.1.0]гептан, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, 6-оксабицикло[3.1.1]гептан, 7-оксабицикло[4.2.0]октан, 2-оксабицикло[2.2.2]октан, 3-оксабицикло[3.2.1]октан и т.д. Гетероциклил также включает спироциклические 30 кольца (например, спироциклический бицикл, в котором два кольца соединены

только через один атом). Неограничивающие примеры спироциклических гетероциклических соединений включают 2-азаспиро[2.2]пентан, 4-азаспиро[2.5]октан, 1-азаспиро[3.5]нонан, 2-азаспиро[3.5]нонан, 7-азаспиро[3.5]нонан, 2-азаспиро[4.4]нонан, 6-азаспиро[2.6]нонан, 1,7-дiazаспиро[4.5]декан, 7-азаспиро[4.5]декан, 2,5-дiazаспиро[3.6]декан, 3-азаспиро[5.5]ундекан, 2-оксаспиро[2.2]пентан, 4-оксаспиро[2.5]октан, 1-оксаспиро[3.5]нонан, 2-оксаспиро[3.5]нонан, 7-оксаспиро[3.5]нонан, 2-оксаспиро[4.4]нонан, 6-оксаспиро[2.6]нонан, 1,7-диоксаспиро[4.5]декан, 2,5-диоксаспиро[3.6]декан, 1-оксаспиро[5.5]ундекан, 3-оксаспиро[5.5]ундекан, 3-окса-9-азаспиро[5.5]ундекан и т.д.

В настоящем документе термин «арил» относится к моно-, би-, три- или полициклической углеводородной группе, содержащей указанное число атомов углерода, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (например, в C₆ моноциклической, C₁₀ бициклической или C₁₄ трициклической системе колец). Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил и т.д.

В настоящем документе термин «гетероарил» относится к моно-, би-, три- или полициклической группе, содержащей указанное число атомов в кольце (например, 5-6 атомов в кольце; например, 5, 6, 9, 10 или 14 атомов в кольце); при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим (но не обязательно является кольцом, которое содержит гетероатом, например, тетрагидроизохинолинил, например, тетрагидрохинолинил), и по меньшей мере одно кольцо в системе содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S. Гетероарильные группы либо могут быть незамещенными, либо замещены одним или более заместителями. Примеры гетероариллов включают тиенил, пиридилил, фурил, оксазолил, оксадиазолил, пирролил, имидазолил, триазолил, тиодиазолил, пиазолил, изоксазолил, тиадиазолил, пиранил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тиазолил, бензотиенил, бензоксадиазолил, бензофуранил, бензимидазолил, бензотриазолил, циннолинил, индазолил, индолил, изохинолинил, изотиазолил,

нафтиридинил, пуринил, тиенопиридинил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, хиназолинил, хинолинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*b*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, пиразоло[4,3-*c*]пиридин, пиразоло[4,3-*b*]пиридинил, тетразолил, хроман, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин, бензо[*d*][1,3]диоксол, 2,3-дигидробензофуран, тетрагидрохинолин, 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]оксатин, изоиндолин и т.д.

В настоящем документе термин «галогеналкил» относится к алкильному радикалу, такому как определено в настоящем документе, в котором один или более атомов водорода заменены на один или более атомов галогена. Неограничивающие
10 примеры включают фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, хлорметил, дихлорметил, хлорэтил, трихлорэтил, бромметил и йодметил.

В настоящем документе термин «алкокси» относится к -О-алкильному радикалу, в котором радикал находится при атоме кислорода. Например, «C₁₋₆
15 алкокси» относится к -О-(C₁₋₆ алкильному) радикалу, в котором радикал находится при атоме кислорода. Примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси и трет-бутокси. Соответственно, в настоящем документе термин «галогеналкокси» относится к -О-галогеналкильному радикалу, в котором радикал находится при атоме кислорода.

20 В настоящем документе «» обозначает необязательную простую или двойную связь, если это допускается правилом валентности. В настоящем документе «» обозначает место присоединения к исходной молекуле.

В настоящем документе предполагается, что термин «соединение» включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных
25 структур. Предполагается, что соединения, обозначенные в настоящем документе при помощи названия или структуры в качестве одной конкретной таутомерной формы, включают и другие таутомерные формы, если конкретно не указано иное.

Термин «таутомер» в настоящем документе относится к соединениям, структуры которых заметно отличаются расположением атомов, но которые существуют в легко и быстро достижимом равновесии, и следует понимать, что соединения, предложенные в настоящем документе, могут быть изображены в виде
5 разных таутомеров, и если соединения имеют таутомерные формы, то предполагается, что все таутомерные формы включены в объем изобретения, и обозначение соединений при помощи конкретного названия не исключает какой-либо таутомер.

Предполагается, что термин «GLP-1R» или «рецептор ГПП-1» в настоящем
10 документе включает без ограничений нуклеиновые кислоты, полинуклеотиды, олигонуклеотиды, смысловые и антисмысловые полинуклеотидные цепи, комплементарные последовательности, пептиды, полипептиды, белки, гомологичные и/или ортологичные молекулы GLP-1R, изоформы, предшественники, мутанты, варианты, производные, сплайсированные варианты,
15 аллели, разные частицы и их активные фрагменты.

Предполагается, что термин «заболевание, связанное с ГПП-1» в настоящем документе включает без ограничений все заболевания, нарушения или состояния, при которых модуляция передачи сигнала рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) может изменять патологию и/или симптомы, и/или прогрессирование
20 заболевания, нарушения или состояния.

Термин «агонист ГПП-1» или «АР ГПП-1» относится к агонисту рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). АР ГПП-1 усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина; снижают повышенный до ненадлежащей степени уровень глюкагона как натощак, так и после приема пищи; и замедляют опорожнение
25 желудка. Karla et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes: Past, present, and future, *Indian J Endocrinol Metab.* март-апрель 2016 года; 20(2): 254–267. Было показано, что АР ГПП-1 лечат диабет 2 типа. Примеры АР ГПП-1 включают, но не ограничиваются указанными, албиглутид (ТАНЗЕУМ®), дулаглутид (LY2189265, ТРУЛИСИТИ®), эфпегленатид, эксенатид (БАЕТА®),

БИДУРЕОН®, эксендин-4), лираглутид (ВИКТОЗА®, NN2211), ликсисенатид (ЛИКСУМИЯ®), семаглутид (ОЗЕМПИК®), тирзепатид, ZP2929, NNC0113-0987, BRI-3016 и TT401. Также см., например, дополнительные агонисты рецептора ГПП-1, описанные в патентах США №10370426; 10308700; 10259823; 10208019; 9920106; 5 9839664; 8129343; 8536122; 7919598; 6414126; 6628343; и RE45313; и в международных публикациях WO 2019/239319; WO 2019/239371; WO 2020/103815; WO 2020/207474; WO 2020/34726; WO 2020/044266; WO 2020117987; и WO 2020263695.

Термин «фармацевтически приемлемый» в настоящем документе указывает на то, что соединение или его соль, или содержащая его композиция, химически и/или токсикологически совместимо(-а) с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с пациентом, которого лечат.

Предполагается, что термин «терапевтическое соединение» в настоящем документе включает без ограничений все соединения формулы (I) или их 15 фармацевтически приемлемые соли или сольваты (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) и все композиции (например, фармацевтические композиции), в которых соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его 20 фармацевтически приемлемая соль или сольват) является компонентом композиции.

Термин «способ введения» или «введение» относится к способу доставки дозировки соединения или фармацевтической композиции позвоночному или беспозвоночному, включая млекопитающее, птицу, рыбу или амфибию. Способ введения может варьироваться в зависимости от разных факторов, например, 25 компонентов фармацевтической композиции, участка заболевания и тяжести заболевания.

Термины «эффективное количество» или «эффективная дозировка», или «фармацевтически эффективное количество», или «терапевтически эффективное количество» в настоящем документе относятся к количеству вводимого химического

соединения (например, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата)), которое достаточно для облегчения в некоторой степени одного или более симптомов заболевания или состояния, которое лечат, и может включать излечение заболевания. «Излечение» означает, что симптомы активного заболевания устраняются. Результат включает снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания или любое другое желаемое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтических применений представляет собой количество композиции, содержащей соединение, такое как описано в настоящем документе, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. Соответствующее «эффективное» количество в любом отдельном случае определяют любым подходящим способом, таким как исследование с повышением дозы. В некоторых вариантах реализации «терапевтически эффективное количество» соединения, такого как предложено в настоящем документе, относится к количеству соединения, которое является эффективным в качестве монотерапии или комбинированной терапии.

Термин «вспомогательное вещество» или «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» обозначает фармацевтически приемлемый материал, композицию или наполнитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, носитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В некоторых вариантах реализации каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» с точки зрения совместимости с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для применения в контакте с тканью или органом человека и животного в отсутствие чрезмерной токсичности, раздражения, аллергического ответа, иммуногенности или других проблем или осложнений, и имеет при этом приемлемое отношение польза/риск. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21e изд.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6e изд.; Rowe et al., ред.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3e

изд.; Ash and Ash ред.; Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, 2e изд.; Gibson ред.; CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), такого как описано в настоящем документе, с другими химическими компонентами (в совокупности называемыми в настоящем документе «вспомогательными веществами»), такими как носители, стабилизаторы, разбавители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты и/или загустители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь указанными, ректальное, пероральное, внутривенное введение, введение в виде аэрозоля, парентеральное, офтальмологическое, внутрилегочное и местное введение.

Предполагается, что термины «лечить», «лечение» и «способ лечения» в контексте лечения заболевания, нарушения или состояния включают облегчение или устранение нарушения, заболевания или состояния или одного или более симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания, нарушения или состояния или одного или более их симптомов.

Термин «предотвращение» в настоящем документе представляет собой предотвращение, полное или частичное, появления, рецидива или распространения заболевания или состояния, такого как описано в настоящем документе, или его симптома.

Термины «субъект», «пациент» или «индивидуум» в настоящем документе используются взаимозаменяемо и относятся к любому животному, включая млекопитающих, таких как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых

вариантах реализации термин относится к субъекту, в частности, к субъекту-млекопитающему, для которого желательны или необходимы постановка диагноза, определение прогноза или терапия. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации субъект ощущал и/или испытывал по меньшей мере один симптом заболевания, нарушения или состояния, которое лечат и/или предотвращают.

Термины «режим лечения» и «режим введения» используются взаимозаменяемо и относятся к дозе и времени введения каждого терапевтического агента в комбинации согласно изобретению.

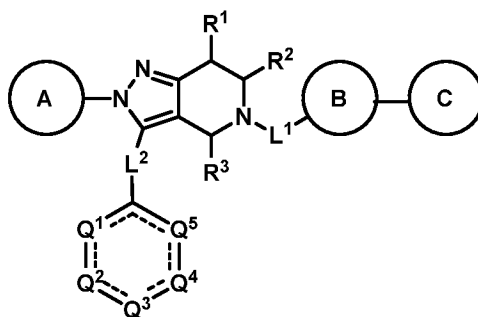
10 Термин «фармацевтическая комбинация» в настоящем документе относится к фармацевтическому лечению, обеспечиваемому в результате смешения или объединения более чем одного активного ингредиента и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации активных ингредиентов.

15 Термин «комбинированная терапия» в настоящем документе относится к режиму введения двух разных терапевтически активных агентов (т.е. компонентов или партнеров по комбинации), при этом терапевтически активные агенты вводят совместно или раздельно способом, предписанным лицом, осуществляющим медицинский уход, или в соответствии с рекомендациями регулирующего органа, как определено в настоящем документе.

20 Термин «модуляция» в настоящем документе относится к регулированию или корректировке (например, к увеличению или уменьшению) и может включать, например, агонизм, частичный агонизм или антагонизм.

Соединения

25 Согласно одному из аспектов в настоящем документе предложены соединения формулы (I):



Формула (I)

или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 определены ниже согласно пунктам **(AA)** или **(BB)**:

5

(AA)

Q^1 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} ;

Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^{QB} ;

10

каждый $==$ представляет собой простую связь или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1 - Q^5 , является ароматическим;

(BB)

Q^1 представляет собой связь;

15

Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 представляет собой CR^{QB} ;

каждый $==$ представляет собой простую или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1 - Q^5 , является ароматическим;

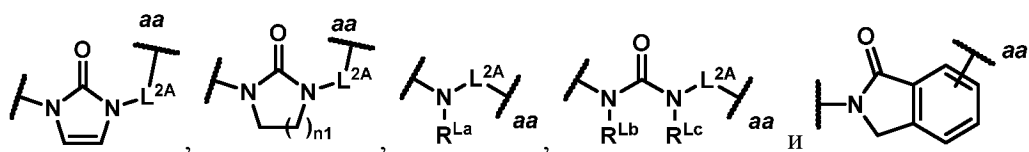
R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и галогена; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и галогена; и C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C_{1-3} алкилами; или

R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S и N, причем кольцо необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами;

каждый R^{QA} независимо выбран из группы, состоящей из: (a) галогена; (b) циано; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f ; (h) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и C_{1-6} алкокси; (i) 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила); (j) C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными $C(=O)(C_{1-6}$ алкилами); и (k) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^g ;

или пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h ;

L^2 выбран из группы, состоящей из:



при этом *aa* представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему Q¹-Q⁵;

*n*1 представляет собой целое число от 1 до 3;

5 L^{2A} представляет собой связь или C₁₋₁₀ алкилен;

R^{La} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C(=O)(C₁₋₆ алкила);

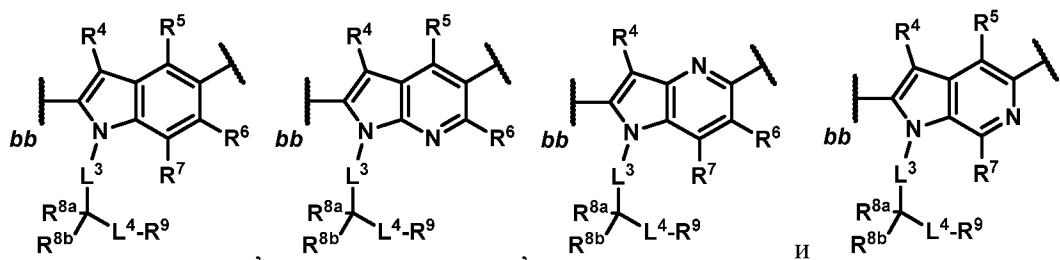
каждый из R^{Lb} и R^{Lc} независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила;

10 кольцо A представляет собой C₆₋₁₀ арил, C₅₋₇ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ алкокси;

каждый R¹, R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых
15 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и C₁₋₆ алкокси;

L¹ выбран из группы, состоящей из: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(C₁₋₆ алкила)- и -S(=O)₂;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



при этом bb представляет собой место присоединения к L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из: H, галогена и C_{1-6} алкила;

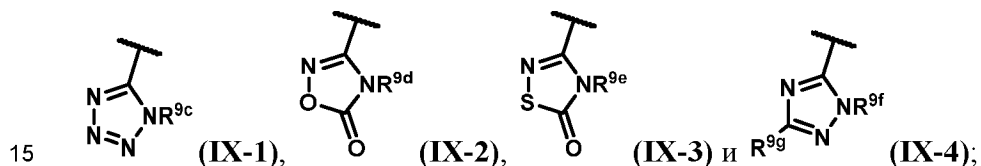
L^3 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен;

5 L^4 представляет собой связь или C_{1-5} алкилен;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из: H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена и C_{3-15} циклоалкила; или

10 R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-15} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-6 независимо выбранными R^f ;

R^9 выбран из группы, состоящей из: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6}$ алкила), $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) и (IX-4):



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

R^{9b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкил) или циано;

20 каждый R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} и R^{9g} независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными атомами галогенов и C_{1-6} алкокси; и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила);

кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-12-членного гетероциклила; C₃-15 циклоалкила; и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых обязательно замещен 1-3 R^{Ca};

каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси и NR^cR^d;

или пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-8 атомов в кольце;

каждый R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из: H, C₁₋₆ алкила, C(=O)(C₁₋₆ алкила), C(=O)(C₃₋₆ циклоалкила), C(=O)O(C₁₋₆ алкила), S(O)₁₋₂(C₁₋₆ алкила) и S(O)₁₋₂(C₃₋₆ циклоалкила), при этом каждый C₁₋₆ алкил, C(=O)(C₁₋₆ алкил), C(=O)(C₃₋₆ циклоалкил), C(=O) O(C₁₋₆ алкил), S(O)₁₋₂(C₁₋₆ алкил) и S(O)₁₋₂(C₃₋₆ циклоалкил) обязательно замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: -ОН, галогена и C₁₋₆ алкокси;

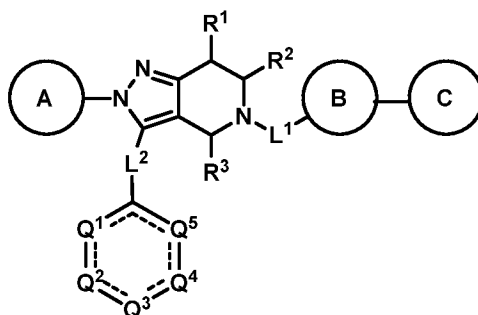
R^e представляет собой H, C₁₋₆ алкил или C₁₋₆ галогеналкил;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, NR^cR^d, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₆ галогеналкокси и 3-12-членного гетероциклила, который обязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, C₁₋₆ алкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из: C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкокси, NR^cR^d и 3-12-членного гетероциклила, обязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила и C(=O)C₁₋₆ алкила; и

каждый R^h независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -ОН, NH₂, NH(C₁₋₃ алкила), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₁₋₃ алкокси и C₁₋₃ галогеналкокси.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложены соединения формулы (I):



Формула (I)

5 или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, где:

Q¹, Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ определены ниже согласно пунктам (AA) или (BB):

(AA)

Q¹ и Q⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA};

10 Q², Q³ и Q⁴ независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH, CR^{QA} и CR^{QB}, при условии, что по меньшей мере один из Q², Q³ и Q⁴ представляет собой CR^{QB};

каждый $\equiv$ представляет собой простую связь или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q¹-Q⁵, является ароматическим;

(BB)

15 Q¹ представляет собой связь;

Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из O, S, N, NH, NR^c, CH, CR^{QA} и CR^{QB}, при условии, что по меньшей мере один из Q², Q³, Q⁴ и Q⁵ представляет собой CR^{QB};

каждый $\equiv$ представляет собой простую связь или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1-Q^5 , является ароматическим;

R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и галогена; и C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными C_{1-3} алкилами; или

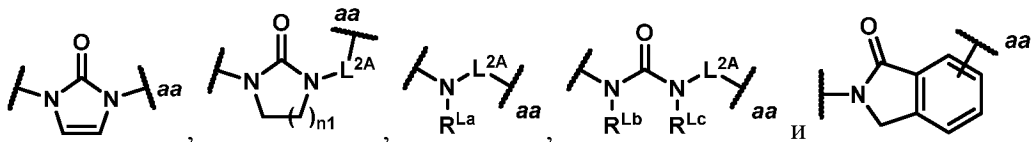
R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S и N, причем кольцо необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами;

каждый R^{QA} независимо выбран из группы, состоящей из: (a) галогена; (b) циано; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f ; (h) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и C_{1-6} алкокси; (i) 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила); (j) C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными $C(=O)(C_{1-6}$ алкилами); и (k) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^g ;

или пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых

независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо обязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h;

L² выбран из группы, состоящей из:



5 при этом *aa* представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему Q¹-Q⁵;

n₁ представляет собой целое число от 1 до 3;

L^{2A} представляет собой связь или C₁₋₁₀ алкилен;

R^{La} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C(=O)(C₁₋₆ алкила);

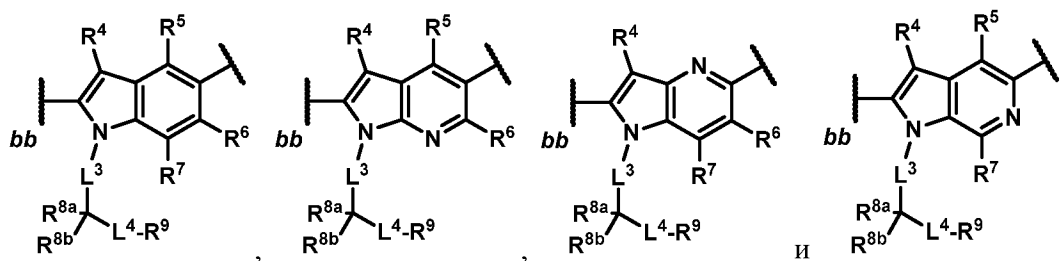
10 каждый из R^{Lb} и R^{Lc} независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила;

кольцо A представляет собой C₆₋₁₀ арил, C₅₋₇ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен 1-5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ алкокси;

каждый R¹, R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, который обязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН и C₁₋₆ алкокси;

20 L¹ выбран из группы, состоящей из: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(C₁₋₆ алкила)- и -S(=O)₂;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



при этом *bb* представляет собой место присоединения к L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из: H, галогена и C_{1-6} алкила;

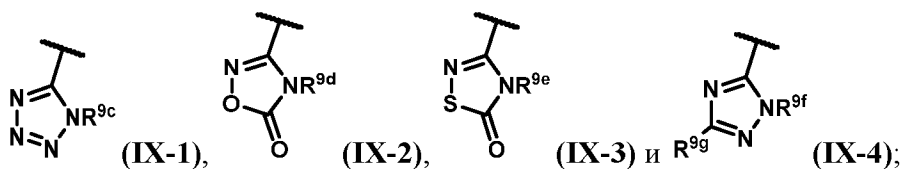
5 L^3 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен;

L^4 представляет собой связь или C_{1-5} алкилен;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из: H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена и C_{3-15} циклоалкила; или

10 R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-15} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-6 независимо выбранными R^f ;

R^9 выбран из группы, состоящей из: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6} \text{ алкила})$,
15 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) и (IX-4):



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

R^{9b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ алкил})$ или циано;

каждый R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} и R^{9g} независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными атомами галогенов и C_{1-6} алкокси; и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила);

кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-12-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{Ca} ;

каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и NR^cR^d ;

или пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-8 атомов в кольце;

каждый R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из: H, C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила), при этом каждый C_{1-6} алкил и $C(=O)(C_{1-6}$ алкил) необязательно замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: -OH, галогена и C_{1-6} алкокси;

R^e представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH, NR^cR^d , C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и 3-12-членного гетероциклила, который необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -OH, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, NR^cR^d и 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)C_{1-6}$ алкила; и

каждый R^h независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, -OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкила), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

Варианты реализации могут включать любые один или более отличительных признаков, описанных ниже и/или в формуле изобретения.

В некоторых вариантах реализации Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 определены согласно пункту (AA).

5 В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} . В определенных из указанных вариантов реализации Q^4 представляет собой N, CH или CR^{QA} .

В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QB} . В определенных из указанных вариантов реализации Q^3 представляет собой N, CH или
10 CR^{QA} .

В определенных вариантах реализации Q^1 представляет собой CH или CR^{QA} . В определенных вариантах реализации Q^1 представляет собой CH.

В определенных вариантах реализации Q^2 представляет собой CH или CR^{QA} . В определенных вариантах реализации Q^2 представляет собой CH.

15 В определенных вариантах реализации Q^5 представляет собой CH или CR^{QA} . В определенных вариантах реализации Q^5 представляет собой CH. В определенных других вариантах реализации Q^5 представляет собой CR^{QA} .

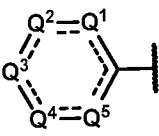
В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} . В
20 определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CH.

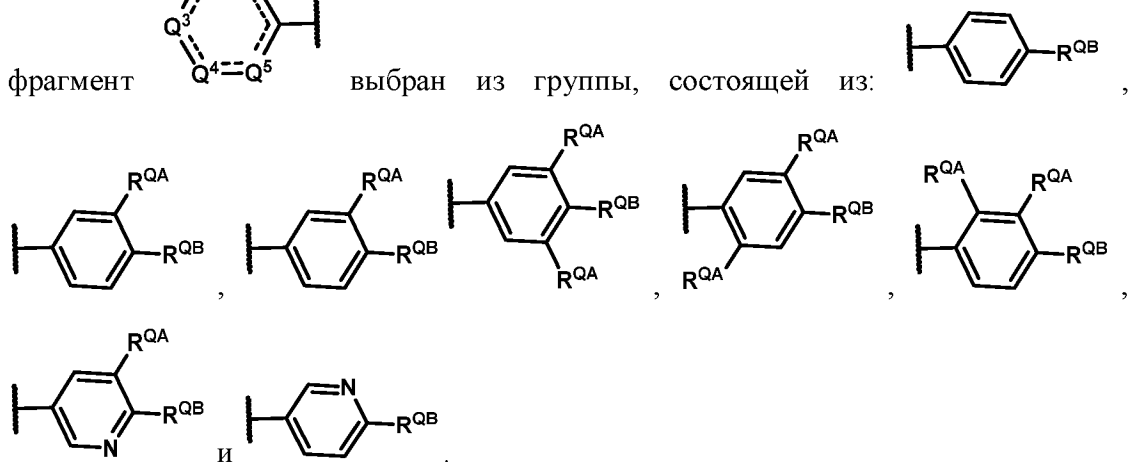
В определенных вариантах реализации (если Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA}) один из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5
25 представляет собой CH. В качестве неограничивающего примера приведенных выше

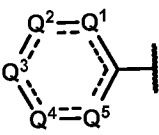
вариантов реализации Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^1 , Q^2 и Q^5 представляют собой CH .

В определенных вариантах реализации (если Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA}) два из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо выбраны из CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CH .

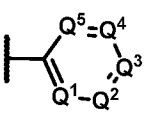
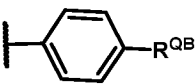
В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} ; один из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой N ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} . В определенных из указанных вариантов реализации Q^4 представляет собой N . В определенных из приведенных выше вариантов реализации Q^1 , Q^2 и Q^5 представляют собой CH .

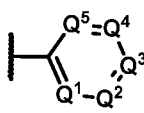
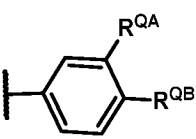
В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и фрагмент  выбран из группы, состоящей из:



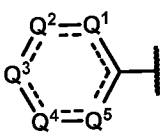
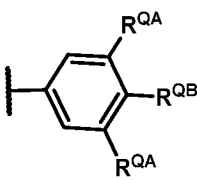
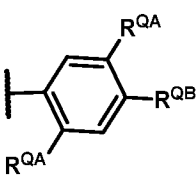
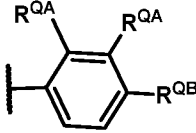
В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и фрагмент  выбран из группы, состоящей из:

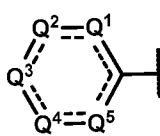
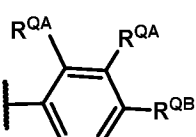


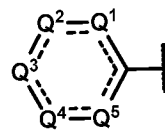
В качестве неограничивающего примера фрагмент  может представлять собой .

В качестве другого неограничивающего примера фрагмент  может представлять собой .

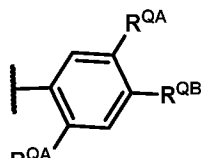
5 В определенных вариантах реализации Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и

фрагмент  выбран из группы, состоящей из: ,  и .

В качестве неограничивающего примера фрагмент  может представлять собой .



В качестве другого неограничивающего примера фрагмент



может представлять собой

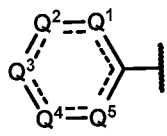
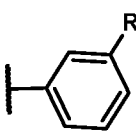
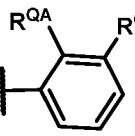
В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} . В
5 определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH .

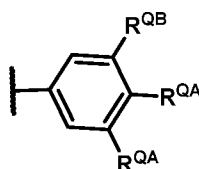
В определенных вариантах реализации (если Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA}) один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5
10 представляет собой CH . В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и Q^1 , Q^2 и Q^3 представляют собой CH .

В определенных вариантах реализации (если Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA}) два из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо выбраны из CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5
15 представляет собой CH . В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации Q^2 и Q^3 независимо выбраны из CR^{QA} ; и Q^1 и Q^5 представляют собой CH .

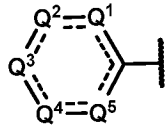
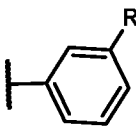
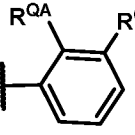
В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QB} ; один из
20 Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой N ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} .

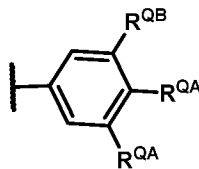
В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и

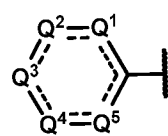
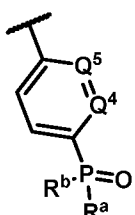
фрагмент  выбран из группы, состоящей из: , ,

и .

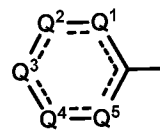
В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и

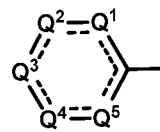
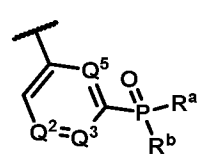
фрагмент  выбран из группы, состоящей из: , ,

и .

В определенных вариантах реализации фрагмент  представляет собой , при этом Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} .

В определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^4 и Q^5 представляет собой CH. В определенных других вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CH. В определенных других вариантах реализации Q^4 представляет собой N; и Q^5 представляет собой CR^{QA} или CH. В определенных вариантах реализации Q^5 представляет собой CH.



В определенных вариантах реализации фрагмент  представляет собой , при этом Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} . В определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH. В определенных других вариантах реализации Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из Q^2 и Q^3 представляет собой CH. В определенных других вариантах реализации Q^5 представляет собой CH; и Q^2 и Q^3 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} .

В некоторых вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В определенных вариантах реализации R^a и R^b являются одинаковыми.

В определенных из указанных вариантов реализации каждый R^a и R^b представляет собой метил (т.е. R^{QB} представляет собой $P(=O)Me_2$).

В определенных вариантах реализации каждый R^a и R^b представляет собой этил (т.е. R^{QB} представляет собой $P(=O)Et_2$).

В определенных вариантах реализации каждый R^a и R^b представляет собой пропил, такой как изопропил. Например, R^{QB} может представлять собой $P(=O)iPr_2$.

В определенных вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$; каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{1-6} алкил; и R^a и R^b являются

разными. В определенных из указанных вариантов реализации R^a представляет собой C_{1-3} алкил (например, метил или этил); и R^b представляет собой C_{4-6} алкил (например, бутил, такой как трет-бутил). Например, R^a может представлять собой метил; и R^b может представлять собой трет-бутил (т.е. R^{QB} может представлять собой $P(=O)(Me)(tBu)$). В определенных вариантах реализации R^a и R^b независимо
5 выбраны из C_{1-3} алкила при условии, что R^a и R^b являются разными.

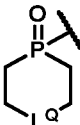
В некоторых вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{3-6} циклоалкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^a и R^b являются одинаковыми.
10 Например, R^a и R^b оба могут представлять собой циклопропил (т.е. R^{QB} может

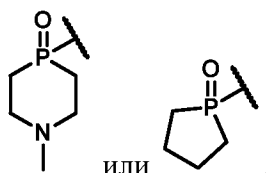


В некоторых вариантах реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, причем 0-2 атомов в кольце
15 (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S и N, при этом кольцо необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами.

В определенных из указанных вариантов реализации R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен
20 каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольце, причем 0-1 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из: O, S и N, при этом кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами.

В качестве неограничивающих примеров приведенных выше вариантов

реализации R^{QB} может представлять собой , при этом L^Q представляет собой связь, CH_2 , O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил). Например, R^{QB} может представлять собой



- 5 В некоторых вариантах реализации каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, OH и NR^cR^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: галогена, циано, OH и NR^cR^d .

В некоторых вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой галоген.

- 10 В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой -F.

В некоторых вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой -OH.

В некоторых вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой NR^cR^d .

- 15 В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой $NH(C_{1-3}$ алкил) (например, $NHMe$, $NHEt$ или $NHiPr$).

В определенных вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой NH_2 .

В определенных вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой $N(C_{1-3}$ алкил)₂ (например, NMe_2).

- 20 В определенных вариантах реализации один из R^{QA} выбран из группы, состоящей из $NHC(=O)(C_{1-6}$ алкила), $NHC(=O)(C_{3-6}$ циклоалкила), $NHC(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкила) и $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6}$ циклоалкила).

В определенных вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой $NHC(=O)(C_{1-3}$ алкил), $NHC(=O)(C_{3-6}$ циклоалкил) (например, $NHC(=O)(\text{циклопропил})$) или $NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкил) (например, $NHS(O)_2Me$).

В некоторых вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила). В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой морфолинил.

В некоторых вариантах реализации один из R^{QA} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидроксид, галогена и C_{1-6} алкокси. В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-6 (например, 1-3) независимо выбранными атомами галогенов. В качестве неограничивающих примеров приведенных выше вариантов реализации R^{QA} может представлять собой $-OMe$, $-OCF_3$ или $-OCHF_2$. Например, R^{QA} может представлять собой $-OMe$. Например, R^{QA} может представлять собой $-OCF_3$. В качестве другого неограничивающего примера R^{QA} может представлять собой $-OCHF_2$.

В некоторых вариантах реализации R^{QA} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный 1-6 независимо выбранными R^f . В определенных из указанных вариантов реализации R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил. В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации R^{QA} может представлять собой метил.

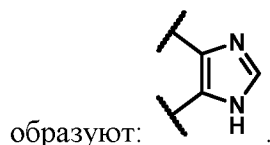
В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов. Например, R^{QA} может представлять собой CF_3 , CHF_2 или CH_2F (например, CF_3 или CHF_2).

В определенных из указанных вариантов реализации один из R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный NR^cR^d . Например, R^{QA} может представлять собой CH_2NHMe .

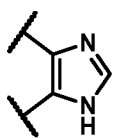
В определенных вариантах реализации каждый из оставшихся R^{QA} , если они присутствуют, представляет собой независимо выбранный галоген, такой как -F.

В некоторых вариантах реализации пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольце, при этом 1-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h .

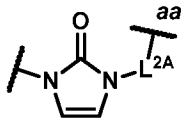
В определенных из указанных вариантов реализации пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них,

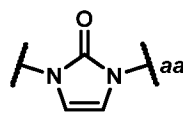


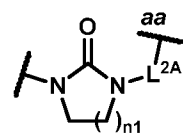
В определенных вариантах реализации пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют:

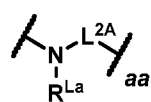
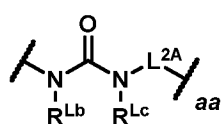


В некоторых вариантах реализации каждый из оставшихся R^{QA} , если они присутствуют, независимо представляет собой галоген, циано или C_{1-3} алкил.

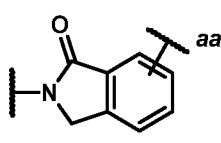
В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой . В определенных из указанных вариантов реализации L^{2A} представляет собой связь. В определенных других вариантах реализации L^{2A} представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой . В определенных из указанных вариантов реализации $n1$ равен 1. В определенных других вариантах реализации $n1$ равен 2 или 3. В определенных вариантах реализации L^{2A} представляет собой связь. В определенных других вариантах реализации L^{2A} представляет собой C_{1-2} алкилен.

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой  или . В определенных вариантах реализации L^{2A} представляет собой связь. В определенных других вариантах реализации L^{2A} представляет собой C_{1-2}

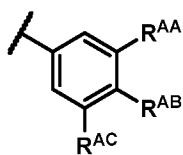
алкилен.

В некоторых вариантах реализации L^2 представляет собой .

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых обязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации кольцо А представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых обязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.

В определенных из приведенных выше вариантов реализации кольцо А представляет собой фенил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена (например, -F) и C₁₋₆ алкила (например, C₁₋₃ алкила). В качестве неограничивающего примера



, при этом R^{AA}, R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C₁₋₆ алкил. Например, R^{AA} и R^{AC} могут представлять собой независимо выбранный C₁₋₃ алкил (например, метил); и/или R^{AB} может представлять собой галоген (например, -F).

В определенных вариантах реализации кольцо А представляет собой пиридил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆ алкила. Например, кольцо А может представлять собой 4-пиридил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆ алкила. В качестве другого примера кольцо А может представлять собой 3-пиридил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆ алкила. В качестве еще одного примера кольцо А может представлять собой 2-пиридил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆ алкила.

В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации R² представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R² представляет собой C₁₋₆ алкил.

В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой H. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил, такой как метил).

В определенных вариантах реализации R^1 , R^2 и R^3 представляют собой H. В определенных других вариантах реализации R^1 и R^2 представляют собой H; и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^3 представляет собой метил.

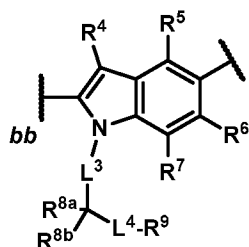
В определенных вариантах реализации R^1 представляет собой H; и R^2 и R^3 представляют собой независимо выбранные C_{1-6} алкилы.

В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $C(=O)$.

В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-CH_2-$ или $-CH(C_{1-6} \text{ алкил})-$.

В некоторых вариантах реализации L^1 представляет собой $-S(=O)_2$.

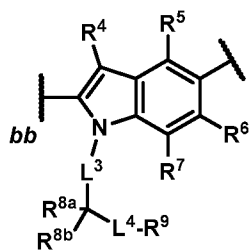
В некоторых вариантах реализации кольцо В представляет собой



15

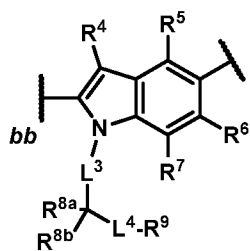
В определенных из указанных вариантов реализации каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H или галоген. В определенных вариантах реализации каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H или -F. В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H. В качестве другого неограничивающего примера R^4 и R^5 представляют собой H; и R^6 представляет собой -F. В определенных вариантах реализации R^7 представляет собой H. В определенных других вариантах реализации R^7 представляет собой -F.

В определенных вариантах реализации кольцо В представляет собой



; и каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляет собой H.

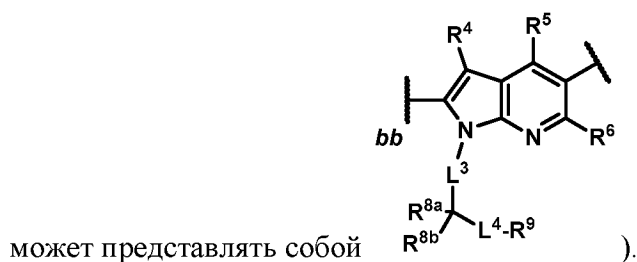
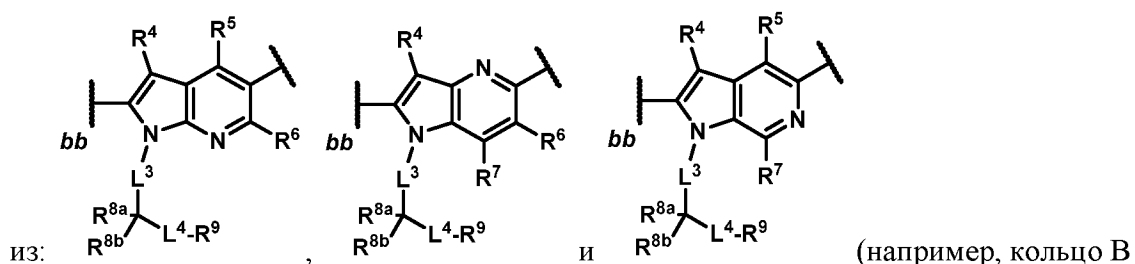
В определенных других вариантах реализации кольцо В представляет собой



; каждый из R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H; и R^7 представляет

5 собой -F.

В некоторых вариантах реализации кольцо В выбрано из группы, состоящей



В определенных из указанных вариантов реализации каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , если они присутствуют, независимо выбран из группы, состоящей из -H и галогена. Например, каждый из R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , если они присутствуют, может быть независимо выбран из группы, состоящей из -H и -F.

В некоторых вариантах реализации по меньшей мере один из L^3 и L^4 представляет собой связь. В определенных из указанных вариантов реализации оба из L^3 и L^4 представляют собой связь.

В определенных вариантах реализации L^3 представляет собой связь; и L^4 представляет собой C_{1-2} алкилен.

В определенных других вариантах реализации L^4 представляет собой связь; и L^3 представляет собой C_{1-2} алкилен.

В определенных вариантах реализации каждый L^3 и L^4 независимо представляет собой C_{1-2} алкилен.

В некоторых вариантах реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f .

В определенных вариантах реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-5} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f .

В определенных вариантах реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами.

В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый

из них, образуют: , C_{1-3} алкил (например, ) или . Например, .

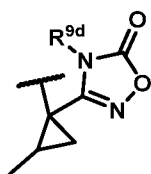
R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них,



образуют:

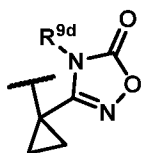
В некоторых вариантах реализации каждый R^{8a} и R^{8b} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила. Например, R^{8a} и R^{8b} оба могут представлять собой H. В качестве другого примера R^{8a} и R^{8b} могут представлять собой независимо выбранный C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил). В качестве еще одного примера R^{8a} может представлять собой H; и R^{8b} может представлять собой C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил).

В некоторых вариантах реализации фрагмент $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$

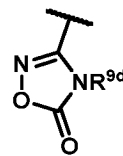


представляет собой: . В определенных из указанных вариантов реализации R^{9d} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Например, R^{9d} может представлять собой H.

В некоторых вариантах реализации фрагмент $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$

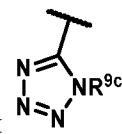


представляет собой: . В определенных из указанных вариантов реализации R^{9d} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Например, R^{9d} может представлять собой H.



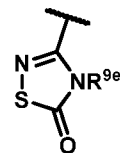
В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой (IX-2). В определенных из указанных вариантов реализации R^{9d} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Например, R^{9d} может представлять собой H.

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой



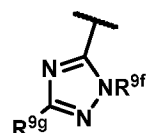
(IX-1). В

некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой



(IX-3). В

некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой



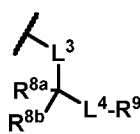
(IX-4).

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $C(=O)OH$.

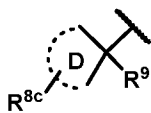
5 В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $C(=O)(OC_{1-6}$ алкил).

В некоторых вариантах реализации R^9 представляет собой $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$. В определенных из указанных вариантов реализации R^{9a} представляет собой H. В определенных вариантах реализации R^{9b} представляет собой H. В определенных вариантах реализации R^{9b} представляет собой C_{1-6} алкил. В определенных вариантах реализации R^{9b} выбран из группы, состоящей из: $C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $S(O)_{0-2}(C_{1-6}$ алкила) и циано.

В некоторых вариантах реализации фрагмент



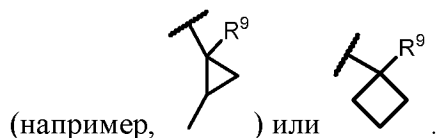
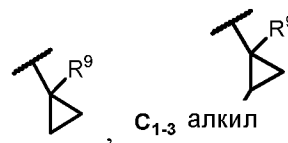
представляет собой



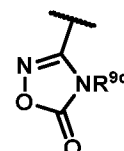
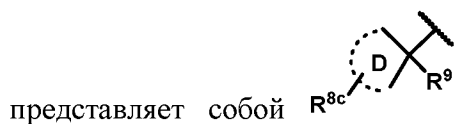
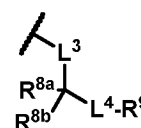
, при этом кольцо D представляет собой C_{3-6} циклоалкил; и R^{8c} выбран из

15 группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо

выбранными R^f . Неограничивающие примеры включают:



В определенных вариантах реализации (если фрагмент



(IX-2). В

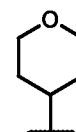
- 5 определенных из указанных вариантов реализации R^{9d} представляет собой H или C_{1-6} алкил. Например, R^{9d} может представлять собой H.

В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

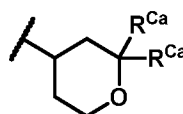
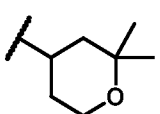
- 10 В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой 4-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

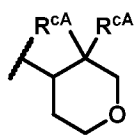
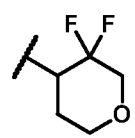
- 15 В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

В определенных вариантах реализации кольцо C представляет собой тетрагидропиран, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными

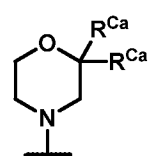
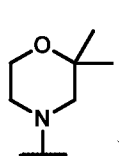


R^{Ca} . Например, кольцо C может быть выбрано из группы, состоящей из: и


 (например, ). В качестве другого неограничивающего

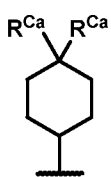
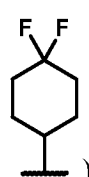
примера кольцо С может представлять собой  (например, ).

В определенных вариантах реализации кольцо С представляет собой морфолинил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

5 Например, кольцо С может представлять собой  (например, ).

В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероарил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

10 В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой C_{3-10} циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 R^{Ca} . В некоторых вариантах реализации кольцо С представляет собой C_{3-8} циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} . Например, кольцо С может представлять

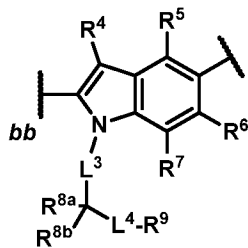
собой  (например, ).

15 В некоторых вариантах реализации каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси и NR^cR^d .

В некоторых вариантах реализации каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена и C_{1-6} алкила.

В некоторых вариантах реализации каждый R^{Ca} независимо представляет собой C_{1-6} алкил. Например, каждый R^{Ca} может представлять собой метил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) кольцо В



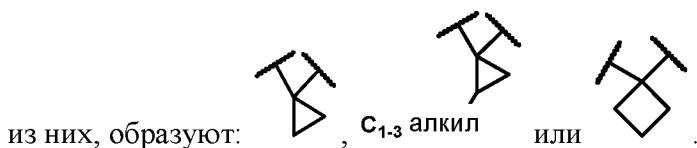
представляет собой

В определенных из указанных вариантов реализации по меньшей мере один из L^3 и L^4 представляет собой связь. В качестве неограничивающего примера
5 приведенных выше вариантов реализации L^3 и L^4 оба представляют собой связь.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-5} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо
10 выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f .

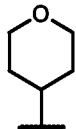
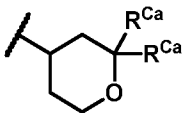
В определенных из указанных вариантов реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо
выбранными C_{1-6} алкилами.

15 В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый

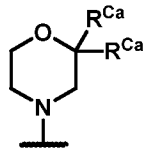


В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) кольцо С представляет собой 3-12-членный гетероциклил, который необязательно замещен
20 1-3 независимо выбранными R^{Ca} . В определенных вариантах реализации кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероциклил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} . В определенных вариантах реализации кольцо С

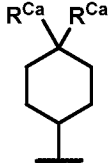
представляет собой тетрагидропиранил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} . В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов реализации кольцо С может быть выбрано из группы,

состоящей из:  и . В определенных вариантах реализации кольцо

5 С представляет собой морфолинил, который необязательно замещен 1-3 независимо

выбранными R^{Ca} . Например, кольцо С может представлять собой .

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) кольцо С представляет собой C_{3-8} циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 R^{Ca} .

Например, кольцо С может представлять собой .

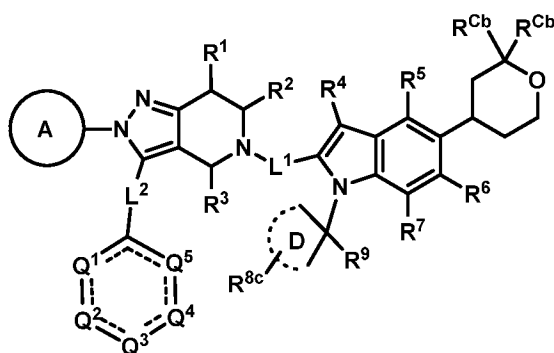
10 В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) каждый R^{Ca} независимо представляет собой C_{1-6} алкил. Например, каждый R^{Ca} может представлять собой H. В качестве другого неограничивающего примера каждый R^{Ca} представляет собой C_{1-3} алкил (например, метил).

15 В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) каждый R^{Ca} представляет собой независимо выбранный галоген (например, -F).

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-6 атомов в кольце.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA) или (IB) пара R^{Ca} при одном атоме в кольце совместно с атомом в кольце, к которому присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-5 атомов в кольце.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC):



Формула (IC)

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

кольцо D представляет собой C_{3-6} циклоалкил;

R^{8c} выбран из группы, состоящей из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^f , и

каждый R^{Cb} независимо выбран из группы, состоящей из H и R^{Ca} .

В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) кольцо D представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) кольцо D представляет собой циклобутил.

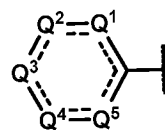
В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) R^{8c} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) R^{8c} представляет собой C_{1-3} алкил. Например, R^{8c} может представлять собой метил.

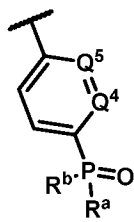
В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) каждый R^{Cb} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) каждый R^{Cb} независимо представляет собой C_{1-6} алкил (например, C_{1-3} алкил (например, метил)).

- 5 В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 являются такими, как определено согласно пункту (AA).



В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) фрагмент



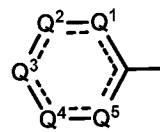
представляет собой $\text{P}(R^a)(R^b)$, при этом Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} .

- 10 В определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^4 и Q^5 представляет собой CH.

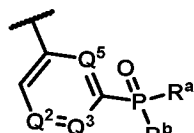
В определенных других вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CH.

- 15 В определенных вариантах реализации Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CR^{QA} . В определенных из указанных вариантов реализации Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой C-галоген, такой как CF.

В определенных других вариантах реализации Q^4 представляет собой N; и Q^5 представляет собой CR^{QA} или CH. В определенных из указанных вариантов реализации Q^5 представляет собой CH.



В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) фрагмент



представляет собой $\text{Q}^2=\text{Q}^3$, при этом Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} .

В определенных из указанных вариантов реализации каждый из Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

В определенных других вариантах реализации Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из Q^2 и Q^3 представляет собой CH.

В определенных других вариантах реализации Q^5 представляет собой CH; и Q^2 и Q^3 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} .

В некоторых вариантах реализации в формуле (IC) L^1 представляет собой $\text{C}(=\text{O})$.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{1-3} алкил. Например, каждый R^a и R^b может представлять собой метил. В качестве другого неограничивающего примера каждый R^a и R^b может представлять собой этил. В качестве дополнительного неограничивающего примера каждый R^a и R^b может представлять собой изопропил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^a представляет собой метил; и R^b представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(IA)**, **(IB)** или **(IC)** R^a и R^b представляют собой независимо выбранный C_{3-6} циклоалкил. Например, R^a и R^b оба могут представлять собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(IA)**, **(IB)** или **(IC)** каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; OH; NR^cR^d ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f ; C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и C_{1-6} алкокси; и 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила).

В определенных из указанных вариантов реализации каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHiPr$, $N(Me)_2$, $NHC(=O)(\text{циклопропила})$, $NHS(O)_2Me$, метила, CF_3 , CHF_2 , OMe , OCF_3 , $OCHF_2$ и морфолинила.

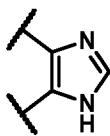
В определенных из указанных вариантов реализации R^{QA} выбран из группы, состоящей из: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHC(=O)(\text{циклопропила})$, $NHS(O)_2Me$, метила, OMe , OCF_3 и морфолинила.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(IA)**, **(IB)** или **(IC)** каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: галогена, циано, OH и NR^cR^d .

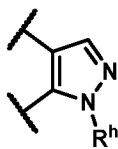
В определенных из указанных вариантов реализации каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: -F, OH и $NHMe$.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(IA)**, **(IB)** или **(IC)** пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольцо, при этом 1-2 атомов в кольцо представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h . Например, пара R^{QA} при соседних атомах

в кольцо совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, могут

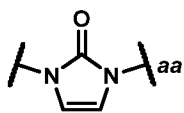


образовывать: . В качестве другого ограничивающего примера пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из



них, могут образовывать: R^h (например, R^h представляет собой метил).

5 В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) L^2

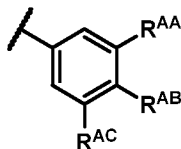


представляет собой .

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) кольцо A представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) кольцо A представляет собой фенил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила.

15 В качестве неограничивающего примера приведенных выше вариантов



реализации кольцо A представляет собой , при этом R^{AA} , R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C_{1-6} алкил. Например, каждый из R^{AA} и R^{AC} независимо может представлять собой C_{1-6} алкил, такой как C_{1-3} алкил (например, метил); и/или R^{AB} может представлять собой галоген (например, -F).

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^1 и R^2 представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^3 представляет собой H.

5 В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

В определенных вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^1 и R^2 представляют собой H; и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил. Например, R^3 может представлять собой метил.

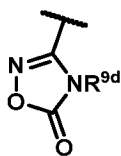
10 В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H или галоген.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H или -F. В определенных вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H. В
15 определенных вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^4 и R^5 представляют собой H; и R^6 представляет собой -F.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^7 представляет собой H.

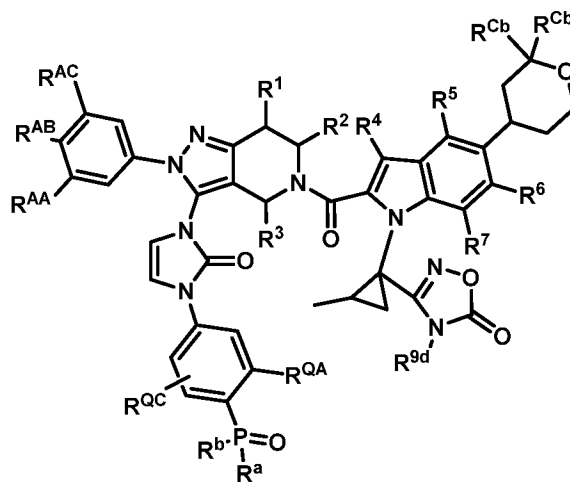
В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^7
20 представляет собой -F.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IA), (IB) или (IC) R^9



представляет собой (IX-2). В определенных из указанных вариантов реализации R^{9d} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (ID):



Формула (ID)

5 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

R^{AA} , R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C_{1-6} алкил;

R^{QC} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{Cb} независимо выбран из группы, состоящей из H и R^{Ca} .

В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^1 и R^2 представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^3 представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^{9d} представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{AA} и R^{AC} независимо представляют собой C_{1-6} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^{AA} и R^{AC} представляют собой метил.

5 В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{AB} представляет собой галоген. В определенных из указанных вариантов реализации R^{AB} представляет собой -F.

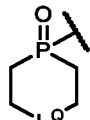
В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** каждый R^{Cb} представляет собой H. В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** каждый R^{Cb} представляет собой C_{1-3} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации
10 каждый R^{Cb} представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^a и R^b независимо представляют собой C_{1-3} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^a и R^b представляют собой метил. В определенных вариантах реализации R^a и R^b представляют собой этил. В определенных вариантах реализации R^a и R^b
15 представляют собой изопропил.

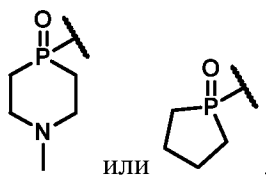
В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^a представляет собой метил; и R^b представляет собой трет-бутил.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^a и R^b независимо представляют собой C_{3-6} циклоалкил. Например, R^a и R^b оба могут представлять
20 собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** $P(=O)R^aR^b$ представляет

с собой , при этом L^Q представляет собой связь, CH_2 , O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил).

В определенных из указанных вариантов реализации $P(=O)R^aR^b$ представляет собой



В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой -F.

5 В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой -OH.

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой NR^cR^d . В определенных вариантах реализации R^{QA} представляет собой $NH(C_{1-3}$ алкил) (например, $NHMe$ или $NHEt$). В определенных вариантах реализации R^{QA} представляет собой NH_2 . В определенных вариантах реализации R^{QA} представляет собой $N(C_{1-3}$ алкил)₂ (например, NMe_2). В определенных вариантах реализации R^{QA} представляет собой $NHC(=O)(C_{1-3}$ алкил), $NHC(=O)(C_{3-6}$ циклоалкил) или $NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкил).

10

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила).

15

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов. В определенных из указанных вариантов реализации R^{QA} представляет собой -OMe, -OCF₃ или -OCHF₂.

20

В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил. В определенных из указанных вариантов реализации R^{QA} представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации в формуле **(ID)** R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогенов. В

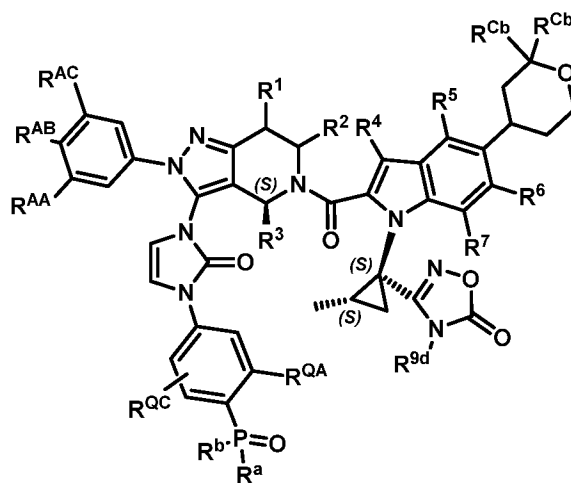
25

определенных из указанных вариантов реализации R^{QA} представляет собой $-CF_3$ или $-CHF_2$.

В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^{QC} представляет собой H.

- 5 В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) R^{QC} представляет собой галоген. В определенных из указанных вариантов реализации R^{QC} представляет собой -F. В определенных вариантах реализации R^{QC} находится в *мета*-положении относительно $P(=O)R^aR^b$. В определенных вариантах реализации R^{QC} находится в *мета*-положении относительно $P(=O)R^aR^b$ и в *орто*-положении относительно R^{QA} .
- 10 В определенных вариантах реализации R^{QC} представляет собой -F, который находится в *орто*-положении относительно R^{QA} . В определенных вариантах реализации R^{QC} представляет собой -F, который находится в *мета*-положении относительно $P(=O)R^aR^b$ и в *орто*-положении относительно R^{QA} .

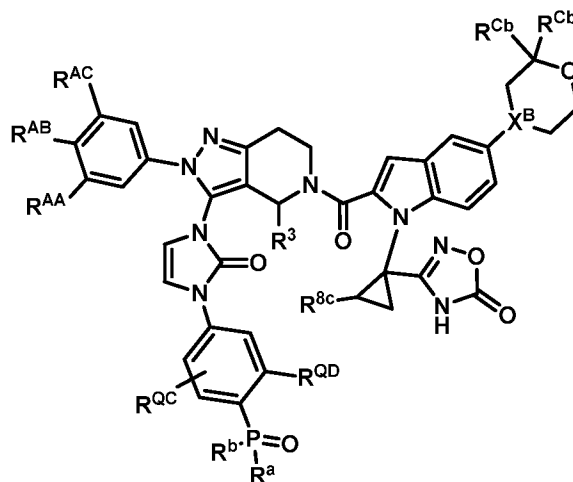
- В некоторых вариантах реализации в формуле (ID) соединение представляет собой соединение формулы (S,S,S)-(ID)
- 15



Формула (S,S,S)-(ID)

или его фармацевтически приемлемую соль, где R^3 представляет собой C_{1-3} алкил.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IE):



Формула (IE)

5 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, где:

каждый R^{AA}, R^{AB} и R^{AC} независимо представляет собой галоген или C₁₋₃ алкил;

R³ представляет собой H или C₁₋₃ алкил;

R^{QC} представляет собой H или галоген;

10 R^{QD} выбран из группы, состоящей из: (a) H; (b) -NH₂; (c) -NH(C₁₋₃ алкила); (d) галогена; (e) C₁₋₃ алкокси, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными атомами галогенов; и (f) C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными атомами галогенов;

каждый R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из: C₁₋₄ алкила и
15 C₃₋₆ циклоалкила; или

R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-1 атомов в кольце

(помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: O, S и N;

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

X^B представляет собой CH или N; и

5 каждый R^{Cb} независимо выбран из группы, состоящей из H и C_{1-3} алкила.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^{AA} и R^{AC} независимо представляет собой C_{1-3} алкил. Например, каждый R^{AA} и R^{AC} может представлять собой метил.

10 В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{AB} представляет собой галоген. Например, R^{AB} может представлять собой F.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^{AA} и R^{AC} независимо представляет собой C_{1-3} алкил; и R^{AB} представляет собой галоген. Например, каждый R^{AA} и R^{AC} может представлять собой метил; и R^{AB} может представлять собой F.

15 В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^3 представляет собой C_{1-3} алкил. Например, R^3 может представлять собой метил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QD} представляет собой H.

20 В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QD} выбран из группы, состоящей из: $-NH_2$ и $-NH(C_{1-3}$ алкила). Например, R^{QD} может представлять собой $-NH_2$. В качестве другого неограничивающего примера R^{QD} может представлять собой $-NHMe$. В качестве дополнительного неограничивающего примера R^{QD} может представлять собой $-NHEt$.

25 В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QD} представляет собой галоген. Например, R^{QD} может представлять собой -F или -Cl.

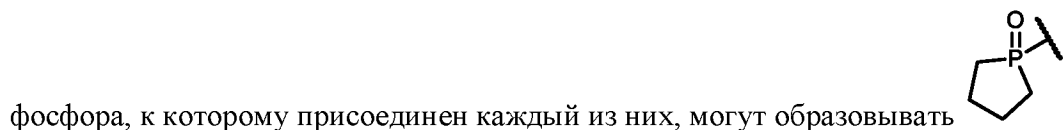
В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QD} представляет собой C_{1-3} алкокси, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогенов. Например, R^{QD} может представлять собой -OMe. В качестве другого неограничивающего примера R^{QD} может представлять собой OCF_3 . В качестве
5 дополнительного неограничивающего примера R^{QD} может представлять собой $OCHF_2$.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QD} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-3 независимо выбранными атомами галогенов. Например, R^{QD} может представлять собой метил. В качестве другого
10 неограничивающего примера R^{QD} может представлять собой CF_3 . В качестве другого неограничивающего примера R^3 может представлять собой $-CHF_2$.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^a и R^b представляет собой независимо выбранный C_{1-4} алкил. Например, каждый R^a и R^b может представлять собой метил. В качестве другого неограничивающего примера
15 каждый R^a и R^b может представлять собой этил. В качестве дополнительного неограничивающего примера каждый R^a и R^b может представлять собой изопропил. В качестве дополнительного неограничивающего примера R^a может представлять собой метил; и R^b может представлять собой *трет*-бутил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^a и R^b
20 представляет собой независимо выбранный C_{3-6} циклоалкил. Например, каждый R^a и R^b может представлять собой циклопропил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-1 атомов в кольце (помимо атома
25 фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из: O, S и N. Например, R^a и R^b совместно с атомом



В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QC} представляет собой Н.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{QC} представляет собой галоген. Например, R^{QC} может представлять собой -F. В некоторых вариантах реализации R^{QC} находится в *орто*-положении относительно R^{QD} . В некоторых вариантах реализации R^{QC} находится в *пара*-положении относительно R^{QD} . В некоторых вариантах реализации R^{QC} находится в *мета*-положении относительно R^{QD} .

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{8c} представляет собой Н.
10 В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) R^{8c} представляет собой C_{1-3} алкил. Например, R^{8c} может представлять собой метил.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой СН. В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой N.

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^{Cb} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) каждый R^{Cb} представляет собой независимо выбранный C_{1-3} алкил. Например, каждый R^{Cb} может представлять собой метил.
15

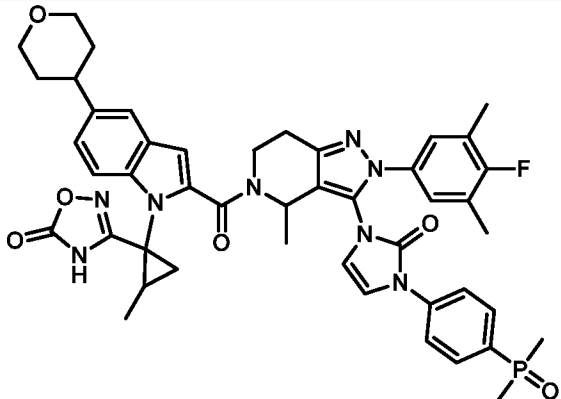
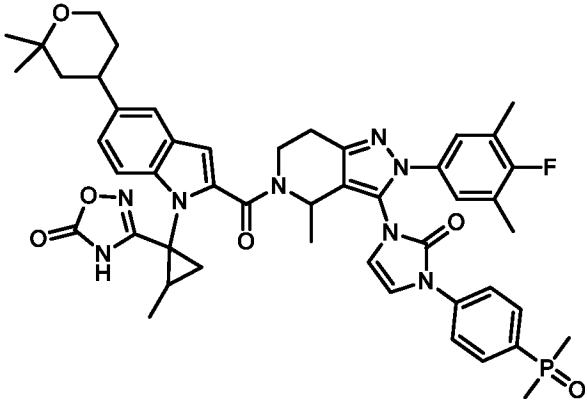
В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой СН; и каждый R^{Cb} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой СН; и каждый R^{Cb} представляет собой независимо выбранный C_{1-3} алкил (например, метил). В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой N; и каждый R^{Cb} представляет собой Н. В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) X^B представляет собой N; и каждый R^{Cb} представляет собой независимо выбранный C_{1-3} алкил (например, метил).
20
25

В некоторых вариантах реализации в формуле (IE) соединение представляет собой соединение формулы (S,S,S)-(IE)

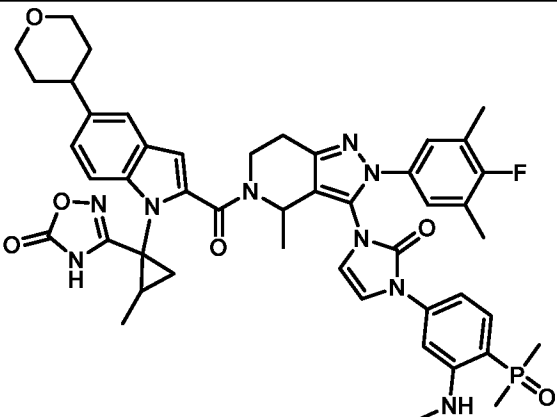
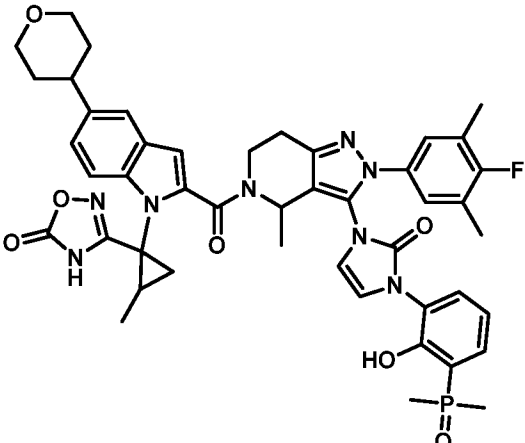
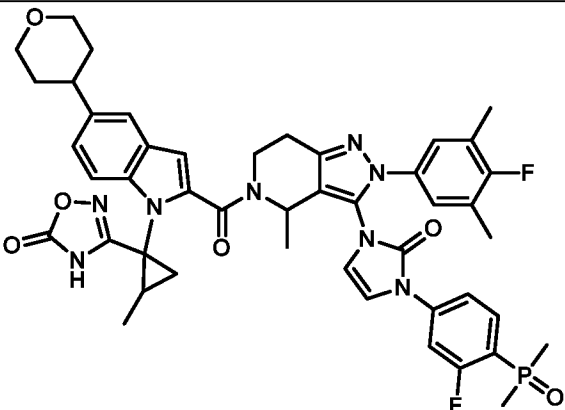
В определенных из указанных вариантов реализации соединение представляет собой соединение формулы (S,S,S)-(IE).

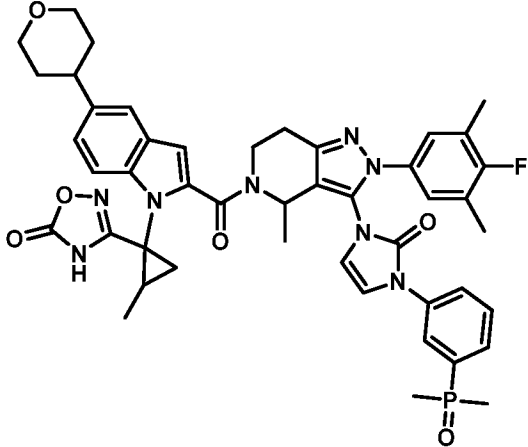
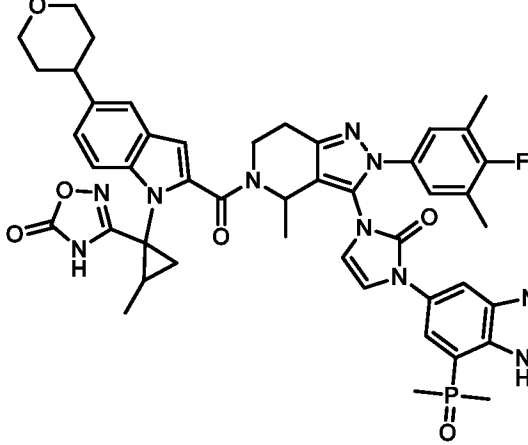
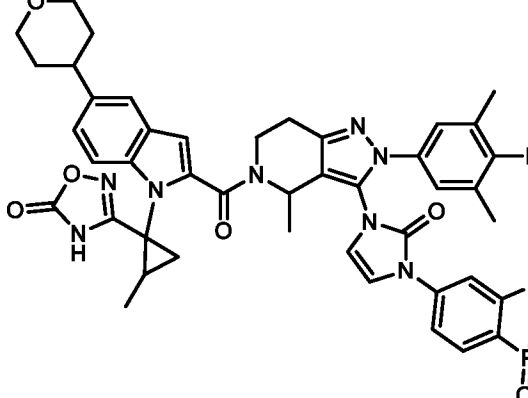
В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из соединений, приведенных в **таблице C1**, или их
5 фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

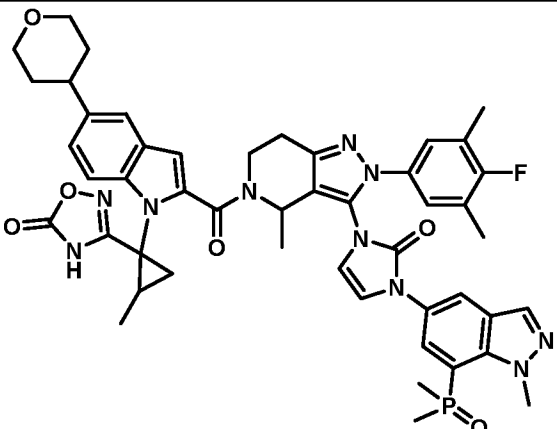
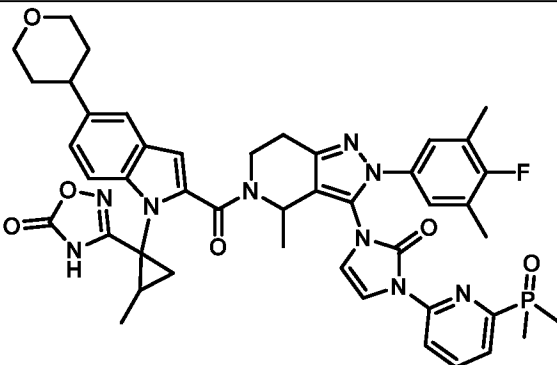
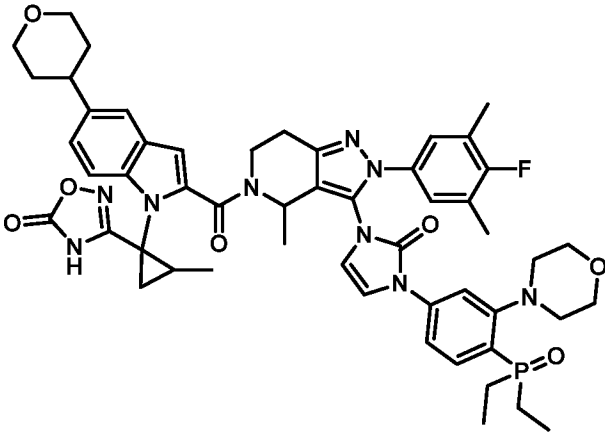
Таблица C1

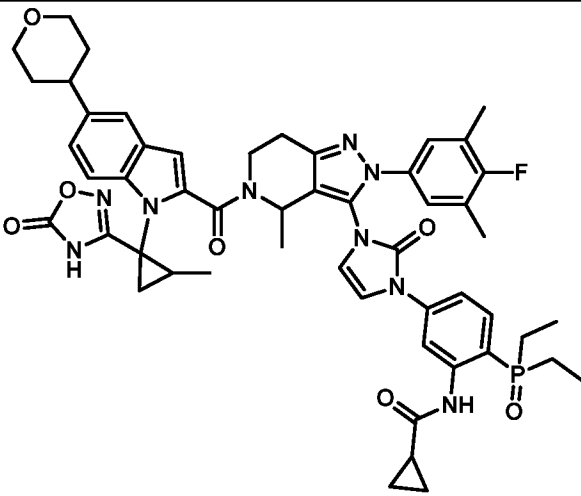
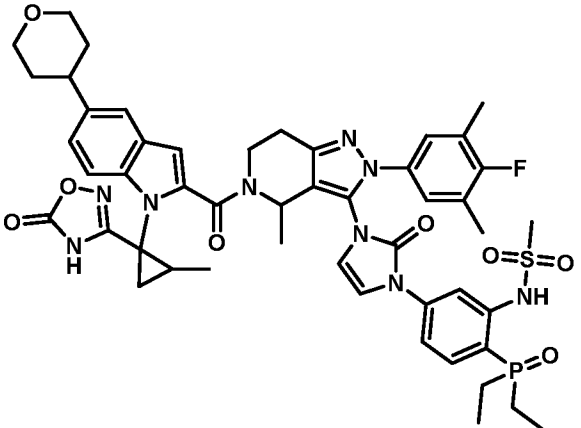
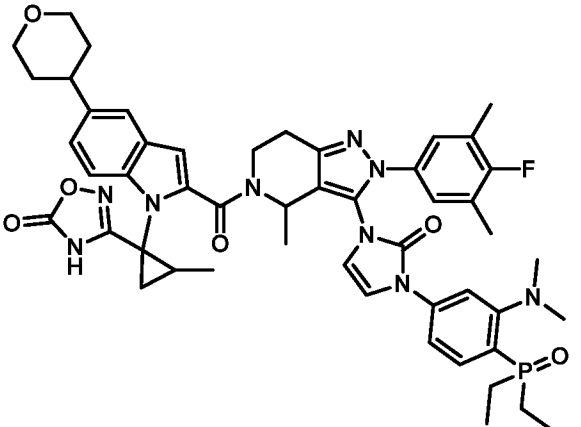
№ соединения	Структура
101	
102	

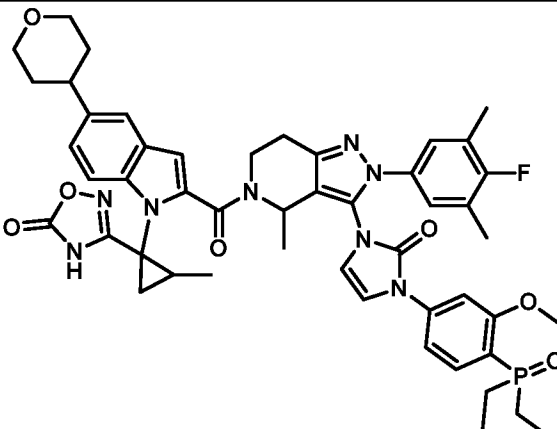
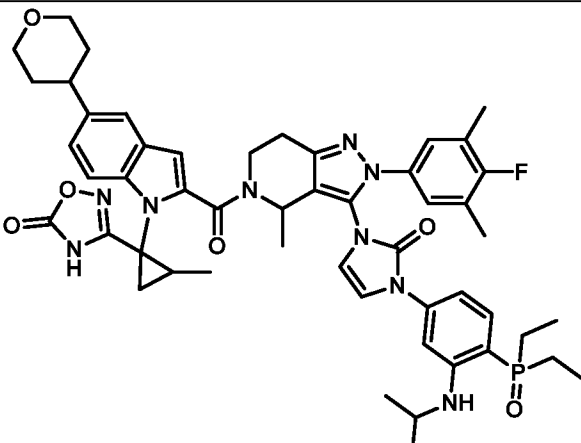
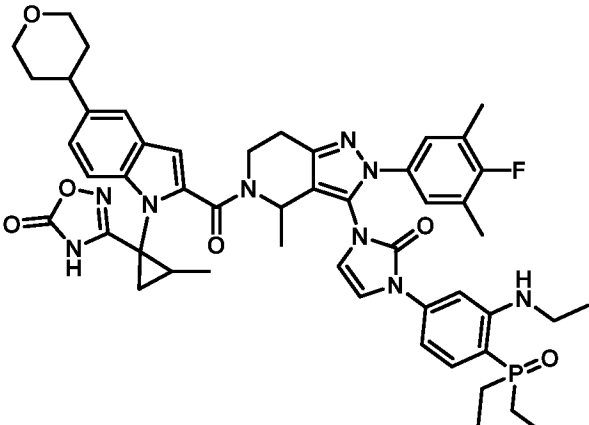
№ соединения	Структура
103	
104	
105	

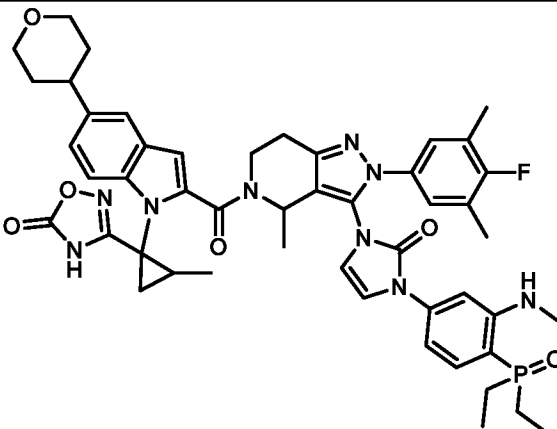
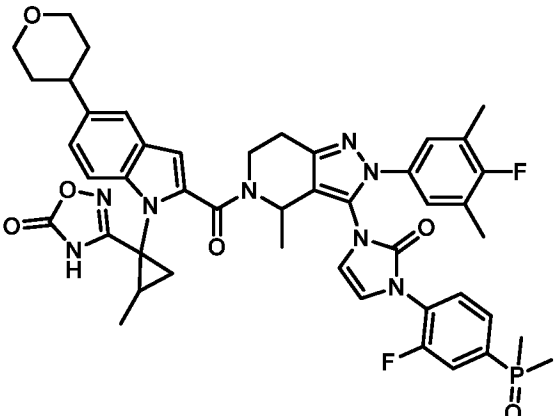
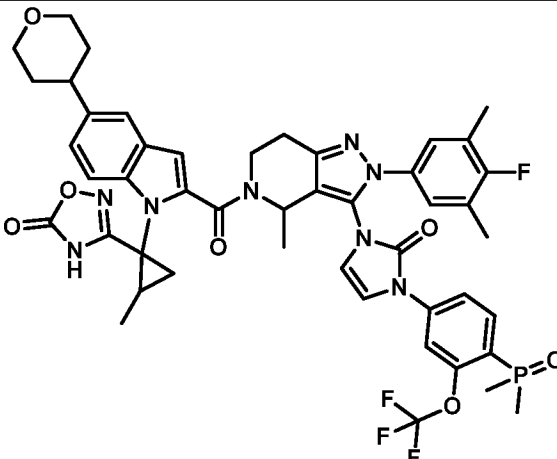
№ соединения	Структура
106	
107	
108	

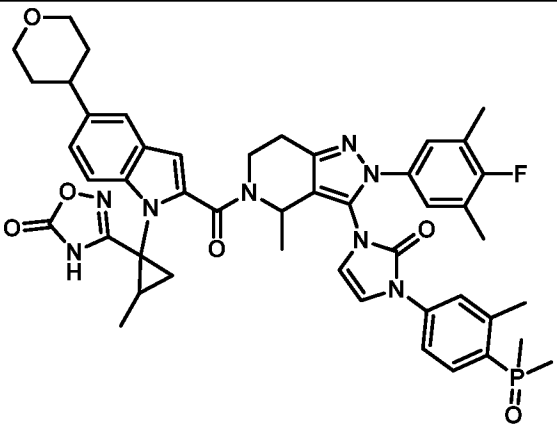
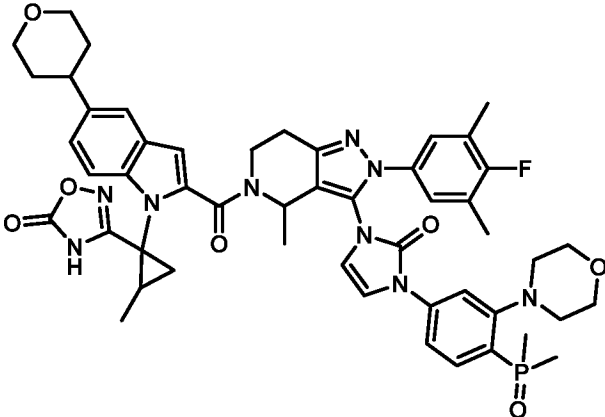
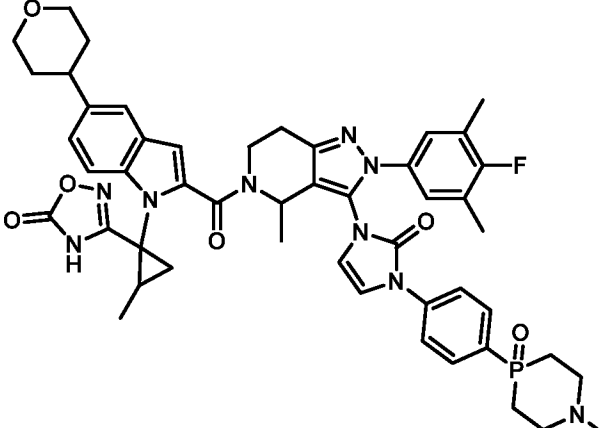
№ соединения	Структура
109	 Chemical structure of compound 109: A complex molecule featuring a morpholine ring attached to a benzimidazole system. This system is linked via an amide bond to a piperidine ring, which is further connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylamino)phenyl)-1H-imidazole-4-yl group.
110	 Chemical structure of compound 110: Similar to compound 109, but the pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylamino)-5H-imidazo[4,5-b]pyridin-7-yl)-1H-imidazole-4-yl group.
111	 Chemical structure of compound 111: Similar to compound 109, but the pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(dimethylamino)-3-aminophenyl)-1H-imidazole-4-yl group.

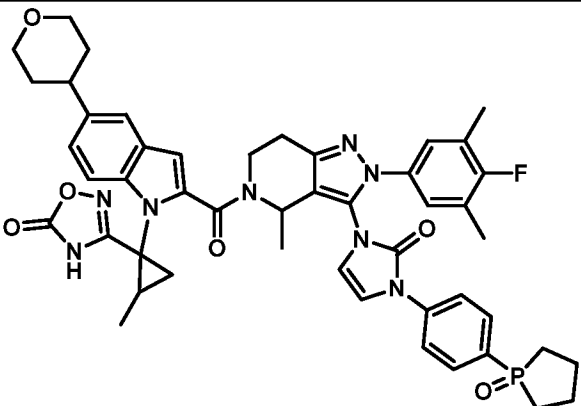
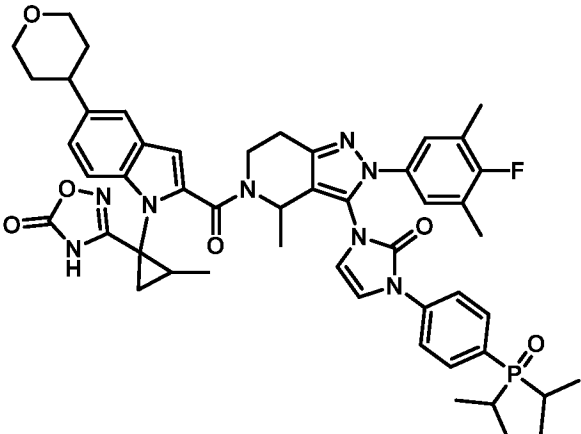
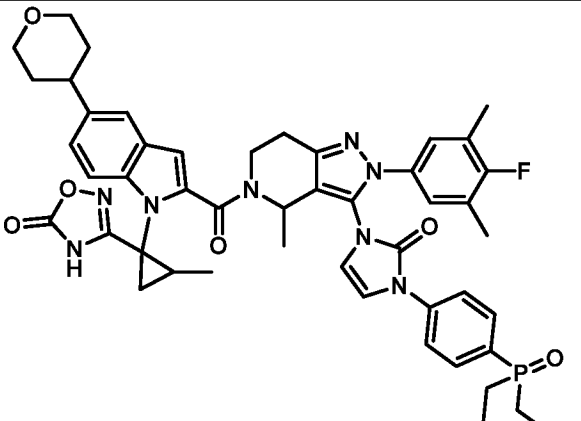
№ соединения	Структура
112	
113	
114	

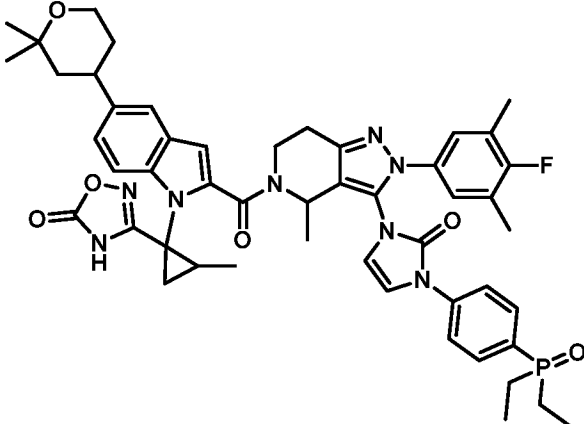
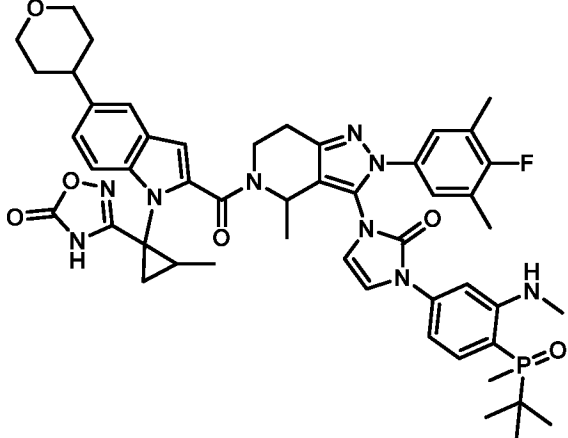
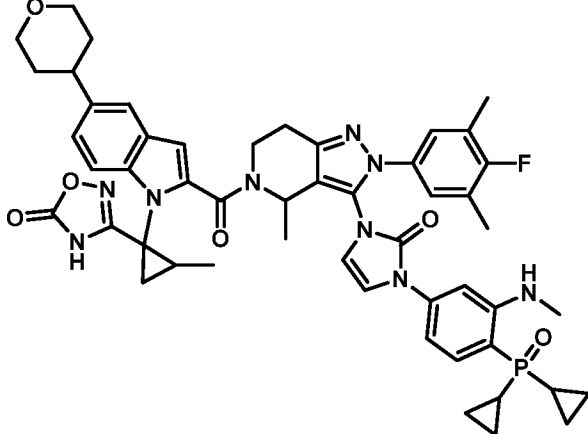
№ соединения	Структура
115	
116	
117	

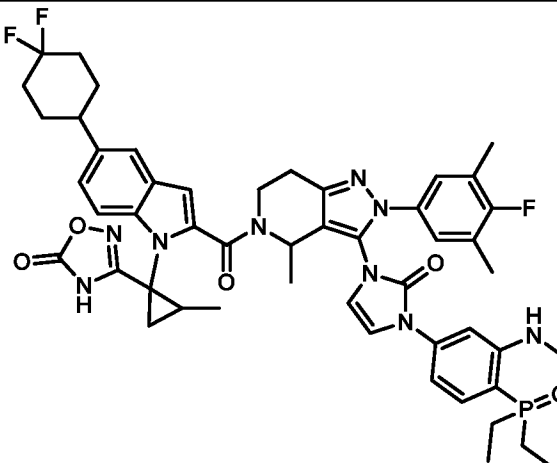
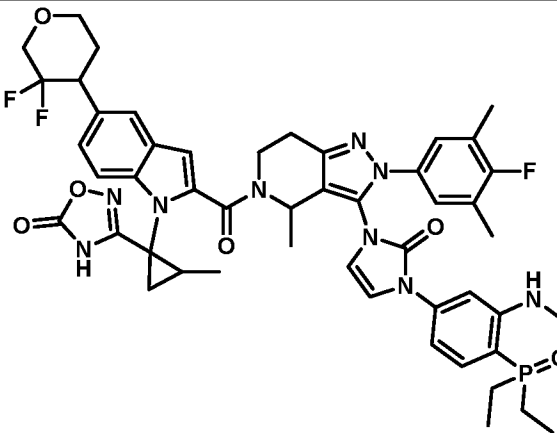
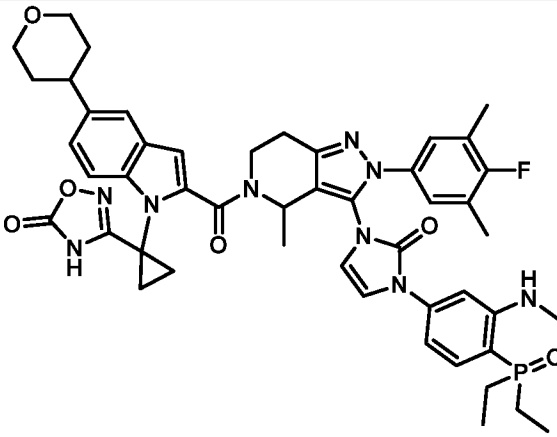
№ соединения	Структура
118	
119	
120	

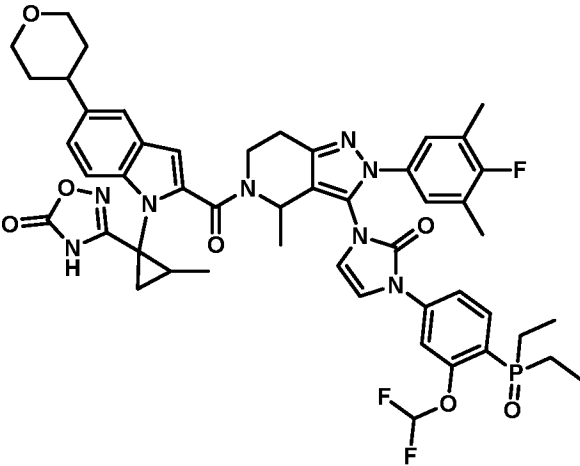
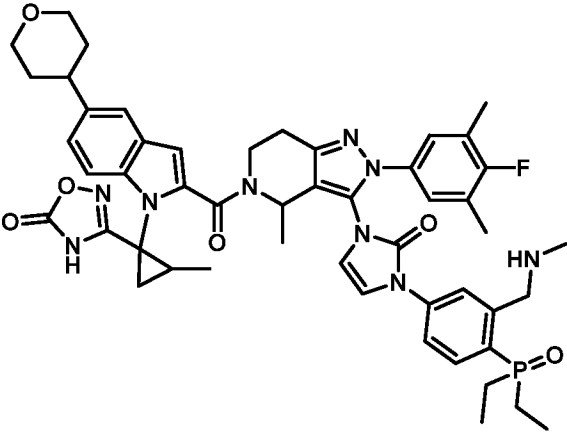
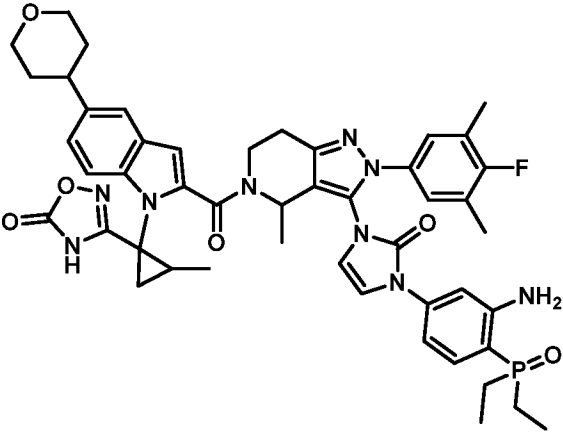
№ соединения	Структура
121	
122	
123	

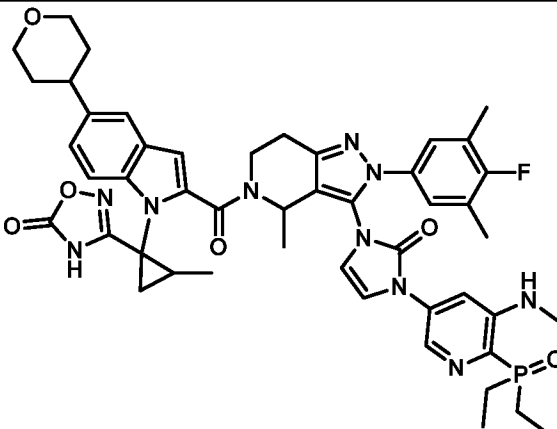
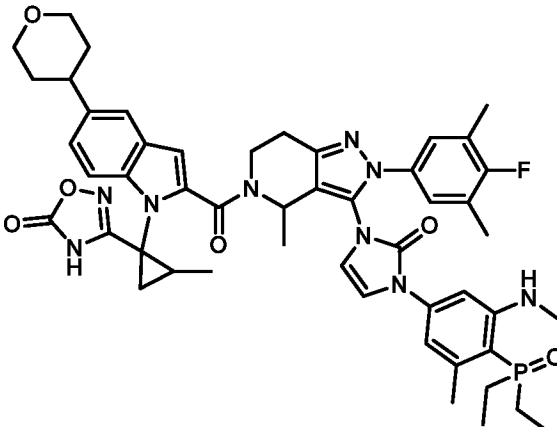
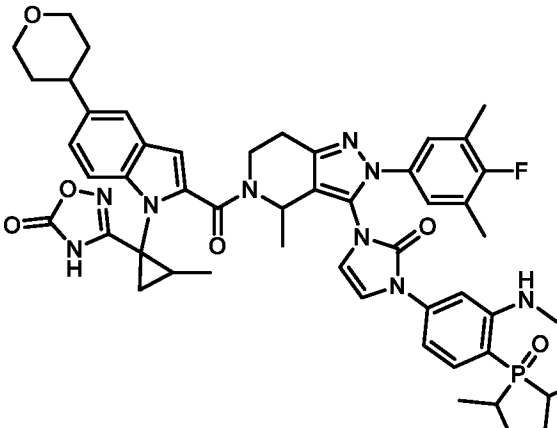
№ соединения	Структура
124	 Chemical structure of compound 124: A complex molecule featuring a central pyrazole ring. On the left, it is connected to a bicyclic system (indole-like) with a morpholine ring and a carbonyl group. On the right, it is connected to a pyrazole ring substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group and a 4-(dimethylphosphoryl)phenyl group.
125	 Chemical structure of compound 125: Similar to compound 124, but the 4-(dimethylphosphoryl)phenyl group is replaced by a 4-(dimethylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)phenyl group.
126	 Chemical structure of compound 126: Similar to compound 124, but the 4-(dimethylphosphoryl)phenyl group is replaced by a 4-(dimethylphosphoryl)phenyl group where the phosphorus is part of a dimethylphosphazene group.

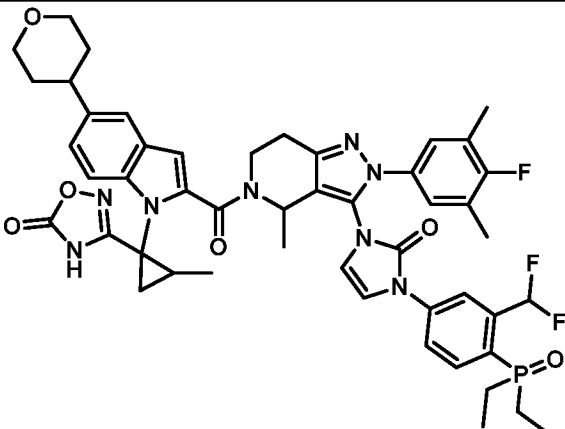
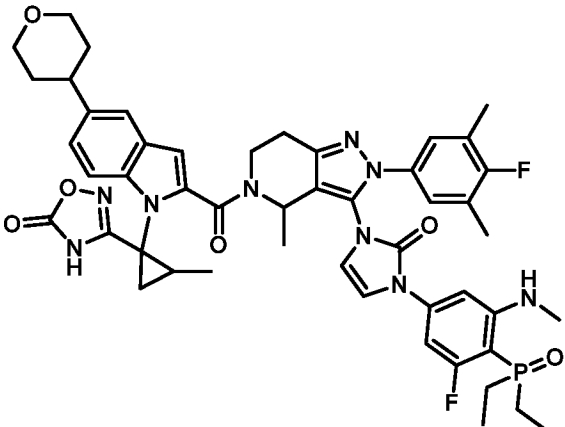
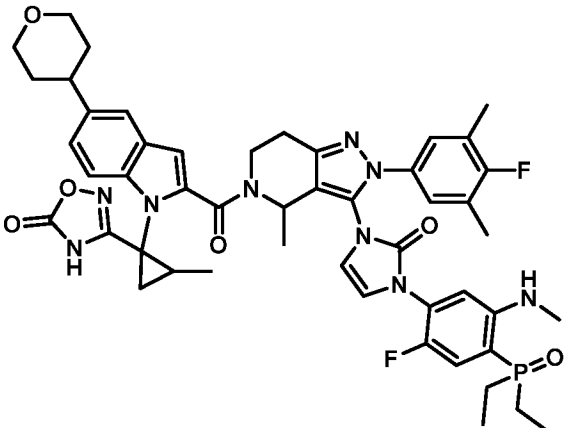
№ соединения	Структура
127	
128	
129	

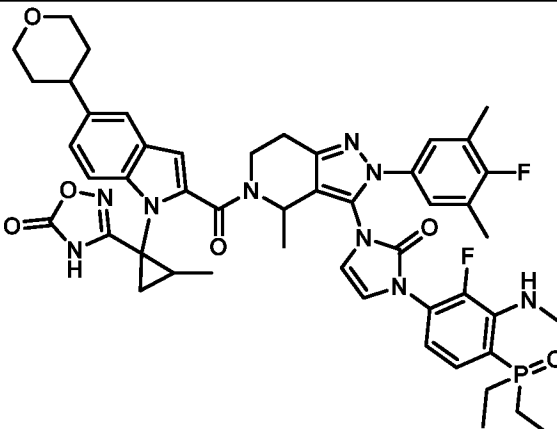
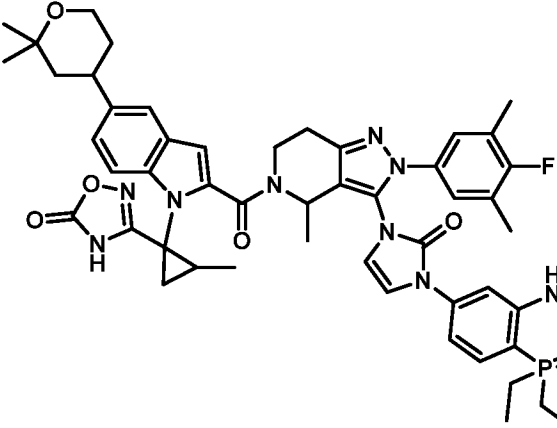
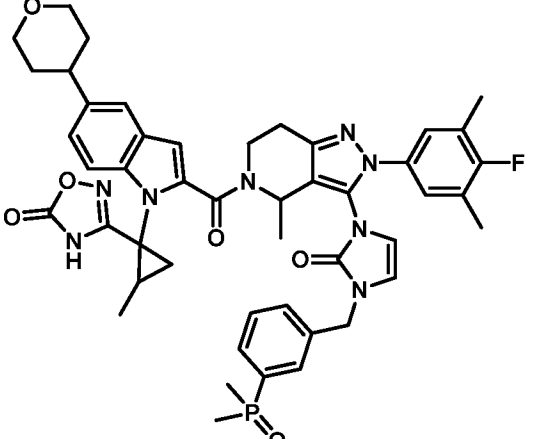
№ соединения	Структура
130	
131	
132	

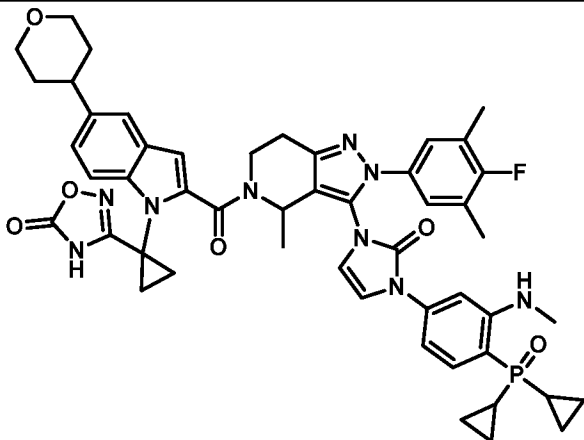
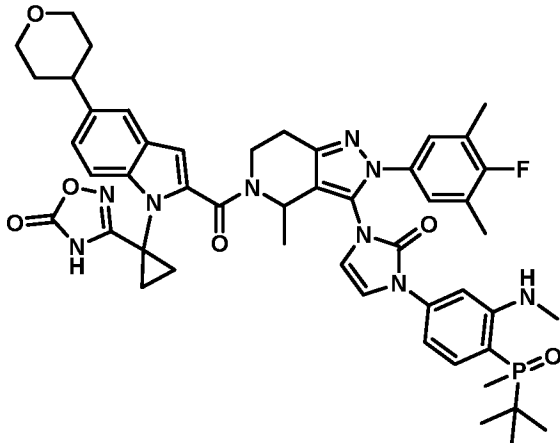
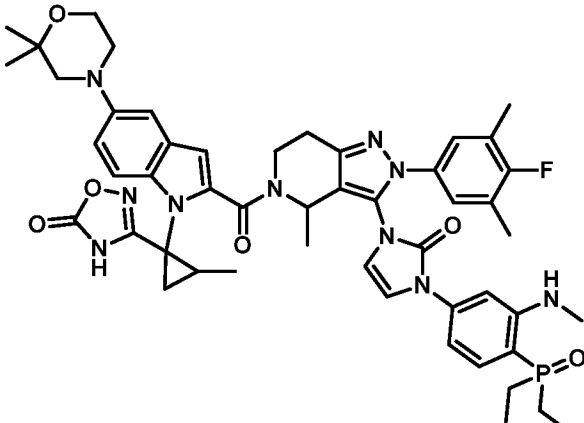
№ соединения	Структура
133	
134	
135	

№ соединения	Структура
136	
137	
138	

№ соединения	Структура
139	
140	
141	

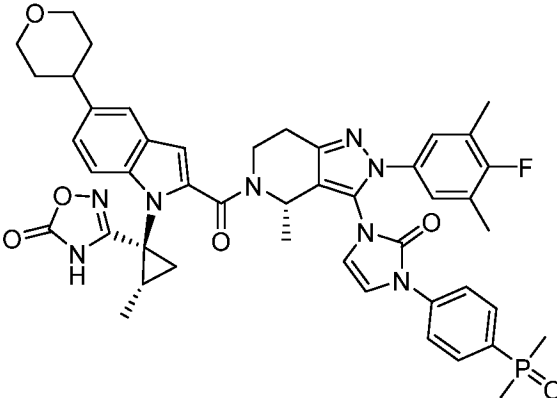
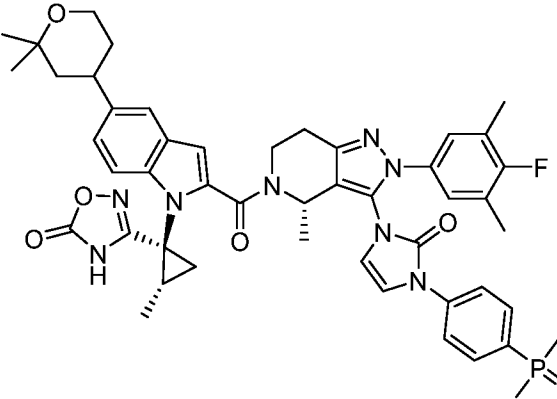
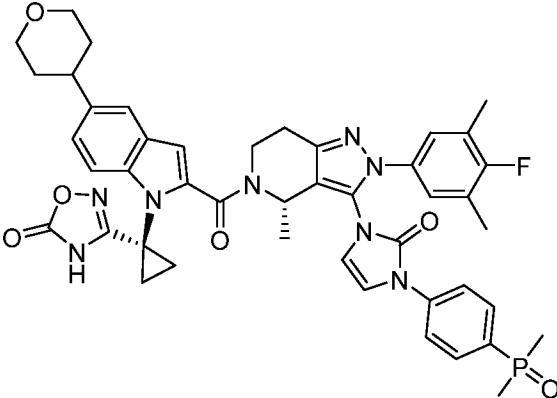
№ соединения	Структура
142	
143	
144	

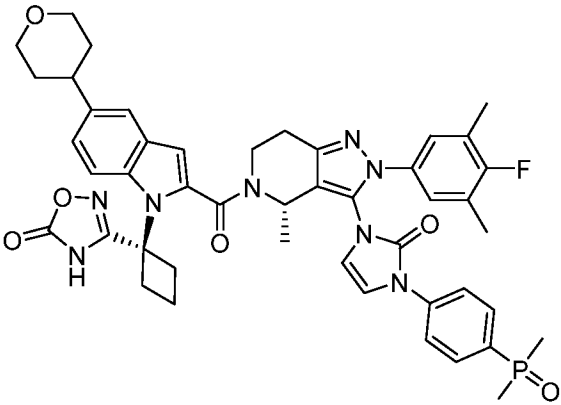
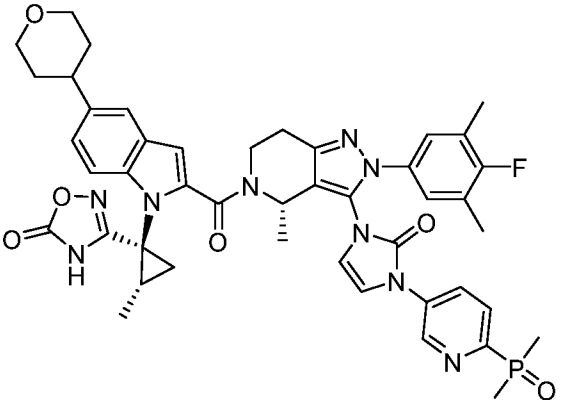
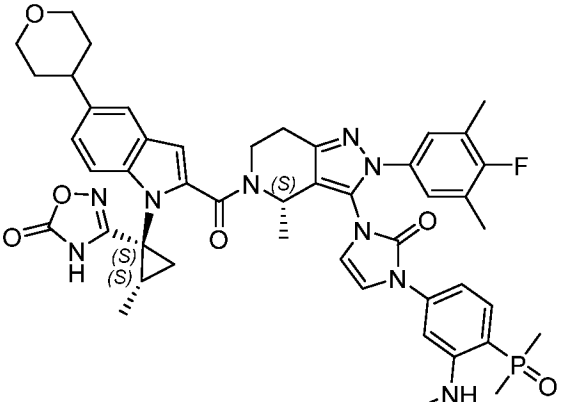
№ соединения	Структура
145	
146	
147	

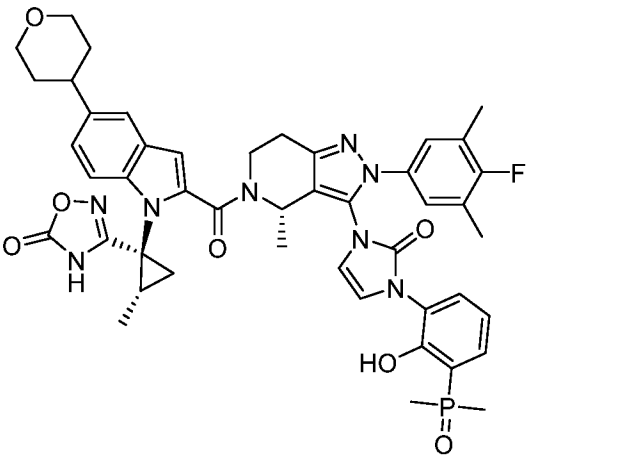
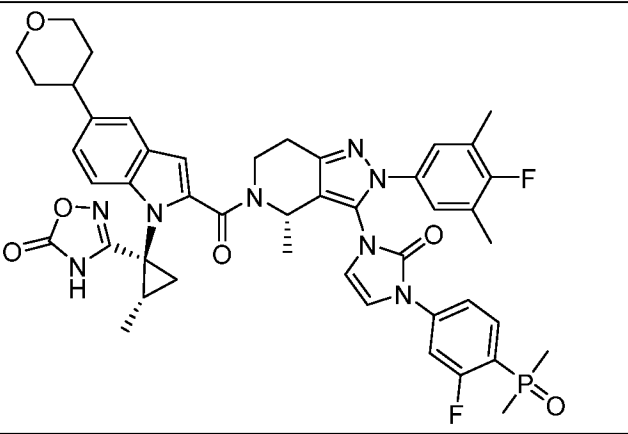
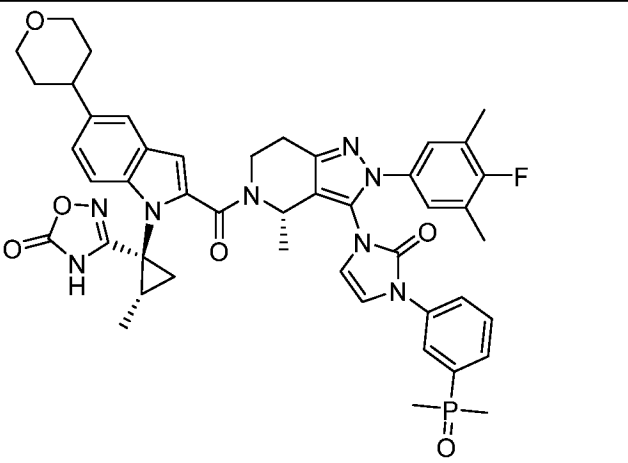
№ соединения	Структура
148	
149	
150	

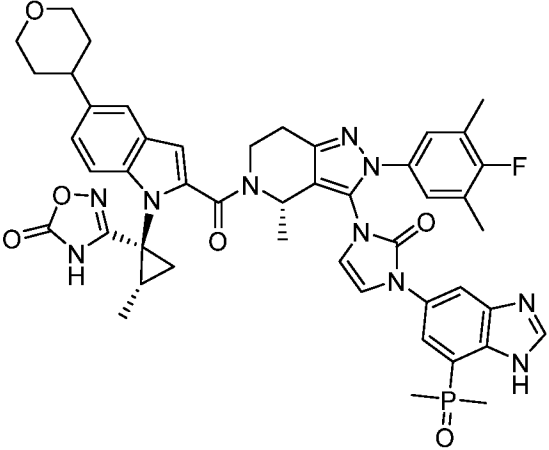
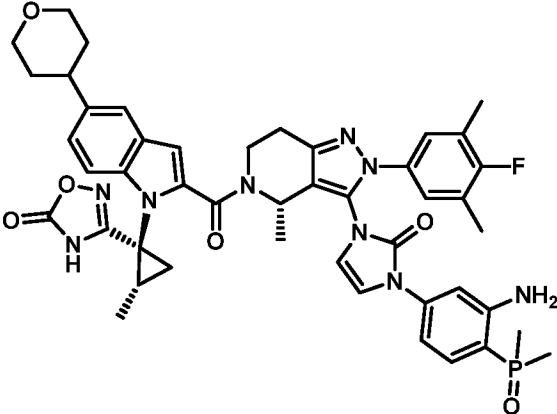
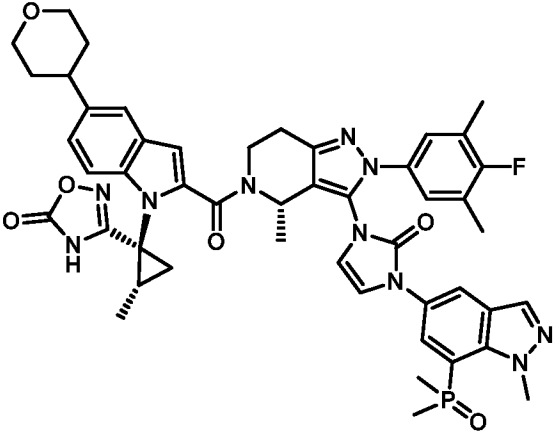
В некоторых вариантах реализации соединение выбрано из группы, состоящей из соединений, приведенных в **таблице С2**, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

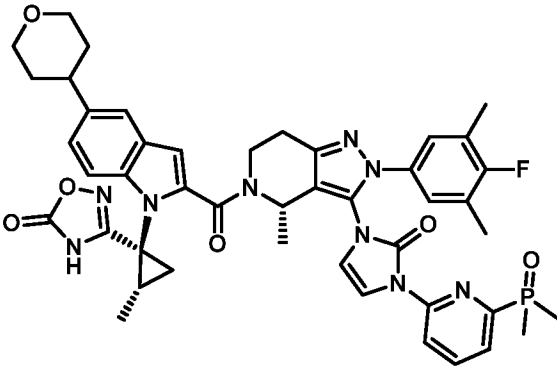
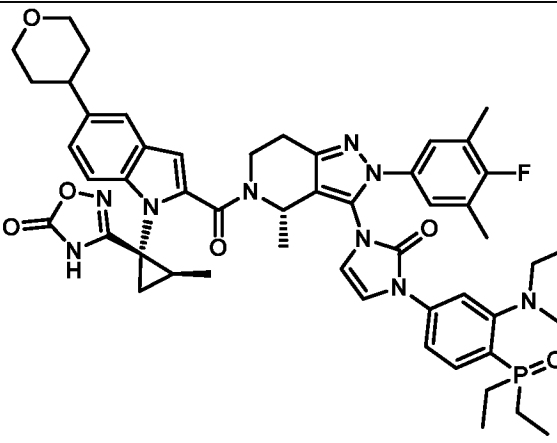
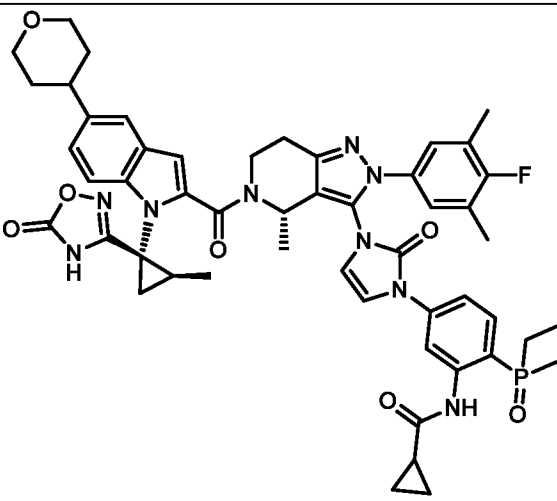
Таблица С2

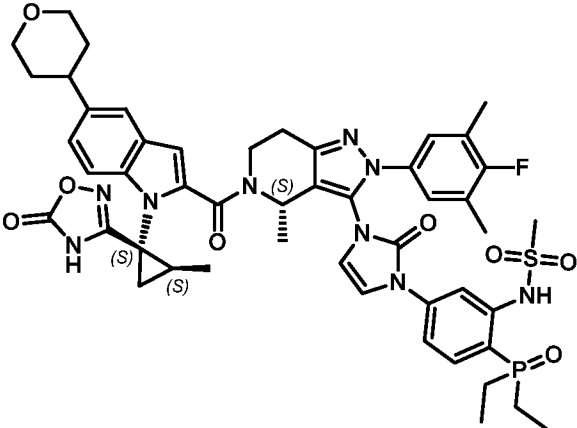
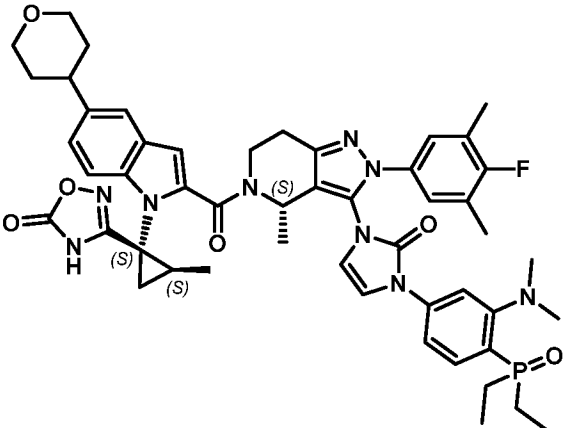
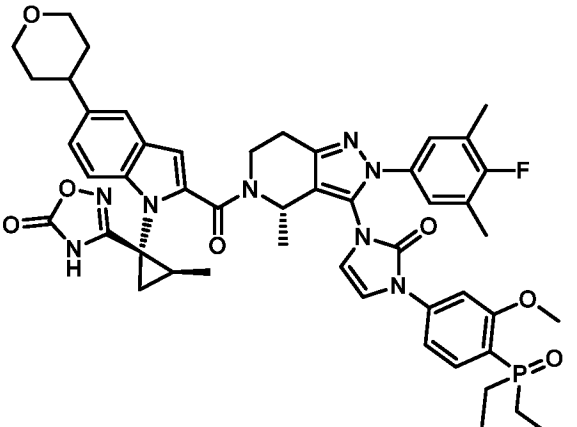
№ соединения	Структура
101a	
102a	
103a	

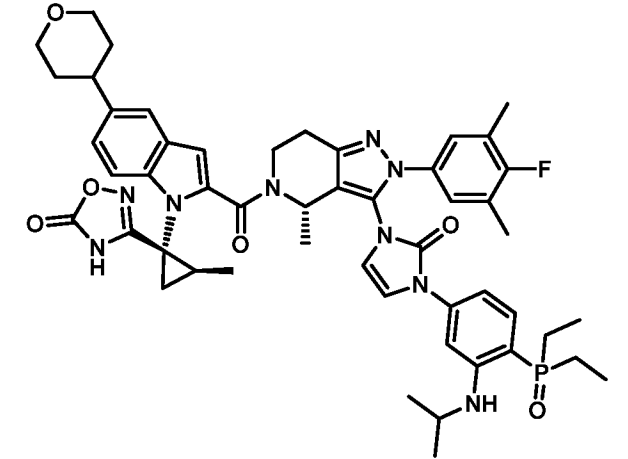
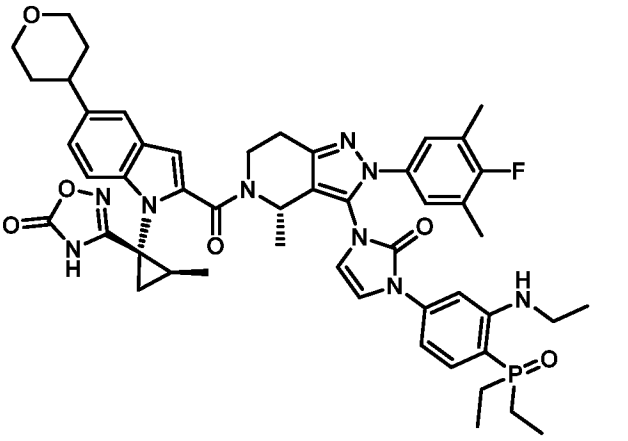
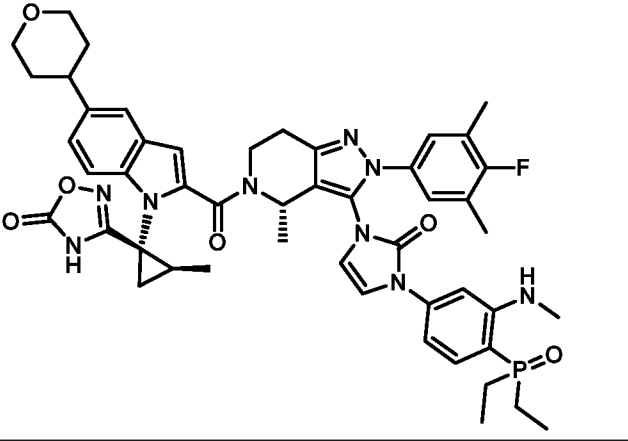
104a	
105a	
106a	

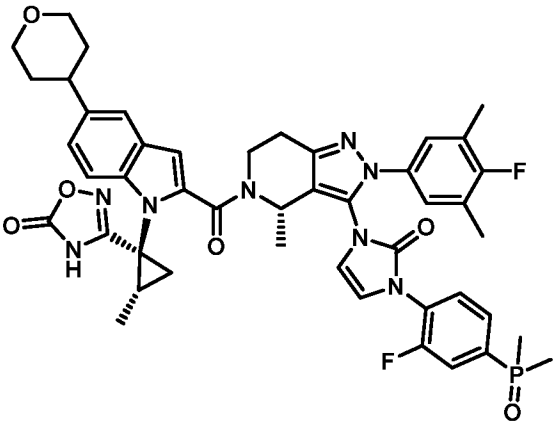
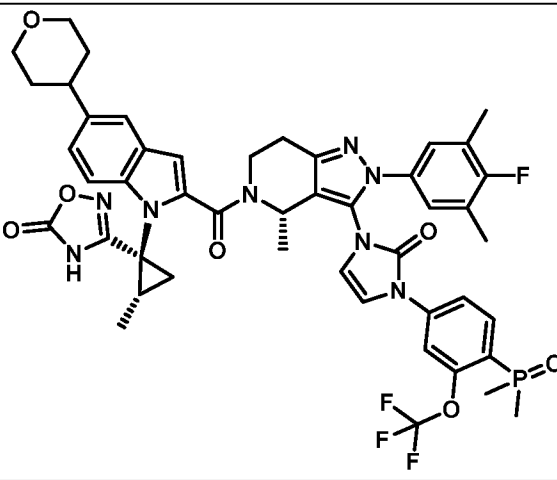
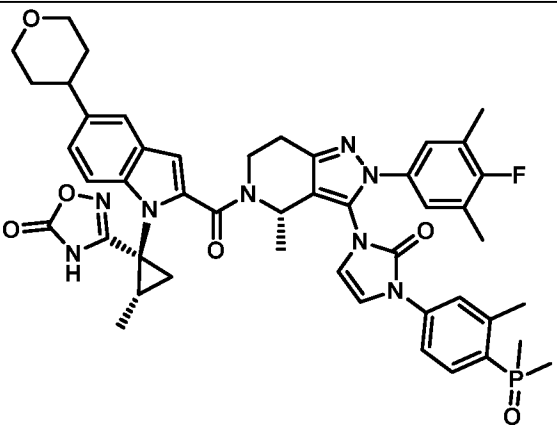
107a	 Chemical structure of compound 107a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 3 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 5. The tetrahydropyridine ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 2 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 6. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 4.
108a	 Chemical structure of compound 108a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 3 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 5. The tetrahydropyridine ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 2 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 6. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 4.
109a	 Chemical structure of compound 109a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 3 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 5. The tetrahydropyridine ring is substituted with a 4-(cyclohexyloxy)phenyl group at position 2 and a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 6. The pyrazole ring is also substituted with a 4-(hydroxy(phenyl)phosphoryl)phenyl group at position 4.

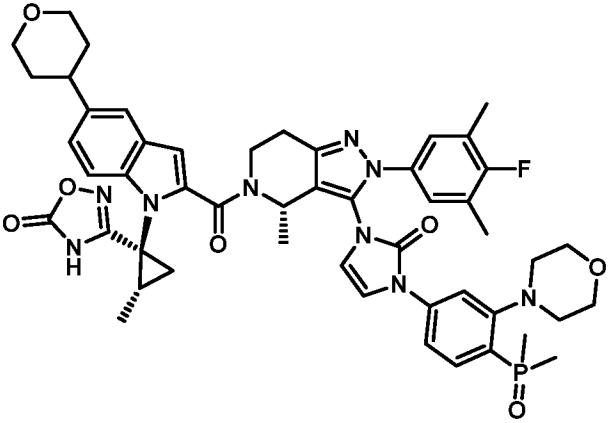
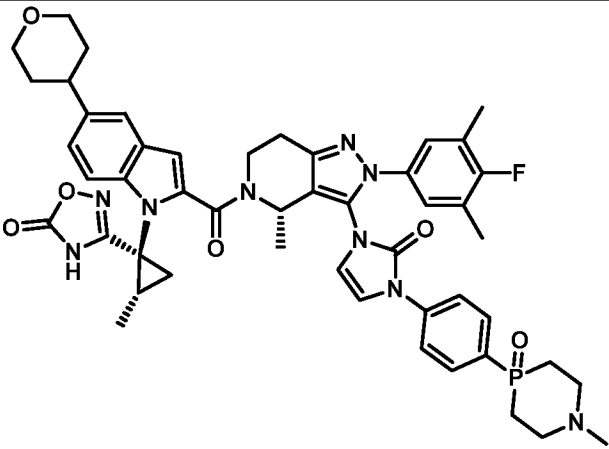
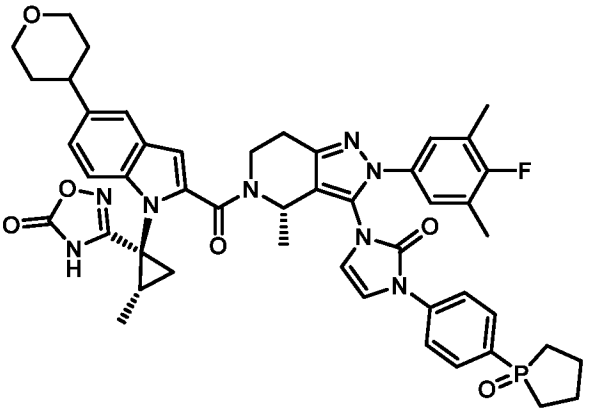
110a	
111a	
112a	

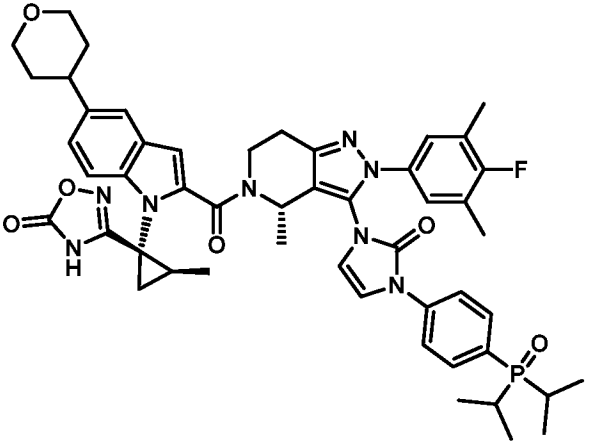
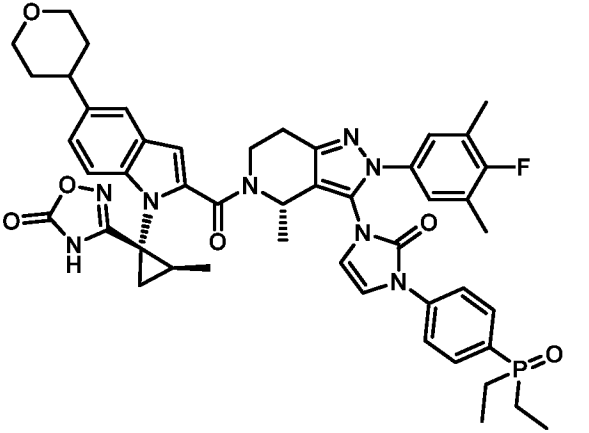
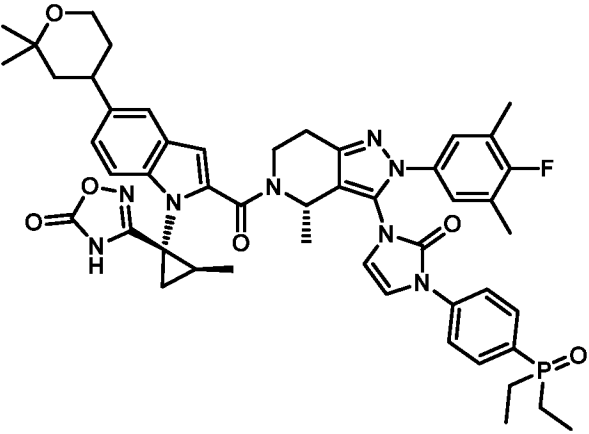
113a	 Chemical structure of compound 113a. It features a central pyrazolo[1,5-a]pyridine core. The left side is substituted with a 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-5-carboxamide group. The right side is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-carboxamide group and a 4-(2-(diethylphosphoryl)phenyl) group.
114a	 Chemical structure of compound 114a. It features a central pyrazolo[1,5-a]pyridine core. The left side is substituted with a 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-5-carboxamide group. The right side is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-carboxamide group and a 4-(2-(diethylphosphoryl)phenyl) group.
115a	 Chemical structure of compound 115a. It features a central pyrazolo[1,5-a]pyridine core. The left side is substituted with a 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl) group and a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-indolizino[1,2-b]pyridine-5-carboxamide group. The right side is substituted with a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-pyrazolo[1,5-a]pyridine-5-carboxamide group and a 4-(2-(diethylphosphoryl)phenyl) group.

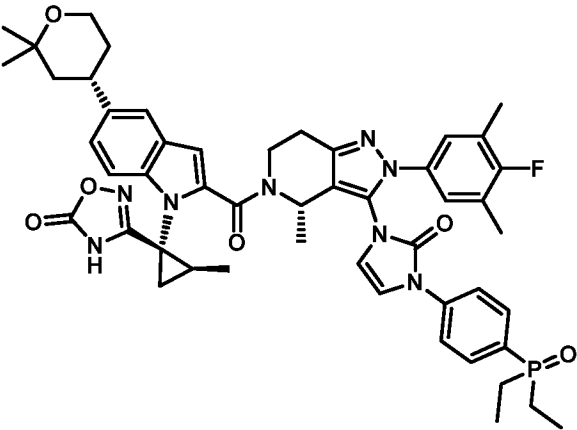
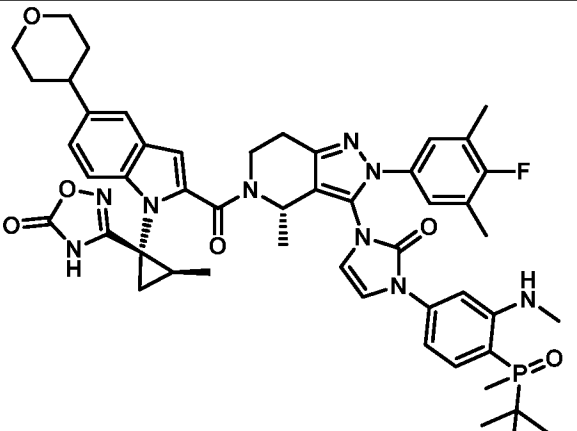
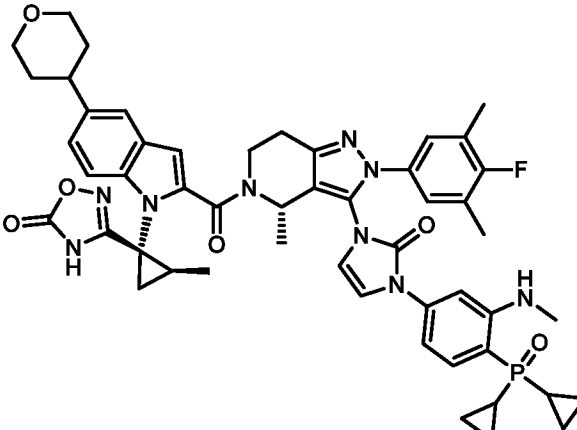
116a	
117a	
118a	

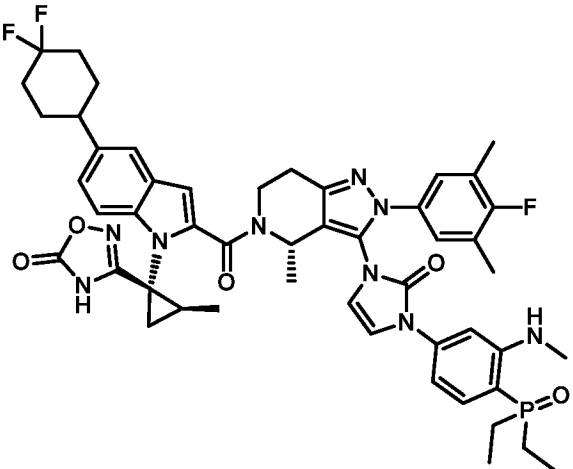
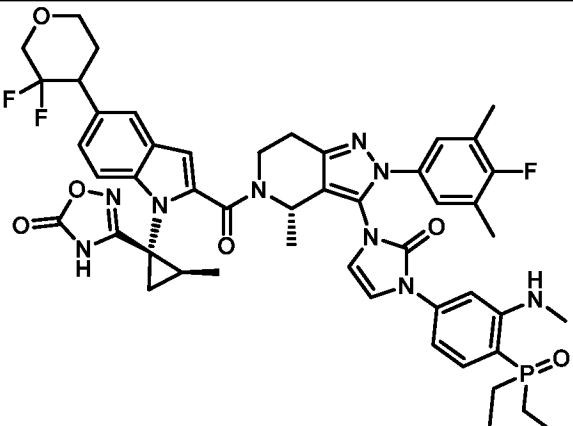
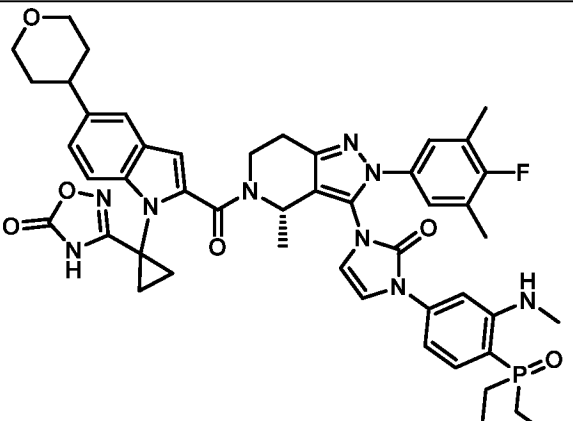
119a	
120a	
121a	

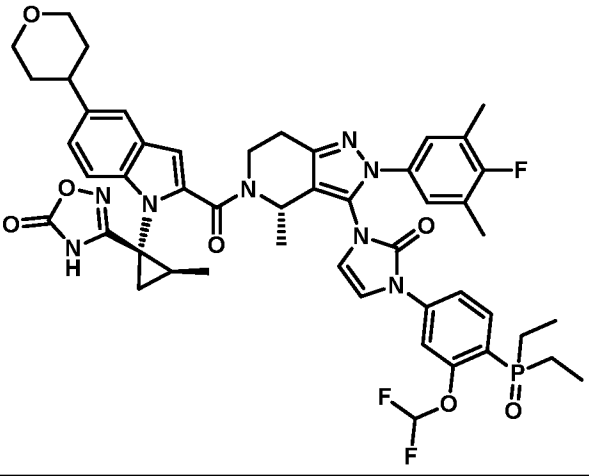
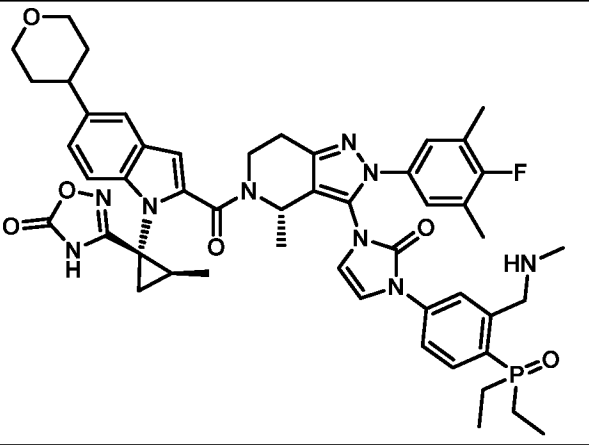
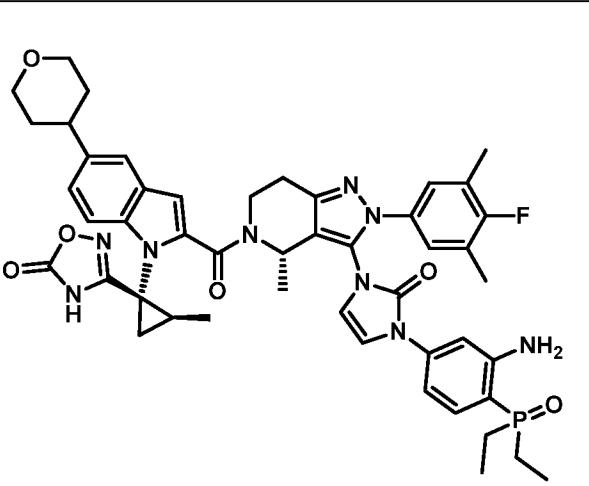
122a	 Chemical structure of compound 122a. It features a morpholine ring attached to a pyridine ring, which is linked via a carbonyl group to a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a fluorophenyl group and a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with a fluorine atom and a phosphonate group.
123a	 Chemical structure of compound 123a. It is similar to 122a, but the phosphonate group is replaced by a trifluoromethoxy group.
124a	 Chemical structure of compound 124a. It is similar to 122a, but the phosphonate group is replaced by a dimethylphosphonate group.

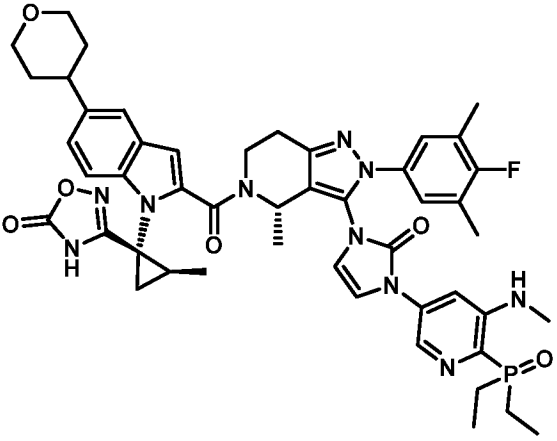
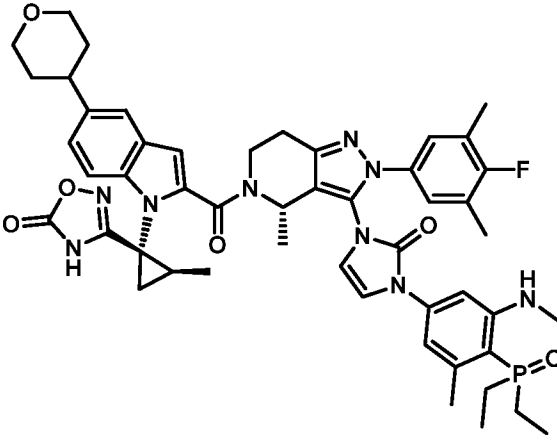
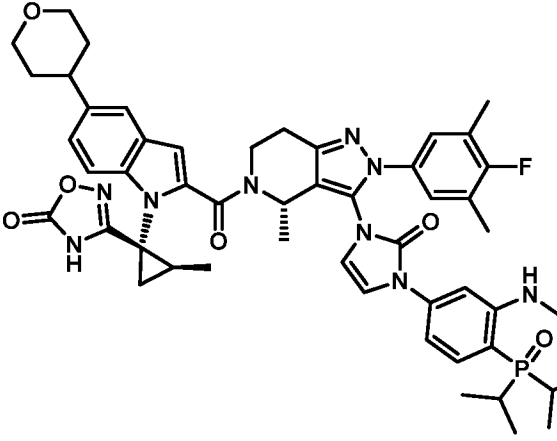
125a	
126a	
127a	

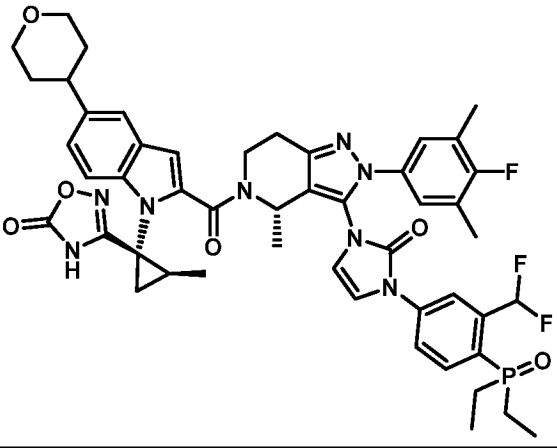
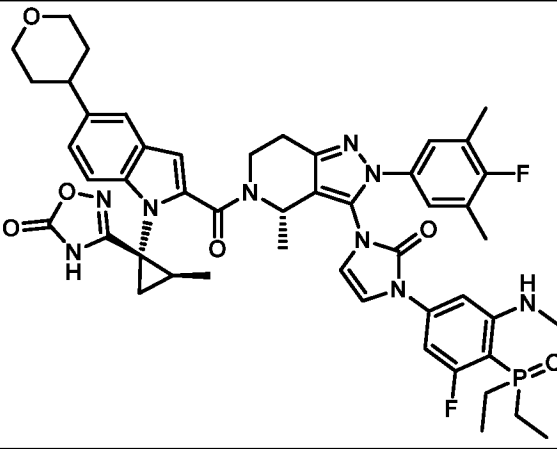
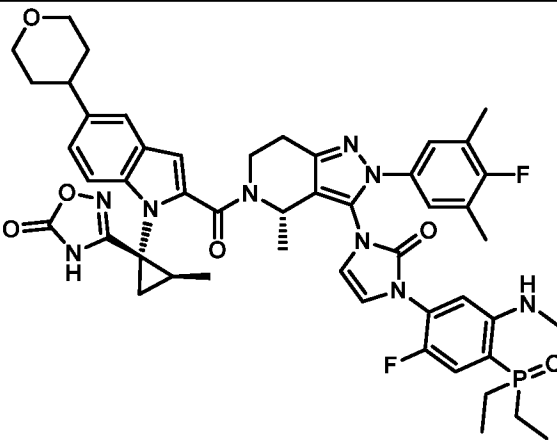
128a	 Chemical structure of compound 128a. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic core (indole-like) is substituted with a morpholine ring at the 6-position and a carbonyl group at the 3-position. This carbonyl is linked via an amide bond to a piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a triazole ring at the 4-position and a carbonyl group at the 2-position. The triazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with two methyl groups and a fluorine atom. The benzene ring is also linked via an amide bond to a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a phenyl ring, which is substituted with a phosphonate group (P(=O)(iPr)₂) at the para position.
129a	 Chemical structure of compound 129a. It is identical to compound 128a, except for the phosphonate group on the phenyl ring, which is a diethylphosphonate (P(=O)(Et)₂) instead of a diisopropylphosphonate.
130a	 Chemical structure of compound 130a. It is identical to compound 129a, except for the morpholine ring on the left, which is a 4,4-dimethylmorpholine instead of a morpholine.

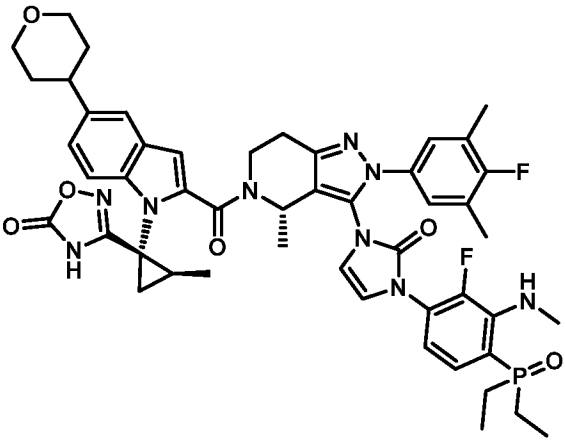
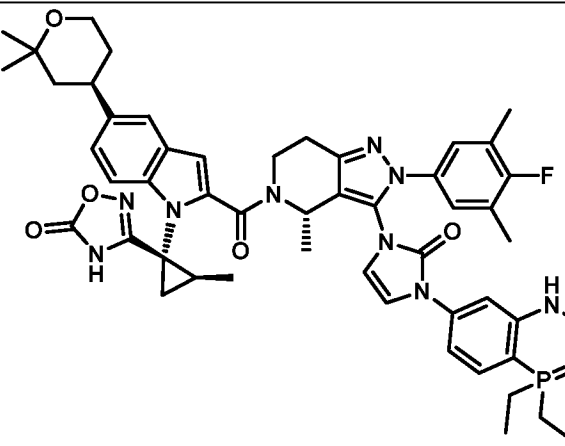
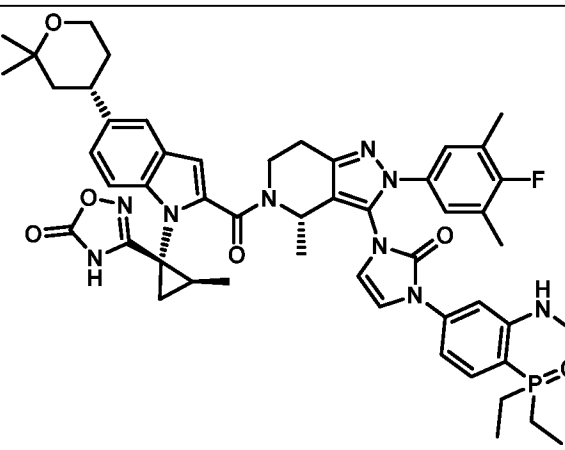
130b	
131a	
132a	

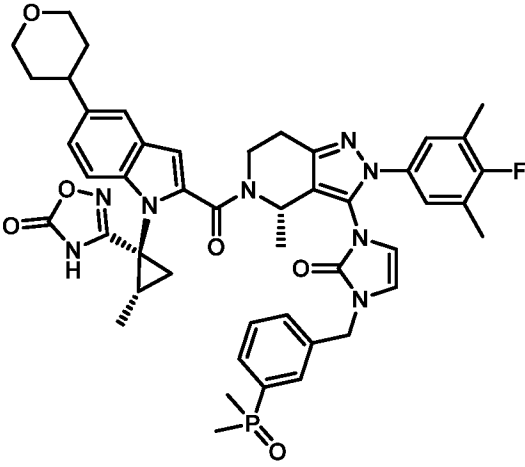
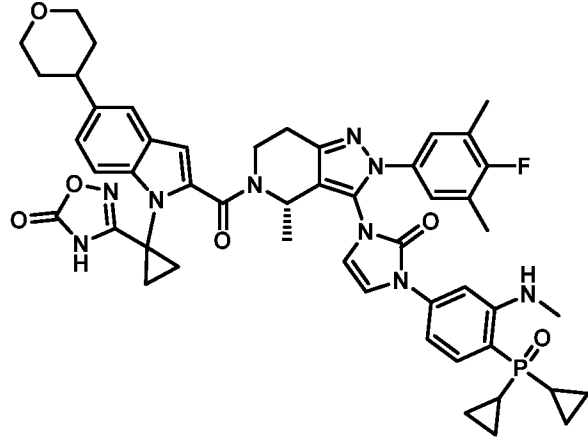
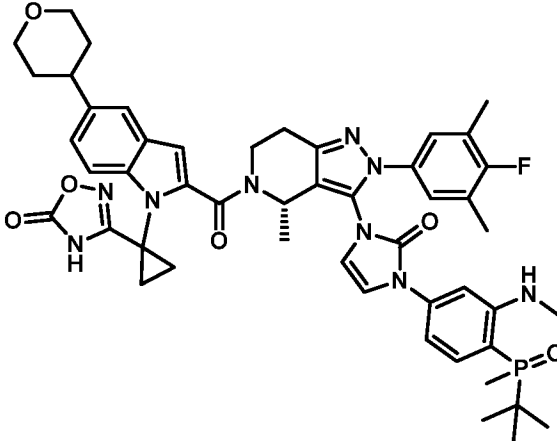
133a	 Chemical structure of compound 133a. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic core (indole-like) is substituted with a 4,4-difluorocyclohexyl group at the 6-position and a carbonyl group at the 3-position. This carbonyl is linked to a piperidine ring, which is further substituted with a 2,4-difluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The triazole is connected to a 4-(diethylphosphoryl)-2-methylphenyl group.
134a	 Chemical structure of compound 134a. It is similar to 133a, but the 4,4-difluorocyclohexyl group is replaced by a 4,4-difluoro-4H-pyran-2-yl group.
135a	 Chemical structure of compound 135a. It is similar to 133a, but the 4,4-difluorocyclohexyl group is replaced by a tetrahydropyran-4-yl group.

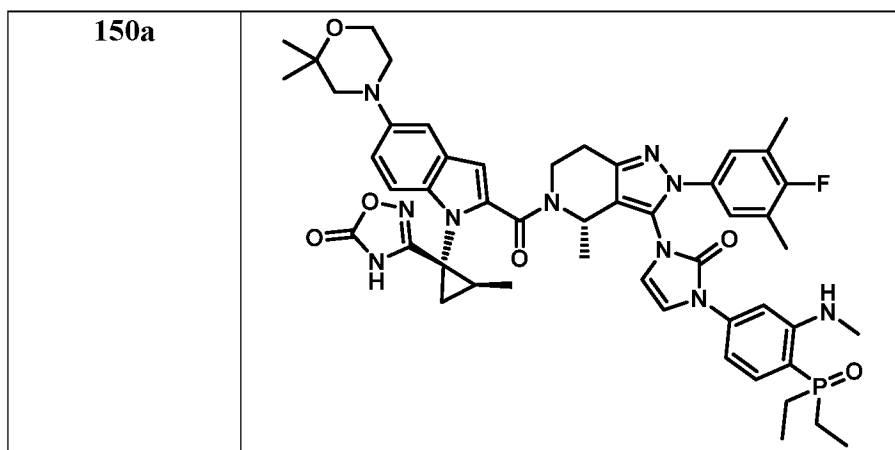
136a	
137a	
138a	

139a	
140a	
141a	

142a	
143a	
144a	

145a	
146a	
146b	

147a	 Chemical structure of compound 147a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-one ring fused to a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. The pyrimidinone ring is substituted with a morpholine group at position 6 and a cyclopropylmethyl group at position 4. The pyridine ring is substituted with a 3,4-dimethyl-5-fluorophenyl group at position 3 and a 4-(dimethylphosphoryl)benzyl group at position 2. The two rings are connected via a carbonyl group at position 1 of the pyrimidinone ring.
148a	 Chemical structure of compound 148a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-one ring fused to a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. The pyrimidinone ring is substituted with a morpholine group at position 6 and a cyclopropylmethyl group at position 4. The pyridine ring is substituted with a 3,4-dimethyl-5-fluorophenyl group at position 3 and a 4-(dimethylphosphoryl)benzyl group at position 2. The two rings are connected via a carbonyl group at position 1 of the pyrimidinone ring.
149a	 Chemical structure of compound 149a. It features a central core consisting of a 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-2(1H)-one ring fused to a 1,2,3,4-tetrahydropyridine ring. The pyrimidinone ring is substituted with a morpholine group at position 6 and a cyclopropylmethyl group at position 4. The pyridine ring is substituted with a 3,4-dimethyl-5-fluorophenyl group at position 3 and a 4-(dimethylphosphoryl)benzyl group at position 2. The two rings are connected via a carbonyl group at position 1 of the pyrimidinone ring.



Соединения формулы (I) включают их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, соединения формулы (I) также включают другие соли указанных соединений, которые не обязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые могут являться подходящими промежуточными соединениями для

5 получения и/или очистки соединений формулы (I) и/или для разделения энантиомеров соединений формулы (I). Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I) включают соли трифторуксусной кислоты.

Кроме того, следует понимать, что соединения формулы (I) или их соли могут

10 быть выделены в виде сольватов и, соответственно, что любой указанный сольват включен в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы (I) и их соли могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.д.

15 *Фармацевтические композиции и введение*

При применении в качестве фармацевтических средств соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, можно вводить в виде фармацевтических композиций. Указанные композиции могут быть получены способом, хорошо известным в области фармацевтики, и могут быть введены

разными способами в зависимости от необходимости местного или системного лечения и от участка, требующего лечения. Введение может быть местным (включая чрескожное, эпидермальное, офтальмологическое и введение в слизистые оболочки, включая интраназальную, внутривлагалищную и ректальную доставку),
5 внутрилегочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков или аэрозолей, включая использование небулайзера; внутритрахеальное или интраназальное введение), пероральным или парентеральным. Пероральное введение может включать лекарственную форму, полученную с возможностью введения один раз в день или два раза в день (BID). Парентеральное введение
10 включает внутривенную, внутриартериальную, подкожную, интраперитонеальную, внутримышечную инъекцию или инфузию; или внутрочерепное, например, интратекальное или внутривентрикулярное введение. Парентеральное введение можно проводить в виде разовой дозы в болюс или, например, при помощи перфузионного насоса непрерывного действия. Фармацевтические композиции и
15 составы для местного введения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, кремы, гели, капли, суппозитории, распыляемые составы, жидкости и порошки. Могут требоваться или быть желательными традиционные фармацевтические носители, водные, порошковые или масляные основы, загустители и т.д.

20 В настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами (носителями). Например, фармацевтическую композицию получают с применением соединения
25 формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации композиция подходит для местного введения. При получении композиций, предложенных в настоящем документе, активный ингредиент, как правило, смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают внутри указанного носителя, например, в виде капсулы,
30 саше, бумажной упаковки или другого контейнера. Если вспомогательное вещество

служит в качестве разбавителя, то оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который действует как наполнитель, носитель или среда для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут присутствовать в виде таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердой или жидкой среде), мазей, содержащих, например, вплоть до 10% по массе активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, суппозиториев, стерильных инъекционных растворов и стерильно упакованных порошков. В некоторых вариантах реализации композицию получают с возможностью перорального введения. В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердый пероральный состав. В некоторых вариантах реализации композицию получают в виде таблетки или капсулы.

В настоящем документе дополнительно предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват совместно с фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом. Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в качестве активного ингредиента, могут быть получены путем тщательного смешения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата с фармацевтическим носителем согласно традиционным способам получения фармацевтических препаратов. Носитель может принимать широкий спектр форм в зависимости от желаемого способа введения (например, перорального парентерального). В некоторых вариантах реализации композиция представляет собой твердую пероральную композицию.

Подходящие фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Описание некоторых из указанных фармацевтически приемлемых носителей можно найти в *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, опубликованной Американской фармацевтической ассоциацией и Фармацевтическим обществом Великобритании.

Способы получения фармацевтических композиций описаны в многочисленных публикациях, таких как *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, второе издание, исправленное и дополненное*, тома 1–3, под редакцией Lieberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, тома 1–2, под редакцией 5 Avis et al; и *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, тома 1–2, под редакцией Lieberman et al; опубликовано в Marcel Dekker, Inc.

В некоторых вариантах реализации соединение или фармацевтическую композицию можно вводить в комбинации с одним или более традиционными фармацевтическими вспомогательными веществами. Фармацевтически приемлемые 10 вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются указанными, ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, самоэмульгируемые системы доставки лекарственных средств (SEDDS), такие как d- α -токоферола полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, применяемые в фармацевтических лекарственных формах, такие как 15 Tween, полуксамеры или другие схожие полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, Tris, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат 20 калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилена-полиоксипропилена и ланолин. Циклодекстрины, такие как α -, β - и γ -циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как 25 гидроксиметилциклодекстрины, включая 2- и 3-гидроксипропил- β -циклодекстрины, или другие солюбилизованные производные, также можно применять для улучшения доставки соединений, описанных в настоящем документе. Можно получать лекарственные формы или композиции, содержащие химическое соединение, такое как описано в настоящем документе, в количестве в диапазоне от 30 0,005% до 100%, при этом остальную часть составляет нетоксичное вспомогательное

вещество. Рассматриваемые композиции могут содержать 0,001%-100% химического соединения, предложенного в настоящем документе, в одном из вариантов реализации 0,1-95%, в другом варианте реализации 75-85%, в дополнительном варианте реализации 20-80%. Актуальные способы получения 5 указанных лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; см., например, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 22^e издание (Pharmaceutical Press, London, UK. 2012).

В некоторых вариантах реализации соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту, 10 нуждающемуся в этом, приемлемым способом введения. Приемлемые способы введения включают, но не ограничиваются указанными, трансбуккальный, кожный, эндоцервикальный, эндосинусиальный, эндотрахеальный, кишечный, эпидуральный, интерстициальный, внутрибрюшинный, внутриартериальный, внутрибронхиальный, интрабурсальный, внутримозговой, интрацистернальный, 15 внутрикоронарный, внутрикожный, внутрипротоковый, интрадуоденальный, интрадуральный, интраэпидермальный, внутрипищеводный, внутрижелудочный, внутридесенный, внутрь подвздошной кишки, внутрилимфатический, интрамедуллярный, внутрь мозговых оболочек, внутримышечный, внутрь яичника, интраперитонеальный, интрапростатический, внутрилегочный, интрасинусиальный, 20 интраспинальный, интрасиновиальный, внутрь яичка, интратекальный, интратубулярный, внутриопухолевый, внутриматочный, внутрисосудистый, внутривенный, назальный (например, интраназальный), назогастральный, пероральный, парентеральный, чрескожный, перидуральный, ректальный, респираторный (ингаляционный), подкожный, подъязычный, подслизистый, 25 местный, трансдермальный, трансмукозальный, транстрахеальный, в мочеточники, в мочеиспускательный канал и внутривлагалищный. В некоторых вариантах реализации предпочтительным способом введения является парентеральный (например, внутриопухолевый).

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) или его 30 фармацевтически приемлемая соль или сольват (например, соединение любой из

формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, или содержащие их фармацевтические композиции могут быть включены в состав для парентерального введения, например, включены в состав для инъекции внутриартериальным, 5 внутригрудным, интракраниальным, внутривенным, внутримышечным, подкожным или интраперитонеальным способами. Например, указанные композиции можно получать в виде инъекционных препаратов, либо жидких растворов, либо суспензий; также можно получать твердые формы, подходящие для применения для получения растворов или суспензий путем добавления жидкости 10 перед инъекцией; и препараты также могут быть эмульгированными. Получение указанных составов будет понятно специалистам в данной области техники после изучения настоящего изобретения. В некоторых вариантах реализации применяют устройства для парентерального введения. Например, указанные устройства могут включать игольные инъекторы, микроигольные инъекторы, безыгольные инъекторы 15 и устройства для способов инфузии.

В некоторых вариантах реализации фармацевтические формы, подходящие для применения в виде инъекционных препаратов, включают стерильные водные растворы или дисперсии; составы, включающие кунжутное масло, арахисовое масло или водный пропиленгликоль; и стерильные порошки для получения стерильных 20 инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением. В некоторых вариантах реализации форма должна быть стерильной и текучей в такой степени, чтобы ее можно было легко вводить путем инъекции. В некоторых вариантах реализации форма должна быть стабильной в условиях производства и хранения и должна быть защищена от загрязняющего действия микроорганизмов, 25 таких как бактерии и грибки.

В некоторых вариантах реализации носитель также может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащий(-ую), например, воду, этанол, многоатомный спирт (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.д.), их подходящие смеси и растительные масла. В некоторых 30 вариантах реализации надлежащую текучесть можно поддерживать, например,

путем использования покрытия, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и с использованием поверхностно-активных веществ. В некоторых вариантах реализации действие микроорганизмов можно предотвращать при помощи разных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.д. В некоторых вариантах реализации включены изотонические агенты, например, сахара или хлорид натрия. В некоторых вариантах реализации может быть обеспечено пролонгированное всасывание инъекционных композиций путем применения в композициях агентов, задерживающих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

В некоторых вариантах реализации стерильные инъекционные растворы получают путем введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) в требуемом количестве в надлежащий растворитель совместно с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, и последующей стерилизации фильтрованием. В некоторых вариантах реализации дисперсии получают путем введения разных стерилизованных активных ингредиентов в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и другие требуемые ингредиенты из числа перечисленных выше. В некоторых вариантах реализации стерильные порошки применяют для получения стерильных инъекционных растворов. В некоторых вариантах реализации способы получения представляют собой вакуумную сушку и лиофильную сушку, которые приводят к получению порошка активного ингредиента, а также любых дополнительных желаемых ингредиентов из описанного выше раствора, полученного путем стерилизации фильтрованием.

В некоторых вариантах реализации фармакологически приемлемые вспомогательные вещества, подходящие для ректальной композиции в виде геля, крема, клизмы или ректального суппозитория, включают без ограничений любое одно или более из глицеридов масла какао, синтетических полимеров, таких как

поливинилпирролидон, ПЭГ (такой как ПЭГ для мазей), глицерина, глицеринированного желатина, гидрогенизированных растительных масел, полоксамеров, смесей полиэтиленгликолей разной молекулярной массы и сложных эфиров жирных кислот и полиэтиленгликоля, вазелина, безводного ланолина, масла печени акулы, сахарината натрия, ментола, масла сладкого миндаля, сорбита, бензоата натрия, аноксиды SBN, эфирного масла ванили, аэрозоля, парабенов в феноксиэтаноле, метил-п-оксибензоата натрия, пропил-п-оксибензоата натрия, диэтиламина, карбомеров, карбопола, метилоксибензоата, простого макроголцетостеарилового эфира, кокоил-каприлокапрата, изопропилового спирта, пропиленгликоля, жидкого парафина, ксантановой камеди, карбокси-
10 метабисульфита, эдетата натрия, бензоата натрия, метабисульфита калия, экстракта семян грейпфрута, метилсульфонилметана (МСМ) , молочной кислоты, глицина, витаминов, таких как витамин А и Е, и ацетата калия.

В некоторых вариантах реализации суппозитории могут быть получены путем смешения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтических композиций, таких как описано в настоящем документе, с подходящими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые
20 являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и, таким образом, плавятся в прямой кишке и высвобождают активное соединение. В некоторых вариантах реализации композиции для ректального введения имеют форму клизмы.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, или содержащую его фармацевтическую композицию включают в состав для местной доставки в
25

пищеварительный или ЖК тракт путем перорального введения (например, в виде твердых или жидких лекарственных форм).

В некоторых вариантах реализации твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы.

- 5 В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция,
- 10 и/или с: а) наполнителями или объемообразующими агентами, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связывающими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция,
- 15 картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, е) замедляющими растворение агентами, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммонийные соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина,
- 20 и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смеси. Например, в случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты. В некоторых вариантах реализации твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и
- 25 твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.д.

- В некоторых вариантах реализации фармацевтические композиции могут иметь вид стандартной лекарственной формы, такой как пилюля или таблетка, и,
- 30 таким образом, композиция может содержать, помимо соединения формулы (I) или

его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), таких как предложено в настоящем документе, разбавитель, такой как лактоза, сахароза, фосфат дикальция и т.д.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния и т.д.; и связывающее вещество, такое как крахмал, аравийская камедь, поливинилпирролидин, желатин, целлюлоза, производные целлюлозы и т.д. В некоторых вариантах реализации другую твердую лекарственную форму, порошок, округлые микросферы, раствор или суспензию (например, в пропиленкарбонате, растительных маслах, ПЭГ, полоксамере 124 или триглицеридах), заключают внутри капсулы (капсулы с желатиновой или целлюлозной основой). В некоторых вариантах реализации также рассматривают стандартные лекарственные формы, в которых одно или более соединений и фармацевтических композиций, таких как предложено в настоящем документе, или дополнительных активных агентов физически отделены друг от друга; например, капсулы с гранулами (или таблетки в капсуле) каждого лекарственного средства; двухслойные таблетки; двухкамерные желатиновые капсулы, и т.д. В некоторых вариантах реализации также рассматривают пероральные лекарственные формы с кишечнорастворимым покрытием или отсроченным высвобождением.

В некоторых вариантах реализации другие физиологически приемлемые смеси могут содержать смачивающие агенты, эмульгаторы, диспергирующие агенты или консерванты, которые особенно подходят для предотвращения роста или действия микроорганизмов. Например, разные консерванты хорошо известны и включают, например, фенол и аскорбиновую кислоту.

В некоторых вариантах реализации вспомогательные вещества являются стерильными и, в целом, не содержат нежелательные вещества. Например, указанные композиции можно стерилизовать общепринятыми хорошо известными способами стерилизации. В некоторых вариантах реализации для различных вспомогательных веществ пероральной лекарственной формы, таких как таблетки и капсулы, стерильность не требуется. Например, может быть достаточным стандарт Фармакопеи США/Национального формуляра (USP/NF).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, или содержащую его фармацевтическую композицию включают в состав для внутриглазного введения. В некоторых вариантах реализации офтальмологические композиции могут включать без ограничений любое одно или более из следующего: вискогены (например, карбоксиметилцеллюлозу, глицерин, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль); стабилизаторы (например, плуроники (трехблочные сополимеры), циклодекстрины); консерванты (например, хлорид бензалкония, ЭДТА, SofZia (борная кислота, пропиленгликоль, сорбит и хлорид цинка; Alcon Laboratories, Inc.), пурит (стабилизированный оксихлорный комплекс; Allergan, Inc.)).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, или содержащую его фармацевтическую композицию включают в состав для местного введения на кожу или слизистую (например, наочно или чрескожно). В некоторых вариантах реализации композиции для местного введения могут включать мази и кремы. В некоторых вариантах реализации мази представляют собой полутвердые препараты, которые, как правило, содержат основу из вазелина или других продуктов нефтепереработки. В некоторых вариантах реализации кремы, содержащие выбранный активный агент, как правило, представляют собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии, часто либо типа масло-в-воде, либо типа вода-в-масле. Например, кремовые основы, как правило, смываются водой и содержат масляную фазу, эмульгатор и водную фазу. Например, масляная фаза, также иногда называемая «внутренней» фазой, в общем случае содержит вазелин и жирный спирт, такой как цетиловый или стеариловый спирт; водная фаза, как правило, хотя и не обязательно, превышает масляную фазу по объему и в общем случае содержит увлажнитель. В некоторых вариантах реализации эмульгатор в составе крема в общем случае

представляет собой неионогенное, анионное, катионное или амфотерное поверхностно-активное вещество. В некоторых вариантах реализации, как и в случае других носителей или наполнителей, основа мази должна быть инертной, стабильной, не раздражающей и не повышающей чувствительность.

5 В любом из приведенных выше вариантов реализации фармацевтические композиции, такие как описано в настоящем документе, могут включать одно или более из следующего: липиды, многослойные везикулы со сшивками между двойными слоями, наночастицы или микрочастицы на основе биоразлагаемой поли(D,L-молочной-гликолевой кислоты) [PLGA] или на основе полиангидрида и
10 липидные бислои на подложке нанопористых частиц.

В некоторых вариантах реализации дозировку соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) определяют на основе множества факторов, включая, но не
15 ограничиваясь указанными, тип, возраст, массу тела, пол, состояние здоровья пациента, тяжесть состояния пациента, способ введения и активность соединения или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах реализации надлежащая дозировка для конкретной ситуации может быть определена специалистом в области медицины. В некоторых вариантах реализации общая
20 дневная дозировка может быть разделена и введена частями в течение дня или посредством обеспечения непрерывной доставки.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или
25 сольват) вводят в дозе от примерно 0,01 до примерно 1000 мг, например, от примерно 0,1 до примерно 30 мг, от примерно 10 до примерно 80 мг, от примерно 0,5 до примерно 15 мг, от примерно 50 мг до примерно 200 мг, от примерно 100 мг до примерно 300 мг, от примерно 200 до примерно 400 мг, от примерно 300 мг до примерно 500 мг, от примерно 400 мг до примерно 600 мг, от примерно 500 мг до

примерно 800 мг, от примерно 600 мг до примерно 900 мг или от примерно 700 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах реализации доза представляет собой терапевтически эффективное количество.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, вводят в дозировке от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 100 мг/кг (например, от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 25 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг; от примерно 0,0002 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 25 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг; от примерно 0,001 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 25 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг; от примерно 0,01 мг/кг до примерно 0,1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 25 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 5 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 1 мг/кг; от примерно 0,1 мг/кг до примерно 0,5 мг/кг). В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват), такие как описано в настоящем документе, вводят в дозировке примерно 100 мг/кг.

В некоторых вариантах реализации приведенные выше дозировки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

(например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) можно вводить ежедневно (например, в виде одной дозы или двух или более разделенных доз) или не ежедневно (например, через день, через два дня на третий, через три дня на четвертый, раз в неделю, два раза в неделю, раз в две недели, раз в месяц).

В некоторых вариантах реализации период введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата), таких как описано в настоящем документе, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В некоторых вариантах реализации изобретения период времени, на который прекращают введение, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят пациенту в течение периода времени, после которого следует отдельный период времени, в течение которого введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) прекращают. В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят в течение первого периода, во время второго периода, который следует за первым периодом, введение прекращают, после чего следует

третий период, в котором введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) возобновляют, а затем четвертый период после третьего периода, в течение которого введение прекращают. Например, последовательность периода введения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) и последующего периода, на время которого введение прекращают, повторяют в течение определенного или неопределенного периода времени. В некоторых вариантах реализации период введения составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более. В некоторых вариантах реализации период времени, на который прекращают введение, составляет 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев или более.

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) перорально вводят пациенту один или более раз в день (например, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или в виде однократной дневной дозы).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) вводят парентерально пациенту один или более раз в день (например, от 1

до 4 раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день или в виде однократной дневной дозы).

В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват (например, соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) парентерально вводят пациенту еженедельно.

Способы лечения

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения пациента (например, человека), страдающего от заболевания, нарушения или состояния, при котором модуляция GLP-1R (например, подавленного или нарушенного и/или повышенного или нежелательного уровня GLP-1R) благоприятно сказывается на лечении основной патологии и/или симптомов и/или прогрессирования заболевания, нарушения или состояния. В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, могут включать или дополнительно включать лечение одного или более состояний, которые связаны с, сопутствуют или возникают в результате любого одного или более состояний, описанных в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с ГПП-1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтической композиции, такой как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации заболевание, нарушение или состояние включает, но не ограничивается указанными, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа, юношеский сахарный диабет 2 типа, идиопатический сахарный диабет 1 типа (тип 1b), атипичный диабет молодых (YOAD), юношеский диабет

взрослого типа (MODY), латентный аутоиммунный диабет у взрослых (LADA), ожирение (включая гипоталамическое ожирение и моногенное ожирение), увеличение массы тела при применении других агентов, идиопатическую внутричерепную гипертензию, синдром Вольфрама, подагру, чрезмерную тягу к сахару, гипертриглицеридемию, дислипидемию, сахарный диабет, связанный с нарушением питания, гестационный диабет, заболевание почек, дисфункцию адипоцитов, апноэ во сне, отложение висцерального жира, нарушения пищевого поведения, сердечно-сосудистое заболевание, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гипертрофию левого желудочка, заболевание периферических артерий, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, травматическое повреждение мозга, заболевание периферических сосудов, дисфункцию эндотелия, нарушение эластичности сосудов, рестеноз сосудов, тромбоз, гипертензию, легочную гипертензию, рестеноз после ангиопластики, перемежающуюся хромоту, гипергликемию, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, злоупотребление алкоголем, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, отказ от курения, предменструальный синдром, стенокардию, диабетическую нефропатию, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, макулярную дегенерацию, катаракту, гломерулосклероз, артрит, остеопороз, лечение зависимости, кокаиновую зависимость, биполярное расстройство/большое депрессивное расстройство, нарушения кожи и соединительной ткани, изъязвление стоп, псориаз, первичную полидипсию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), язвенный колит, воспалительное заболевание кишечника, колит, синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, синдром короткой кишки, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, нарушение когнитивной деятельности, шизофрению и синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В некоторых вариантах реализации заболевание, нарушение или состояние включает, но не ограничивается указанными, сахарный диабет 2 типа, юношеский сахарный диабет 2 типа, ожирение, идиопатическую внутричерепную гипертензию, синдром Вольфрама, увеличение массы тела при применении других агентов, подагру, чрезмерную тягу к сахару, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гестационный диабет, заболевание почек (например, острое нарушение функции почек, канальцевую дисфункцию, провоспалительные изменения проксимальных канальцев), дисфункцию адипоцитов, апноэ во сне, отложение висцерального жира, нарушения пищевого поведения, сердечно-сосудистое заболевание, застойную сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, гипертрофию левого желудочка, заболевание периферических артерий, инсульт, геморрагический инсульт, ишемический инсульт, транзиторные ишемические атаки, атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание, гипергликемию, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, злоупотребление алкоголем, хроническую почечную недостаточность, метаболический синдром, синдром X, отказ от курения, предменструальный синдром, стенокардию, диабетическую нефропатию, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, биполярное расстройство/большое депрессивное расстройство, нарушения кожи и соединительной ткани, изъязвление стоп, псориаз, первичную полидипсию, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), синдром короткой кишки, болезнь Паркинсона, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации заболевание, нарушение или состояние включает, но не ограничивается указанными, сахарный диабет 2 типа, юношеский сахарный диабет 2 типа, ожирение, идиопатическую внутричерепную гипертензию, синдром Вольфрама, увеличение массы тела при применении других агентов, подагру, чрезмерную тягу к сахару, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гестационный диабет, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира,

инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, инсульт, транзиторные ишемические атаки, гипергликемию, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, хроническую почечную недостаточность, синдром X, стенокардию, диабетическую нефропатию, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, нарушения кожи и соединительной ткани, изъязвление стоп или любую их комбинацию.

В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, описанные в настоящем документе, индуцируют одно или более из снижения уровня глюкозы в крови (например, снижают уровень глюкозы в крови), снижения уровня гемоглобина A1c (HbA1c) в крови, стимуляции синтеза инсулина, стимуляции секреции инсулина, увеличения массы β -клеток, модуляции секреции желудочной кислоты, модуляции опорожнения желудка, снижения индекса массы тела (ИМТ) и/или снижения выработки глюкагона (например, уровня). В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, описанные в настоящем документе, могут снижать уровень глюкозы в крови, снижать уровень гемоглобина A1c (HbA1c) в крови, стимулировать синтез инсулина, стимулировать секрецию инсулина, увеличивать массу β -клеток, модулировать секрецию желудочной кислоты, модулировать опорожнение желудка, снижать индекс массы тела (ИМТ), снижать выработку глюкагона (например, уровень) или обеспечивать любую их комбинацию. В определенных вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, описанные в настоящем документе, стабилизируют уровень глюкозы и инсулина в сыворотке (например, концентрацию глюкозы и инсулина в сыворотке). В настоящем документе также предложены способы модуляции уровня глюкозы или инсулина у пациента, нуждающегося в указанной модуляции, включающие введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB),

(IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтической композиции, таких как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации в настоящем документе предложен способ снижения риска (например, по меньшей мере примерно на 20%, по меньшей мере на 30%, по меньшей мере на 40%, по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 60%, по меньшей мере на 70% или по меньшей мере на 80%) тяжелых нежелательных сердечно-сосудистых явлений (ТНССЯ) у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтической композиции, таких как описано в настоящем документе. В определенных из указанных вариантов реализации пациент представляет собой взрослого человека, у которого диагностирован диабет 2 типа (СД2). В определенных вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека, у которого диагностировано заболевание сердца. В определенных вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека, у которого диагностированы диабет 2 типа (СД2) и заболевание сердца. В определенных вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека, который страдает от диабета 2 типа (СД2). В определенных вариантах реализации пациент представляет собой взрослого человека, который страдает от заболевания сердца. В определенных вариантах реализации пациент страдает от диабета 2 типа (СД2) и заболевания сердца.

Показания

Ожирение

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой ожирение и состояния, заболевания или нарушения, которые сопровождаются или связаны с ожирением. Неограничивающие примеры ожирения и состояний, связанных с ожирением, включают симптоматическое ожирение, простое ожирение, детское ожирение, болезненное ожирение и абдоминальное

ожирение (центральное ожирение, характеризующееся отложением брюшного жира). Неограничивающие примеры симптоматического ожирения включают эндокринное ожирение (например, синдром Кушинга, гипотиреоз, инсулиному, диабет II типа с ожирением, псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм),
5 гипоталамическое ожирение, врожденное ожирение (например, синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Бидля) и ожирение, вызванное лекарственными средствами (например, ожирение, индуцированное стероидами, фенотиазином, инсулином, агентом на основе сульфонилмочевины или β -блокатором).

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение
10 связано с ожирением. Примеры указанных состояний, заболеваний или нарушений включают без ограничений нарушения толерантности к глюкозе, диабет (например, диабет 2 типа, диабет с ожирением), нарушение метаболизма липидов, гиперлипидемию, гипертензию, сердечную недостаточность, гиперурикемию, подагру, жировую болезнь печени (включая неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)),
15 ишемическую болезнь сердца (например, инфаркт миокарда, стенокардию), инфаркт головного мозга (например, тромбоз головного мозга, транзиторную церебральную ишемическую атаку), заболевание костей или суставов (например, остеоартрит коленного сустава, остеоартрит тазобедренного сустава, деформирующий спондилит, люмбаго), синдром апноэ во сне, гиповентиляционный синдром при
20 ожирении (синдром Пиквика), нарушение менструальной функции (например, нарушение менструального цикла, нарушение менструального кровотока и цикла, аменорею, нарушения катамениальных симптомов), синдром висцерального ожирения, недержание мочи и метаболический синдром. В некоторых вариантах реализации химическое соединение и фармацевтические композиции, описанные в
25 настоящем документе, можно применять для лечения пациентов, у которых проявляются симптомы как ожирения, так и дефицита инсулина.

Диабет

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой диабет. Неограничивающие примеры диабета включают

сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа (например, диабет 2 типа после диетотерапии, диабет 2 типа после лечения сульфонилмочевинной, запущенный диабет 2 типа, диабет 2 типа после долгосрочного лечения инсулином), сахарный диабет (например, инсулинонезависимый сахарный диабет, инсулинозависимый сахарный диабет), гестационный диабет, диабет с ожирением, аутоиммунный диабет и «пограничный» диабет. В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой сахарный диабет 2 типа (например, диабет 2 типа после диетотерапии, диабет 2 типа после лечения сульфонилмочевинной, запущенный диабет 2 типа, диабет 2 типа после долгосрочного лечения инсулином).

В настоящем документе предложен способ лечения сахарного диабета у пациента, включающий (а) определение того, что пациент страдает от сахарного диабета 2 типа, и (b) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтической композиции, таких как описано в настоящем документе.

В настоящем документе предложен способ лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, включающий введение пациенту, у которого выявлен или диагностирован сахарный диабет 2 типа, терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата) или фармацевтической композиции, таких как описано в настоящем документе.

В настоящем документе также предложен способ лечения сахарного диабета 2 типа у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата (например, соединения любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемой соли или

сольвата) или фармацевтической композиции, таких как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, снижают уровень глюкозы в плазме натощак. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, снижают уровень глюкозы в плазме после приема пищи. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, снижают уровень HbA1c. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, снижают уровень глюкагона. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, повышают уровень инсулина. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы лечения пациента, страдающего от состояния, заболевания или нарушения (например, сахарного диабета 2 типа), описанные в настоящем документе, снижают ИМТ.

В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме натощак на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме натощак на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме натощак на величину от примерно 25% до

примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме натощак примерно до 126 мг/дл или менее, примерно до 110 мг/дл или менее или примерно до 90 мг/дл или менее является признаком лечения сахарного диабета 2 типа.

- 5 В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме после приема пищи на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме после приема пищи на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме после приема пищи на величину от примерно 25% до примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкозы в плазме после приема пищи примерно до 200 мг/дл или менее, примерно до 150 мг/дл или менее или примерно до 130 мг/дл или менее является признаком лечения сахарного диабета 2 типа.

- 20 В некоторых вариантах реализации снижение уровня HbA1c на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня HbA1c на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня HbA1c на величину от примерно 25% до примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня HbA1c примерно до 6,5% или менее, примерно до 6,0% или менее или примерно до 5,0% или менее является признаком лечения сахарного диабета 2 типа.

- 25 В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкагона на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкагона на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение уровня глюкагона на величину

от примерно 25% до примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации повышение уровня инсулина на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации повышение уровня инсулина на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации повышение уровня инсулина на величину от примерно 25% до примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа.

В некоторых вариантах реализации снижение ИМТ на величину от примерно 5% до примерно 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение ИМТ на величину от примерно 15% до примерно 80% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение ИМТ на величину от примерно 25% до примерно 60% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение ИМТ примерно на 10%, примерно на 15%, примерно на 20%, примерно на 25%, примерно на 30%, примерно на 35%, примерно на 40%, примерно на 45%, примерно на 50%, примерно на 55%, примерно на 60%, примерно на 65%, примерно на 70%, примерно на 75%, примерно на 80%, примерно на 85%, примерно на 90% или примерно на 95% является признаком лечения сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации снижение ИМТ примерно до 40 или менее, примерно до 30 или менее или примерно до 20 или менее является признаком лечения сахарного диабета 2 типа.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение связано с диабетом (например, является осложнением диабета). Неограничивающие примеры нарушений, связанных с диабетом, включают ожирение, нарушения, связанные с ожирением, метаболический синдром, нейропатию, нефропатию (например, диабетическую нефропатию), ретинопатию, диабетическую кардиомиопатию, катаракту, макроангиопатию, остеопению, гиперосмолярную диабетическую кому, инфекционное заболевание (например, респираторную инфекцию, инфекцию мочевыводящих путей, желудочно-кишечную инфекцию,

инфекции мягких тканей кожи, инфекцию нижних конечностей), диабетическую гангрену, ксеростомию, гипакузию, нарушение мозгового кровообращения, диабетическую кахексию, замедленное заживление ран, диабетическую дислипидемию, нарушение периферического кровообращения, факторы риска 5 сердечно-сосудистых заболеваний (например, ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий, цереброваскулярного заболевания, гипертензии, и факторы риска, связанные с неконтролируемым уровнем холестерина и/или липидов и/или воспалением), НАСГ, перелом кости и когнитивную дисфункцию.

10 Другие неограничивающие примеры нарушений, связанных с диабетом, включают преддиабет, гиперлипидемию (например, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, холестеринемию при высоком уровне ЛПНП, холестеринемию при низком уровне ЛПВП, постпрандиальную гиперлипемию), 15 метаболический синдром (например, метаболическое расстройство, при котором активация GLP-1R оказывает благоприятное действие, метаболический синдром X), гипертензию, нарушение толерантности к глюкозе (IGT), инсулинорезистентность и саркопению.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой диабет и ожирение (диаожирение). В некоторых вариантах 20 реализации соединения, описанные в настоящем документе, подходят для улучшения терапевтической эффективности метформина.

Нарушения в метаболически важных тканях

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой нарушение в метаболически важной ткани. Неограничивающие 25 примеры метаболически важных тканей включают печень, жировую ткань, поджелудочную железу, почку и кишечник.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой жировую болезнь печени. Жировые болезни печени включают,

но не ограничиваются указанными, неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), стеатогепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), жировую болезнь печени, вызванную гепатитом, жировую болезнь печени, вызванную ожирением, жировую болезнь печени, вызванную диабетом, жировую болезнь печени, вызванную инсулинорезистентностью, жировую болезнь печени, вызванную гипертриглицеридемией, абеталипопротеинемией, гиперлипопротеинемией, болезни накопления гликогена, болезнь Вебера-Кристиана, болезнь Вольмана, острую жировую болезнь печени у беременных и липодистрофию.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой спектр заболеваний, возникающих в отсутствие злоупотребления алкоголем, и, как правило, характеризуется наличием стеатоза (жира в печени). Полагают, что НАЖБП связана с рядом состояний, например, с метаболическим синдромом (включая ожирение, диабет и гипертриглицеридемию) и инсулинорезистентностью. Она может вызывать заболевание печени у взрослых и детей и в конечном итоге может приводить к циррозу (Skelly et al., *J Hepatol* 2001; 35: 195-9; Chitturi et al., *Hepatology* 2002; 35(2):373-9). По своей тяжести НАЖБП варьируется от относительно доброкачественного изолированного преимущественно макровезикулярного стеатоза (т.е., неалкогольной жировой печени, или НАЖП) до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Angulo et al., *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17 Suppl:S186-90).

Другие неограничивающие примеры нарушений в метаболически важных тканях включают нарушения суставов (например, остеоартрит, вторичный остеоартрит), стеатоз (например, в печени); фиброз (например, в печени); цирроз (например, в печени); камни в желчном пузыре; нарушения желчного пузыря; гастроэзофагеальный рефлюкс; апноэ во сне; гепатит; жировую печень; нарушение кости, характеризующееся изменением костного метаболизма, такое как остеопороз, включая постменопаузальный остеопороз, недостаточную прочность костей, остеопению, болезнь Педжета, остеолитический метастаз у пациентов, страдающих от рака, остеодистрофию при заболевании печени и изменение костного метаболизма, вызванное почечной недостаточностью или гемодиализом, переломом

кости, хирургией кости, старением, беременностью, защитой от переломов костей, недоеданием и синдромом поликистозных яичников; заболевание почки (например, хроническую почечную недостаточность, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, терминальную стадию почечной недостаточности); мышечную дистрофию, стенокардию, острую или хроническую диарею, дисфункцию яичек, дыхательную дисфункцию, старческую астению, сексуальную дисфункцию (например, эректильную дисфункцию) и гериатрический синдром. В некоторых вариантах реализации соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для лечения хирургической травмы посредством улучшения восстановления после хирургии и/или предотвращения катаболической реакции, вызванной хирургической травмой.

Сердечно-сосудистые и сосудистые заболевания

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. Неограничивающие примеры сердечно-сосудистых заболеваний включают застойную сердечную недостаточность, атеросклероз, артериосклероз, ишемическую болезнь сердца, заболевание коронарной артерии, застойную сердечную недостаточность, ишемическую болезнь сердца, гипертензию, сердечную недостаточность, нарушение мозгового кровообращения (например, инфаркт головного мозга), сосудистую дисфункцию, инфаркт миокарда, повышенное кровяное давление (например, 130/85 мм рт.ст. или выше) и протромботическое состояние (примерами которого являются высокий уровень фибриногена или ингибитора активатора плазминогена в крови).

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение связано с сосудистым заболеванием. Неограничивающие примеры сосудистых заболеваний включают заболевание периферических сосудов, макрососудистые осложнения (например, инсульт), сосудистую дисфункцию, заболевание периферических артерий, аневризму брюшной аорты, заболевание сонной артерии,

нарушение мозгового кровообращения (например, инфаркт головного мозга), легочную эмболию, хроническую венозную недостаточность, критическую ишемию конечностей, ретинопатию, нефропатию и нейропатию.

Неврологические заболевания

5 В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой неврологическое расстройство (например, нейродегенеративное расстройство) или психиатрическое расстройство. Неограничивающие примеры неврологических расстройств включают идиопатическую внутричерепную гипертензию (ИВГ), инсулинорезистентность головного мозга, легкое когнитивное
10 расстройство (МСИ), болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), тревожность, деменцию (например, старческую деменцию), травматическое повреждение головного мозга, хорею Гентингтона, позднюю дискинезию, гиперкинезию, манию, паркинсонизм, синдром Стила-Ричардсона, синдром Дауна, тяжелую миастению, повреждение нерва, повреждение головного мозга, амилоидоз
15 сосудов, кровоизлияние в мозг I типа с амилоидозом, воспаление головного мозга, атаксию Фридрейха, острое расстройство спутанности сознания, боковой амиотрофический склероз (БАС), глаукому и дегенеративные заболевания центральной нервной системы, опосредованные апоптозом (например, болезнь Крейцфельда-Якоба, губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (коровье
20 бешенство) и синдром хронической усталости). См., например, опубликованную заявку на патент США №20060275288A1.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой идиопатическую внутричерепную гипертензию. Идиопатическая внутричерепная гипертензия характеризуется повышенным
25 внутричерепным давлением и отеком диска зрительного нерва. См., например, Virdee et al. *Ophthalmol Ther.* 2020; 9(4):767–781. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, снижают секрецию спинномозговой жидкости у пациента с идиопатической внутричерепной гипертензией. В некоторых вариантах реализации

соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, снижают внутричерепное давление у пациента с идиопатической внутричерепной гипертензией. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, ослабляют один или более симптомов у пациента с идиопатической внутричерепной гипертензией. Симптомы идиопатической внутричерепной гипертензии могут включать сильные головные боли и нарушение зрения. В некоторых вариантах реализации пациент с идиопатической внутричерепной гипертензией представляет собой женщину. В некоторых вариантах реализации возраст пациента с идиопатической внутричерепной гипертензией составляет от примерно 20 до примерно 30 лет. В некоторых вариантах реализации пациент с идиопатической внутричерепной гипертензией страдает от ожирения.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой синдром Вольфрама. Синдром Вольфрама вызван биаллельными мутациями гена трансмембранного гликопротеина вольфрамина ER (Wfs1). См., например, Seppa et al. *Sci Rep* 9, 15742 (2019). Синдром Вольфрама сначала может проявляться в виде сахарного диабета, за которым следуют атрофия зрительного нерва, глухота и симптомы нейродегенерации. У пациентов с синдромом Вольфрама могут иметься симптомы атаксии, апноэ во сне, дисфагии, потери слуха и потери вкуса, вызванные атрофией ствола головного мозга. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, снижают нейровоспаление у пациента с синдромом Вольфрама. В некоторых вариантах реализации снижают нейровоспаление в нижней оливе у пациента. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, снижают уровень гибели ганглиозных клеток сетчатки у пациента с синдромом Вольфрама. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и способы, описанные в настоящем документе, снижают аксональную дегенерацию у пациента с синдромом Вольфрама. В некоторых вариантах реализации соединения, фармацевтические композиции и

способы, описанные в настоящем документе, ослабляют один или более симптомов (например, любой из симптомов, описанных в настоящем документе) у пациента с синдромом Вольфрама.

Неограничивающие примеры психиатрических расстройств включают
5 наркотическую зависимость/привыкание (к наркотикам и амфетаминам и синдром дефицита внимания/гиперактивности (СДВГ)). Соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут подходить для улучшения поведенческой реакции на наркотические средства, вызывающие привыкание, снижения наркотической зависимости, предотвращения рецидива злоупотребления
10 наркотиками и облегчения тревожности, вызванной отказом от данного вещества, вызывающего привыкание. См., например, опубликованную заявку на патент США №20120021979А1.

В некоторых вариантах реализации соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, подходят для улучшения
15 обучаемости и памяти путем усиления пластичности нейронов и ускорения дифференцировки клеток, а также для сохранения дофаминовых нейронов и двигательной функции при паркинсонизме.

Заболевания, связанные с инсулином

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение
20 представляет собой нарушение уровня глюкозы натощак (IFG), нарушение гликемии натощак (IFG), гипергликемию, инсулинорезистентность (нарушение гомеостаза глюкозы), гиперинсулинемию, повышенный уровень жирных кислот или глицерина в крови, гипогликемическое состояние, синдром инсулинорезистентности, парестезию, вызванную гиперинсулинемией, гиперлипидемию,
25 гиперхолестеринемию, нарушение заживления ран, резистентность к лептину, непереносимость глюкозы, повышенный уровень глюкозы натощак, дислипидемию (например, гиперлипидемию, атерогенную дислипидемию, характеризующуюся высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина ЛПВП),

глюкагоному, гиперурикацидемию, гипогликемию (например, ночную гипогликемию) и сопутствующее коматозное состояние, связанное с инсулином.

В некоторых вариантах реализации соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут ослаблять или замедлять
5 прогрессирующее «пограничного» диабета, нарушения уровня глюкозы натощак или нарушения гликемии натощак до диабета.

Аутоиммунные нарушения

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение. Неограничивающие примеры
10 аутоиммунных нарушений включают рассеянный склероз, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, аутоиммунное нарушение, связанное с иммунным отторжением, болезнь «трансплантат против хозяина», увеит, нейропатии зрительного нерва, неврит зрительного нерва, поперечный миелит, воспалительное заболевание кишечника, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит,
15 системную красную волчанку, тяжелую миастению и болезнь Грейвса. См., например, опубликованную заявку на патент США №20120148586A1.

Нарушения, связанные с желудком и кишечником

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой нарушение, связанное с желудком или кишечником.
20 Неограничивающие примеры указанных нарушений включают язвы любой этиологии (например, пептические язвы, синдром Золлингера-Эллисона, язвы, вызванные лекарственными средствами, язвы, связанные с инфекциями или другими патогенами), расстройства пищеварения, мальабсорбцию, синдром короткой кишки, синдром «слепого мешка», воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона
25 и язвенный колит), целиакию-спру, гипогаммаглобулинемическую спру, мукозит и диарею, индуцированные химиотерапией и/или лучевой терапией, воспаление желудочно-кишечного тракта, синдром короткой кишки, язвенный колит, повреждение слизистой оболочки желудка (например, повреждение слизистой

оболочки желудка, вызванное аспирином), повреждение слизистой оболочки тонкого кишечника и кахексию (например, раковую кахексию, туберкулезную кахексию, кахексию, связанную с заболеванием крови, кахексию, связанную с эндокринным заболеванием, кахексию, связанную с инфекционным заболеванием, и кахексию, вызванную синдромом приобретенного иммунодефицита).

Масса тела

В некоторых вариантах реализации соединения и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, можно применять для снижения массы тела (например, избыточной массы тела), предотвращения увеличения массы тела, индуцирования снижения массы тела, уменьшения жировых отложений или уменьшения потребления пищи у пациента (например, у пациента, нуждающегося в этом). В некоторых вариантах реализации увеличение массы тела у пациента может быть связано с чрезмерным потреблением пищи или несбалансированным рационом или может представлять собой увеличение массы тела, вызванное сопутствующим лекарственным средством (например, сенситайзерами инсулина, обладающими действием по типу агониста PPAR γ , такими как троглитазон, росиглитазон, энглитазон, циглитазон, пиоглитазон и т.д.). В некоторых вариантах реализации увеличение массы тела может представлять собой увеличение массы тела до наступления ожирения или может представлять собой увеличение массы тела у пациента с ожирением. В некоторых вариантах реализации увеличение массы тела также может представлять собой увеличение массы тела, вызванное лекарственным препаратом, или увеличение массы тела после отказа от курения. В некоторых вариантах реализации увеличение массы тела вызвано применением стероидов или антипсихотических средств.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой нарушение пищевого поведения, такое как гиперфагия, переедание, булимия, компульсивное переедание или синдром ожирения, такой как синдромы Прадера-Вилли и Барде-Бидля.

Воспалительные заболевания

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой воспалительное нарушение. Неограничивающие примеры воспалительных нарушений включают хронический ревматоидный артрит, деформирующий спондилит, деформирующий артрит, люмбаго, подагру, послеоперационное или посттравматическое воспаление, вздутие живота, невралгию, ларингофарингит, цистит, пневмонию, панкреатит, энтерит, воспалительное заболевание кишечника (включая воспалительное заболевание толстой кишки), воспаление в метаболически важных тканях, включая печень, жировую ткань, поджелудочную железу, почку и кишечник, и провоспалительное состояние (например, повышенный уровень провоспалительных цитокинов или маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, в крови).

Рак

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение представляет собой рак. Подходящие примеры рака включают рак молочной железы (например, инвазивный протоковый рак молочной железы, неинвазивный протоковый рак молочной железы, воспалительный рак молочной железы), рак предстательной железы (например, гормонозависимый рак предстательной железы, гормоннезависимый рак предстательной железы), рак поджелудочной железы (например, протоковый рак поджелудочной железы), рак желудка (например, папиллярную аденокарциному, аденокарциному слизистой оболочки, аденосквамозную карциному), рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, злокачественную мезотелиому), рак толстой кишки (например, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта), рак прямой кишки (например, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта), колоректальный рак (например, наследственный колоректальный рак, наследственный неполипозный колоректальный рак, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта), рак тонкого кишечника (например, неходжкинскую лимфому, стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта), рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, рак языка, рак глотки (например, рак носоглотки, рак ротоглотки, гипоглотки, рак), рак слюнных желез, опухоль головного мозга

(например, астроцитому шишковидной кишки, пилоцитарную астроцитому, диффузную астроцитому, анапластическую астроцитому), неврилеммому, рак печени (например, первичный рак печени, рак внепеченочных желчных протоков), рак почки (например, почечно-клеточный рак, переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника), рак желчного протока, рак эндометрия, рак шейки матки, рак яичника (например, эпителиальный рак яичника, внегонадную герминогенную опухоль, опухоль из зародышевых клеток яичника, опухоль яичника с низким потенциалом злокачественности), рак мочевого пузыря, рак мочеиспускательного канала, рак кожи (например, внутриглазную (глазную) меланому, карциному из клеток Меркеля), гемангиому, злокачественную лимфому, злокачественную меланому, рак щитовидной железы (например, медулярный рак щитовидной железы), рак паращитовидной железы, рак полости носа, рак пазух, опухоль кости (например, остеосаркому, опухоль Юинга, саркому матки, саркому мягких тканей), ангиофибром, саркому сетчатки, рак полового члена, опухоль яичка, детскую солидную опухоль (например, опухоль Вильмса, детскую опухоль почки), саркому Капоши, саркому Капоши, вызванную СПИД, опухоль верхнечелюстной пазухи, фиброзную гистиоцитому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому и лейкоз (например, острый миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз).

Нарушения гипоталамуса-гипофиза

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение связано с гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью. Например, состояние, заболевание или нарушение связано с осью гипоталамус-гипофиз-яичник. В другом примере состояние, заболевание или нарушение связано с осью гипоталамус-гипофиз-яичко. Заболевания гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси включают, но не ограничиваются указанными, гипогонадизм, синдром поликистозных яичников, гипотиреоз, гипопитуитаризм, сексуальную дисфункцию и болезнь Кушинга.

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение, связанное с диабетом, связано с гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью.

Заболевание легких

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение связано с заболеванием легких. Заболевания легких включают, но не ограничиваются указанными, астму, идиопатический фиброз легких, легочную гипертензию, синдром обструктивного апноэ-гипопноэ во сне и хроническую
5 обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) (например, эмфизему, хронический бронхит и неизлечимую (необратимую) астму).

В некоторых вариантах реализации состояние, заболевание или нарушение, связанное с диабетом, представляет собой заболевание легких.

Комбинированная терапия

10 В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении рассматривают как режимы монотерапии, так и режимы комбинированной терапии.

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, могут дополнительно включать проведение одного или более дополнительных способов терапии (например, введение одного или более
15 дополнительных терапевтических агентов и/или проведение одного или более режимов терапии) в комбинации с введением соединений, описанных в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, включают введение соединения, описанного в настоящем документе, в
20 комбинации с одним или более из диетотерапии (например, отслеживания рациона, диетотерапии диабета), физиотерапии (например, физической активности), отслеживания уровня сахара в крови, электростимуляции желудка (например, при помощи системы TANTALUS®) и модификации рациона.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) (например,
25 соединение любой из формул (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, такие как описано в настоящем документе, можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

Типовые дополнительные терапевтические агенты включают, но не ограничиваются указанными, агенты против ожирения, терапевтические агенты против диабета, терапевтические агенты против осложнений диабета, терапевтические агенты против гиперлипидемии, агенты против гипертензии, диуретики, химиотерапевтические средства, иммунотерапевтические средства, противовоспалительные лекарственные средства, антитромботические агенты, антиоксиданты, терапевтические агенты против остеопороза, витамины, лекарственные средства против деменции, лекарственные средства против эректильной дисфункции, терапевтические агенты против частого мочеиспускания или недержания мочи, терапевтические агенты против НАЖБП, терапевтические агенты против НАСГ и терапевтические агенты против дизурии.

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими агентами против ожирения. Неограничивающие примеры включают ингибиторы захвата моноамина (например, трамадол, фентермин, сибутрамин, мазиндол, флуоксетин, тезофенсин), агонисты рецептора серотонина 2C (например, лоркасерин), антагонисты рецептора серотонина 6, модулятор рецептора гистамина H3, модулятор ГАМК (например, топирамат), включая агонисты рецептора ГАМК (например, габапентин, прегабалин), антагонисты нейропептида Y (например, велнеперит), пептид YY или его аналог, антагонисты каннабиноидных рецепторов (например, римонабант, таранабант), антагонисты грелина, антагонисты рецептора грелина, ингибиторы фермента, ацилирующего грелин, антагонисты опиоидных рецепторов (например, GSK-1521498, налтрексон), антагонисты рецептора орексина, агонисты рецептора меланокортина 4, ингибиторы 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (например, AZD-4017, BVT-3498, INCB-13739), ингибиторы липазы поджелудочной железы (например, орлистат, цетилистат), β 3-агонисты (например, N-5984), ингибиторы диацилглицерол-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибиторы ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC) (например, соединения, описанные в WO 2020/234726, WO 2020/044266 и патенте США №8859577), ингибиторы фермента стеарил-КоА-десатуразы, ингибиторы митохондриального

белка-переносчика триглицеридов (например, R-256918), ингибиторы натрий-
глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2) (например, JNJ-28431754, дапаглифлозин,
AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, ремоглифлозин, эмпаглифлозин,
канаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат,
5 ремоглифлозина этабонат или эртуглифлозин), ингибиторы SGLT-1, агонисты MCR-
4, ингибиторы обратного захвата моноамина, аналоги меланоцитостимулирующего
гормона, агонисты 5HT_{2c}, антагонисты галанина, аноректические агенты (такие как
агонист бомбезина), тиромиметики, дегидроэпиандростерон или его аналоги,
ингибиторы агути-подобного белка человека (AGRP), агонисты нейромедина U,
10 ингибиторы NFK (например, HE-3286), агонисты PPAR (например, GFT-505, DRF-
11605, гемфиброзил, фенофибрат, балаглитазон, циглитазон, дарглитазон,
энглитазон, изаглитазон, пиоглитазон, росиглитазон, CLX-0940, GW-1536, GW-
1929, GW-2433, KRP-297, L-796449, LR-90, MK-0767 и SB-219994), ингибиторы
фосфотирозинфосфатазы (например, ванадат натрия, тродусквемин), агонисты
15 GPR119 (например, PSN-821, MBX-2982, APD597, соединения, описанные в WO
2010/140092, WO 2010/128425, WO 2010/128414, WO 2010/106457), активаторы
глюкокиназы (например, пираглитин, AZD-1656, AZD6370, TTP-355, TTP-399,
TTP547, ARRY403, MK-0599, TAK-329, AZD5658 или GKM-001, соединения,
описанные в WO 2010/103437, WO 2010/103438, WO 2010/013161, WO 2007/122482,
20 WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO
2008/136428 и WO 2008/156757), лептин, производные лептина (например,
метрелептин), лекарственные средства, повышающие резистентность к лептину,
CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), BDNF (нейротрофический фактор
головного мозга), агонисты холецистокинина, препараты амилина (например,
25 прамлинтид, AC-2307), агонисты нейропептида Y (например, PYY3-36,
производные PYY3-36, обинептид, TM-30339, TM-30335), препараты
оксинтомодулина (OXM), средства для подавления аппетита (например, эфедрин),
препараты FGF21 (например, препараты FGF21 животного происхождения,
экстрагированные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиней;
30 препараты FGF21 человека, генетически синтезированные с использованием
Escherichia coli или дрожжей; фрагменты или производные FGF21), анорексигенные

агенты (например, P-57), пропептид островковых клеток человека (НП), агонист рецептора меланокортина 4 (например, сетмеланотид), антагонист рецептора меланин-концентрирующего гормона 1, серотонинергические агенты (например, сибутрамин, лоркасерин), агонист фарнезоидного рецептора X (FXR) (например, обетихолевую кислоту, тропифексор, цилофексор, LY2562175, Met409, TERN-101, EDP305, соединения, описанные в WO 2020/234726 и WO 2020/044266), фентермин, зонисамид, ингибитор обратного захвата норадреналина/дофамина (например, бупроприон), аналог GDF-15, ингибитор метионинаминопептидазы 2 (MetAP2) (например, белораниб или ZGN-1061), диэтилпропион, фендиметразин, бензфетамин, модулятор рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), биотин, модулятор рецептора MAS, агонист глюкагонового рецептора, агонисты ССКа (например, соединения, описанные в WO 2005/116034 и опубликованной заявке на патент США №2005/0287100) и активатор АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими противодиабетическими агентами. Неограничивающие примеры включают инсулин и препараты инсулина (например, препараты животного инсулина, экстрагированные из поджелудочной железы крупного рогатого скота или свиней; препараты инсулина человека, генетически синтезированные с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; инсулин цинка; протамин-цинк-инсулин; фрагмент или производное инсулина (например, INS-1), пероральный препарат инсулина, синтетический инсулин человека), сенситайзеры инсулина (например, пиоглитазон или его соль), бигуаниды (например, метформин, буформин или его соль (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)), аналоги глюкагона (например, любой из аналогов глюкагона, описанных, например, в WO 2010/011439), агенты, которые подавляют действие или снижают секрецию глюкагона, агенты на основе сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, толазамид, глимепирид, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, ацетогексамид, гликлопирамид, глибузол, глибурид, глипизид), агенты на основе тиазолидиндиона (например, росиглитазон,

лобеглитазон, троглитазон, балаглитазон, ривоглитазон, лобеглитазон или пиоглитазон), глитазары (например, алеглитазар, чиглитазар, сароглитазар, мураглитазар, тезаглитазар), ингибиторы SGLT2 (например, JNJ-28431754, дапаглифлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ASP1941, THR1474, TS-071, 5 ISIS388626, LX4211, римоглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, серглифлозина этабонат, римоглифлозина этабонат, эртуглифлозин, соединения, описанные в WO 2010/023594), агонисты GPR40 (например, агонист FFAR1/FFA1, например, фасиглифам), ингибиторы α -глюкозидазы (например, адипозин, камиглибозу, прадимицин-Q, сальбостатин, 10 воглибозу, акарбозу, миглитол, эмиглитат), секретагоги инсулина, такие как прандиальные регуляторы глюкозы (иногда называемые «секретагогами короткого действия»), например, меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид), ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, галантамин, ривастигмин, такрин), антагонисты рецептора NMDA, двойные агонисты рецепторов ГПП-1/ГИП 15 (например, LBT-2000, ZPD1-70), агонисты GLP-1R (например, эксенатид, лираглутид, албиглутид, дулаглутид, абиглутид, таспоглутид, ликсисенатид, семаглутид, AVE-0010, S4P и Voc5), и ингибиторы дипептидилпептидазы IV (ДПП-4) (например, вилдаглиптин, дутоглиптин, гемиглиптин, алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин, берберин, адоглиптин, анаглиптин (SK-0403), 20 тенелиглиптин, омариглиптин, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, трелаглиптин).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, подходящие, например, для лечения НАЖП и НАСГ. Неограничивающие примеры включают агонисты FXR (например, 25 обетихолевую кислоту), PF-05221304, агонисты PPAR α/δ (например, элафибранор), синтетический конъюгат жирных кислот и желчных кислот (например, арамхол), моноклональное антитело к гомологу 2 лизилоксидазы (LOXL2) (например, симтузумаб), ингибитор каспазы (например, эмиказан), ингибитор MAPK5 (например, GS-4997), ингибитор галектина 3 (например, GR-MD-02), фактор роста 30 фибробластов 21 (FGF21) (например, BMS-986036), аналог ниацина (например, ARJ

3037MO), антагонист рецептора лейкотриена D4 (LTD4) (например, типелукаст), ингибитор ацетил-КоА-карбоксилазы (АСС) (например, NDI 010976 и соединения, описанные в WO 2009/144554, WO 2003/072197, WO 2009/144555 и WO 2008/065508), ингибитор кетогексокиназы (КНК) (например, соединения, описанные в WO 2020/234726), ингибитор киназы 1, регулирующей сигнал апоптоза, (ASK1), ингибитор транспортера желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), двойной антагонист рецептора хемокинов 2 (CCR2) и CCR5 (например, ценикривирок), ингибитор диацилглицерилацилтрансферазы 2 (DGAT2) (например, соединения, описанные в WO 2020/234726 и опубликованной заявке на патент США №20180051012), антагонист рецептора CB1, антитело к CB1R, глицирризин, экстракт лимонника, аскорбиновую кислоту, глутатион, силимарин, липоевую кислоту и d-альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, глутатион, комплекс витаминов B, глитазоны/тиазолидиндионы (например, троглитазон, росиглитазон, пиоглитазон, балаглитазон, ривоглитазон, лобеглитазон), метформин, цистеамин, сульфонилмочевины, ингибиторы альфа-глюкозидазы, меглитиниды, витамин E, тетрагидролипостатин, белок расторопши, противовирусные препараты и антиоксиданты.

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, подходящие, например, для лечения осложнений диабета. Неограничивающие примеры включают ингибиторы редуктазы альдозы (например, толрестат, эпалрестат, зополрестат, фидарестат, СТ-112, ранирестат, лидорестат), нейротрофический фактор и его усиливающие агенты (например, NGF, NT-3, BDNF, агенты, стимулирующие выработку/секрецию нейротрофических факторов, описанные в WO01/14372 (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазолил)-5-[3-(2-метилфеноксил)пропил]оксазол), соединения, описанные в WO 2004/039365), ингибиторы РКС (например, рубоксистаурина мезилат), ингибиторы AGE (например, ALT946, бромид N-фенацилтиазолия (ALT766), EXO-226, пиридорин, пиридоксамин), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (например, дулоксетин), ингибиторы натриевых каналов (например, лакосамид), поглотители активных форм кислорода

(например, тиоктовую кислоту), сосудорасширяющие средства для головного мозга (например, тиапурид, мексилетин), агонисты соматостатиновых рецепторов (например, BIM23190) и ингибиторы киназы-1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK-1).

5 В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, подходящие, например, для лечения гиперлипидемии. Неограничивающие примеры включают ингибиторы ГМГ-КоА-
10 редуктазы (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, питавастатин или их соли (например, натриевую соль, кальциевую соль)), ингибиторы скваленсинтазы (например, соединения, описанные
15 в WO97/10224, например, N-[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил]ацетил]-пиперидин-4-уксусную кислоту), соединения на основе фибратов (например, безафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат), анионообменную смолу
20 (например, колестирамин), лекарственные средства на основе никотиновой кислоты (например, никомол, ницеритрол, ниаспан), фитостеролы (например, сойстерол, гамма-оризанол (γ -оризанол)), ингибиторы всасывания холестерина (например, Зетия), ингибиторы СЕТР (например, далцетрапиб, анацетрапиб) и препараты ω -3
25 жирных кислот (например, сложные этиловые эфиры ω -3-жирных кислот 90).

20 В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими агентами против гипертензии. Неограничивающие примеры включают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (например, каптоприл, зофеноприл, фосоноприл, эналаприл, цераноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, хинаприл,
25 рамиприл, лизиноприл), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетил, кандесартан, лосартан, лосартан калия, эпросартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тазосартан, олмесартан, олмесартан медоксомил, азилсартан, азилсартан медоксомил), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин, цилнидипин) и β -блокаторы
30 (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол).

Дополнительные неограничивающие примеры агентов против гипертензии включают: диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензтиазид, этакриновую кислоту, трикринафен, хлорталидон, торсемид, фуросемид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид, спиронолактон), альфа-адренергические блокаторы, бета-адренергические блокаторы, блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, верапамил, нифедипин и амлодипин), сосудорасширяющие средства (например, гидралазин), ингибиторы ренина, антагонисты рецепторов АТ-1 (например, лосартан, ирбесартан, валсартан), Антагонисты рецепторов ЕТ (например, ситаксентан, атрсентан, соединения, описанные в патентах США №5612359 и 6043265), двойной антагонист ЕТ/АП (например, соединения, описанные в WO 2000/01389), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), блокатор If каналов ивабрадин и ингибиторы вазопепсидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE) (например, гемопатрилат и нитраты).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими диуретиками. Неограничивающие примеры включают производные ксантина (например, теобромина натрия салицилат, теобромина кальция салицилат), препараты на основе тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутиазид, политиазид, метиклотиазид), антиальдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен), ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид) и агенты на основе хлорбензолсульфонамида (например, хлорталидон, мефрусид, индапамид).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими иммунотерапевтическими агентами. Неограничивающие примеры включают микробные или бактериальные соединения (например, производное мурамилдипептида, пицибанил), полисахариды, обладающие

иммуностимулирующей активностью (например, лентинан, сизофиран, крестин), цитокины, полученные при помощи подходов генной инженерии (например, интерферон, интерлейкин (IL), такой как IL-1, IL-2, IL-12), и колониестимулирующие факторы (например, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, являющиеся, например, подходящими антитромботическими агентами. Неограничивающие примеры включают гепарины (например, гепарин натрия, гепарин кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия) варфарин (например, варфарин калия); антитромбиновые лекарственные средства (например, арагатробан, дабигатран, производные бораргинина, боропептиды, гепарины, гирудин и мелагатран), ингибиторы FXa (например, ривароксабан, аписксабан, эдоксабан, YM150, соединения, описанные в WO02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 и WO 2005/113504), тромболитические агенты (например, анистреплазу, стрептокиназу, тенектеплазу (TNK), ланотеплазу (nPA), урокиназу, тисокиназу, алтеплазу, натеплазу, монтеплазу, памитеплазу, ингибиторы фактора VIIa, ингибиторы PAI-1, ингибиторы альфа2-антиплазмина и анизоилированного активаторного комплекса плазминогена и стрептокиназы) и ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, тиклопидина гидрохлорид, клопидогрел, прасугрел, E5555, SHC530348, цилостазол, этиликозапентат, берапрост натрия и сарпогрелата гидрохлорид).

В некоторых вариантах реализации один или более дополнительных терапевтических агентов включают агенты, подходящие, например, для лечения остеопороза. Неограничивающие примеры включают альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитон лосося, эстриол, иприфлавон, памидронат динатрия, алендроната натрия гидрат, инкадронат динатрия и ризедронат динатрия. Подходящие примеры витаминов включают витамин B1 и витамин B12. Подходящие примеры лекарственных средств против эректильной дисфункции включают апоморфин и силденафила цитрат. Подходящие примеры терапевтических агентов против частого мочеиспускания или недержания мочи

включают флаворксата гидрохлорид, оксибутинина гидрохлорид и пропиверина гидрохлорид. Подходящие примеры терапевтических агентов против дизурии включают ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, дистигмин). Подходящие примеры противовоспалительных агентов включают нестероидные
5 противовоспалительные препараты, такие как аспирин, ацетаминофен, индометацин.

Другие примеры дополнительных терапевтических агентов включают агенты, которые модулируют баланс глюкозы в печени (например, ингибиторы 1,6-бисфосфатазы фруктозы, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы киназы
10 гликогенсинтазы, активаторы глюкокиназы), агенты, предназначенные для лечения осложнений длительной гипергликемии, такие как ингибиторы редуктазы альдозы (например, эпалрестат и ранирестат), агенты, применяемые для лечения осложнений, связанных с микроангиопатиями, агенты против дислипидемии, такие как ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины, например, розувастатин,
15 правастатин, питаваастатин, ловаастатин, аторваастатин, симваастатин, флуваастатин, итаваастатин, ZD-4522), ингибиторы ГМГ-КоА-синтазы, агенты, снижающие уровень холестерина, секвестранты желчных кислот (например, холестирамин, квестран, колестипол и колесевелам), ингибиторы всасывания холестерина (например, растительные стеролы, такие как фитостеролы), ингибиторы белка-
20 переносчика сложного эфира холестерина (СЕТР), ингибиторы системы транспорта желчных кислот подвздошной кишки (ингибиторы IBAT), ингибиторы диацилглицерилацилтрансферазы 1 (DGAT1) (например, AZD7687, LCQ908, соединения, описанные в WO 2009/016462, WO 2010/086820), ингибиторы моноацилглицерол-О-ацилтрансферазы, ингибиторы α -амилазы (например,
25 тендамистат, трестатин, AL-3688), ингибиторы α -глюкозидгидролазы, активаторы SIRT-1, ингибиторы N-концевой киназы c-Jun (JNK), агонист рецептора VPAC2, модуляторы рецептора TGR5 (например, соединения, описанные в), модуляторы рецептора GPR120, активаторы высокоаффинного рецептора никотиновой кислоты (HM74A), ингибиторы фермента
30 карнитинпальмитоилтрансферазы, ингибиторы минералокортикоидных рецепторов,

ингибиторы TORC2, ингибиторы синтетазы жирных кислот, ингибиторы серинпальмитоилтрансферазы, модуляторы GPR81, модуляторы GPR39, модуляторы GPR43, модуляторы GPR41, модуляторы GPR105, модуляторы Kv1.3, модуляторы ретинол-связывающего белка 4, модуляторы соматостатиновых рецепторов, модуляторы PDHK2, модуляторы PDHK4, ингибиторы MAP4K4, модуляторы семейства IL1 (например, модуляторы IL1-бета), ингибиторы ACAT, ингибиторы МТР (например, дириотапид, митратапид и имплитапид), ингибиторы липооксигеназы, модуляторы PCSK9 (например, алирокумаб и эволокумаб), модуляторы RXR-альфа, цистеамин, цистамин, антисмысловой конструкт РНК для ингибирования протеиновой тирозинфосфатазы PTPRU, комплекс витаминов В, белки пентраксины, ингибитор протеиновой тирозинфосфатазы-1 В (PTP-1 В) (например, тродусквемин, экстракт губки *Nyrtios* и соединения, описанные в Zhang et al. *Drug Discovery Today*. 2007, 12(9-10): 373-381), эзитимиб, бетаин, пентоксифиллин, альфа-дельта-9-десатуразу, ингибиторы BCKDK, ингибиторы киназы дегидрогеназы разветвленных альфа-кетокислот (BCBK), ингибиторы PNPLA3, аналоги FGF1 9, ингибиторы SCD1, смолы, связывающие желчные кислоты, никотиновую кислоту (ниацин) и ее аналоги, антиоксиданты (например, пробукол), омега-3 жирные кислоты, агенты против гипертензии, включая антагонисты адренергических рецепторов, такие как бета-блокаторы (например, атенолол), альфа-блокаторы (например, доксазосин) и смешанные альфа/бета-блокаторы (например, лабеталол), агонисты адренергических рецепторов, включая альфа-2-агонисты (например, клонидин), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (например, лизиноприл), блокаторы кальциевых каналов, такие как дигидропиридины (например, нифедипин), фенилалкиламины (например, верапамил) и бензотиазепины (например, дилтиазем), антагонисты рецептора ангиотензина II (например, кандесартан), антагонисты рецептора альдостерона (например, эплеренон, спиронолактон), адренергические лекарственные средства центрального действия, такие как центральные альфа-агонисты (например, клонидин), диуретики (например, фуросемид, торсемид, беметанид, этакриновую кислоту, диуретики тиазидного типа (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, бензтиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метихлортиазид, политиазид,

трихлорметиазид, индапамид), диуретики фталимидинового типа (например, хлорталидон, метолазон), диуретики хиназолинового типа (например, хинетазон), калийсберегающие диуретики (например, триамтерен и амилорид), агонисты рецепторов щитовидной железы (например, соединения, описанные в WO 5 2020/117987), модуляторы гемостаза, включая антитромботические средства (например, активаторы фибринолиза), антагонисты тромбина, ингибиторы фактора VIIa, антикоагулянты (например, антагонисты витамина K, такие как варфарин), гепарин и его низкомолекулярные аналоги, ингибиторы фактора Ха и прямые ингибиторы тромбина (например, аргатробан), антитромбоцитарные агенты 10 (например, ингибиторы циклооксигеназы (например, аспирин), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антагонисты рецептора тромбоксана-A2 (например, ифетробан), ингибиторы тромбоксан-A2-синтазы, ингибиторы PDE (например, Плетал, дипиридамола), антагонисты пуриnergических рецепторов (например, P2Y1 и P2Y12), ингибиторы рецепторов аденозиндифосфата (АДФ) 15 (например, клопидогрел), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, цилостазол), ингибиторы гликопротеина IIb/IIIa (например, тирофибан, эптифибатид и абциксима), ингибиторы обратного захвата аденозина (например, дипиридамола), норадренергические агенты (например, фентермин), серотонинергические агенты (например, сибутрамин, лоркасерин), ингибиторы диацилглицеролацилтрансферазы 20 (DGAT), агенты, модифицирующие пищевое поведение, модуляторы киназы пируватдегидрогеназы (PDK), модуляторы серотониновых рецепторов, агенты, модулирующие передачу моноамина, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (например, флуоксетин), ингибиторы обратного захвата норадреналина (NARI), ингибиторы обратного захвата норадреналина-серотонина (SNRI) и ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) (например, толосатон 25 и амифламин), соединения, описанные в WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 и WO 2008/099794, агонисты GPR40 (например, фасиглифам или его гидрат, соединения, описанные в WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 30 и WO 2008/001931), ингибиторы SGLT1, адипонектин или его агонист, ингибиторы IKK (например, AS-2868), агонисты соматостатиновых рецепторов, ингибиторы

АСС2, агенты, облегчающие кахексию, такие как ингибиторы циклооксигеназы (например, индометацин), производные прогестерона (например, мегестрола ацетат), глюкокортикоиды (например, дексаметазон), агенты на основе метоклопрамида, агенты на основе тетрагидроканнабинола, агенты для улучшения

5 метаболизма жиров (например, эйкозапентаеновую кислоту), гормоны роста, IGF-1, антитела к индуцирующему кахексию фактору ФНО- α , LIF, IL-6 и онкостатин М, белки или пептиды, модифицирующие метаболизм, такие как глюкокиназа (GK), регуляторный белок глюкокиназы (GKRP), разобщающие белки 2 и 3 (UCP2 и UCP3), рецептор α , активируемый пероксисомными пролифераторами (PPAR α),

10 агонисты MC4r, агонист рецептора инсулина, ингибиторы PDE 5, ингибиторы гликирования (например, ALT-711), лекарственные средства, стимулирующие регенерацию нервов (например, Y-128, VX853, просаптид), антидепрессанты (например, дезипрамин, амитриптилин, имипрамин), противоэпилептические лекарственные средства (например, ламотриджин, трилептал, кеппра, зонегран,

15 прегабалин, харкосерид, карбамазепин), лекарственные средства против аритмии (например, открыватели каналов K⁺, мексилетин, пропafenон, метопролол, атенолол, карвадиол, пропранолол, соталол, дофетилид, амиодарон, азимилид, ибутилид, дитиазем и верапамил), лиганды ацетилхолиновых рецепторов (например, АВТ-594), антагонисты рецепторов эндотелина (например, АВТ-627),

20 наркотические обезболивающие (например, морфин), агонисты α 2-рецепторов (например, клонидин), местные обезболивающие (например, капсаицин), противотревожные лекарственные средства (например, бензотиазепин), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил), агонисты дофаминовых рецепторов (например, апоморфин), цитотоксические антитела (например, специфические

25 антитела к Т-клеточному рецептору и рецептору IL-2), способы терапии, нацеленные на истощение В-клеток (например, антитело к CD20 (например, ритуксан), антитело i-BLyS), лекарственные средства, влияющие на миграцию Т-клеток (например, антитело к интегринау альфа 4/бета 1 (например, тисабри), лекарственные средства, которые действуют на иммунофилины (например, циклоспорин, такролимус,

30 сиролимус, рапамицин), интерфероны (например, IFN- β), иммуномодуляторы (например, глатирамер), ФНО-связывающие белки (например, циркулирующие

рецепторы), иммунодепрессанты (например, микофенолат), метаглицлазен, AMG-131, балаглитазон, MBX-2044, ривоглитазон, алеглитазар, чиглитазар, сароглитазар, мураглитазар, тесаглитазар, лобеглитазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, эксенатид, эксендин-4, мемантин, мидазолам, кетоконазол, этилкапентат, клонидин, азосемид, изосорбид, этакриновую кислоту, пиретанид, буметанид, этопозид, пироксикам, агенты-доноры NO (например, органические нитраты) и агенты-промоторы NO (например, ингибиторы фосфодиэстеразы).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или режим терапии вводят(проводят) у пациента до приведения пациента в контакт или введения соединений и фармацевтических композиций (например, примерно за один час или примерно за 6 часов, или примерно за 12 часов, или примерно за 24 часа, или примерно за 48 часов, или примерно за 1 неделю, или примерно за 1 месяц до их введения).

В некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент или режим введения вводят(проводят) пациенту примерно в то же время, что и приведение пациента в контакт или введение соединений и фармацевтических композиций. Например, дополнительный терапевтический агент или режим введения и соединения и фармацевтические композиции обеспечивают у пациента одновременно в одной лекарственной форме. В качестве другого примера дополнительный терапевтический агент или режим введения и соединения и фармацевтические композиции обеспечивают у пациента одновременно в отдельных лекарственных формах.

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают стадию идентификации пациента (например, субъекта), нуждающегося в указанном лечении (например, при помощи анализа крови, индекса массы тела или другого традиционного способа, известного в данной области техники).

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают стадию идентификации пациента (например,

пациента), который страдает от заболевания, нарушения или состояния, такого как предложено в настоящем документе (например, заболевания, нарушения или состояния, связанного с ГПП-1).

В некоторых вариантах реализации способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают стадию идентификации пациента (например, пациента), который страдает от сахарного диабета 2 типа. В некоторых вариантах реализации определение наличия у пациента сахарного диабета 2 типа включает проведение исследования для определения уровня гемоглобина A1c (HbA1c), уровня глюкозы в плазме натощак, уровня глюкозы в плазме после приема пищи или любой их комбинации. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет от примерно 6,5% до примерно 24,0%. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 6,5% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 8,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 10,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 12,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 14,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 16,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 18,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 20,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 22,0% или более. В некоторых вариантах реализации уровень HbA1c составляет примерно 24,0% или более.

В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме натощак составляет от примерно 120 мг/дл или более до примерно 750 мг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме натощак составляет от примерно 200 мг/дл или более до примерно 500 мг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме натощак составляет от примерно 300 мг/дл или более до примерно 700 мг/дл или более.

В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет от примерно 190 мг/дл или более до примерно 750 мг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет от примерно 250 мг/дл или более до примерно 450 мг/дл или более. В некоторых вариантах реализации уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет от примерно 400 мг/дл или более до примерно 700 мг/дл или более.

В некоторых вариантах реализации определение наличия у пациента сахарного диабета 2 типа дополнительно включает определение ИМТ пациента. В некоторых вариантах реализации ИМТ пациента составляет от примерно 22 кг/м² или более до примерно 100 кг/м² или более. В некоторых вариантах реализации ИМТ пациента составляет от примерно 30 кг/м² или более до примерно 90 кг/м² или более. В некоторых вариантах реализации ИМТ пациента составляет от примерно 40 кг/м² или более до примерно 80 кг/м² или более. В некоторых вариантах реализации ИМТ пациента составляет от примерно 50 кг/м² или более до примерно 70 кг/м² или более.

В некоторых вариантах реализации дополнительные факторы (например, факторы риска), используемые для определения наличия у пациента сахарного диабета 2 типа, включают возраст и этническую принадлежность пациента. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 10 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 15 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 20 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 25 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 30 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 35 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 40 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 42 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 44 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 46 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 48 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента

составляет примерно 50 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 52 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 54 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 56 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 58 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 60 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 62 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 64 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 66 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 68 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 70 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 72 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 74 года или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 76 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 78 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 80 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 85 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 90 лет или более. В некоторых вариантах реализации возраст пациента составляет примерно 95 лет или более. В некоторых вариантах реализации по своей этнической принадлежности пациент может представлять собой афроамериканца, американского индейца или уроженца Аляски, американца азиатского происхождения, американца испанского или латиноамериканского происхождения, или уроженца Гавайских или тихоокеанских островов.

В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой пациента педиатрического профиля. Термин «пациент педиатрического профиля» в настоящем документе относится к пациенту возрастом младше 21 года на момент постановки диагноза или лечения. Термин «педиатрический профиль» может быть

дополнительно разделен на разные подпопуляции, включая: новорожденных (от рождения до первого месяца жизни); младенцев (от 1 месяца до двух лет); детей (от двух лет до 12 лет); и подростков (от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, исключая этот день)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE.

5 Nelson *Textbook of Pediatrics*, 15e изд. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21e изд. New York: McGraw-Hill, 2002; и Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2e изд. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994.

В некоторых вариантах реализации возраст пациента педиатрического профиля составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем двух лет,

10 от двух лет до менее чем 12 лет или от 12 лет до 21 года (вплоть до двадцать второго дня рождения, исключая этот день). В некоторых вариантах реализации возраст пациента педиатрического профиля составляет от рождения до первых 28 дней жизни, от 29 дней до менее чем 1 года, от одного месяца до менее чем четырех месяцев, от трех месяцев до менее чем семи месяцев, от шести месяцев до менее чем

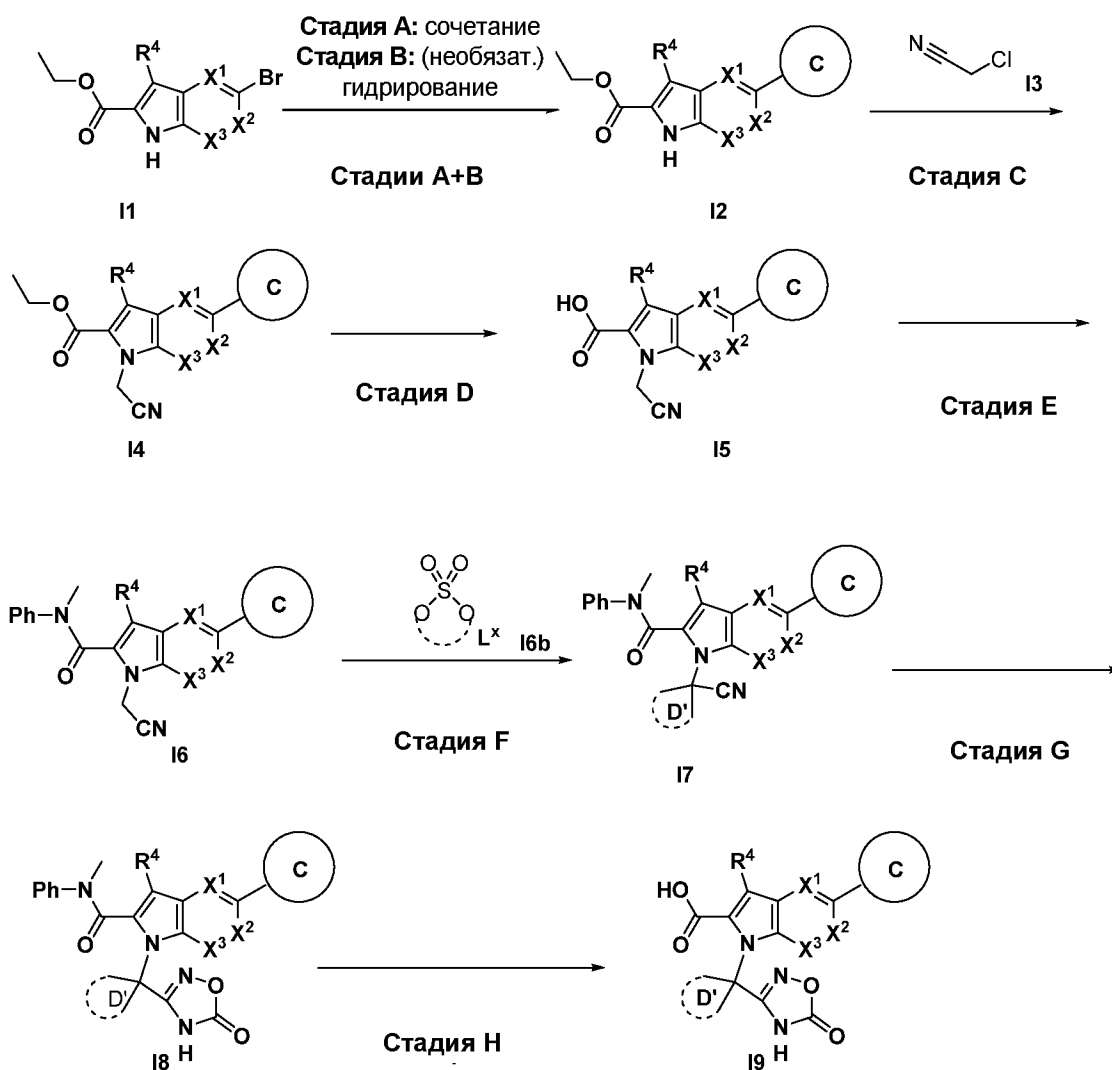
15 1 года, от 1 года до менее чем 2 лет, от 2 лет до менее чем 3 лет, от 3 лет до менее чем 5 лет, от 5 лет до менее чем 10 лет, от 6 лет до менее чем 13 лет, от 10 лет до менее чем 15 лет или от 15 лет до менее чем 22 лет. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой взрослого пациента.

ПРИМЕРЫ

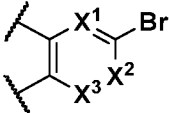
20 Изобретение дополнительно описано в следующих примерах, которые не ограничивают объем изобретения, описанный в формуле изобретения.

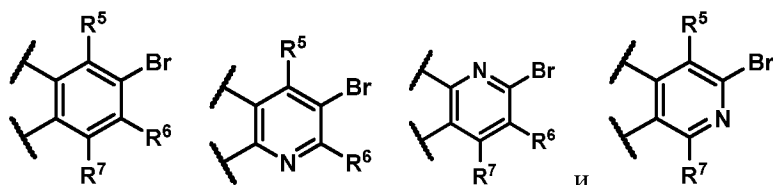
На **схемах 1-3** изображены примеры способов получения соединений формулы (I) и промежуточных соединений, подходящих для синтеза соединений формулы (I).

Схема 1

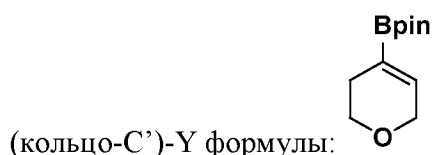


Согласно **схеме 1** обрабатывают сложный эфир **II** (где R^4 является таким, как

определено для формулы **I**;  выбран из группы, состоящей из:

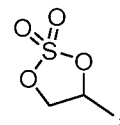


являются такими, как определено для формулы **I**) по катализируемой металлом реакции перекрестного сочетания (например, сочетания по Сузуки с использованием $\text{Pd(dppf)ClCH}_2\text{Cl}_2$ в присутствии карбоната калия) с использованием соответствующего партнера по реакции сочетания, такого как реагент формулы (кольцо С)-Y (где кольцо С является таким, как определено для формулы **I**; и Y представляет собой B(OH)_2 или боронатный эфир, такой как BPin), с получением соединения **I2**. Необязательно, если кольцо С представляет собой насыщенный гетероцикл, то можно проводить сочетание **II** с реагентом формулы (кольцо С')-Y, где кольцо С' представляет собой частично насыщенный гетероцикл, а затем проводить гидрирование (например, с использованием палладия на углеродной подложке) с получением **I2**. В качестве неограничивающего примера, если кольцо С представляет собой тетрагидропиран-4-ил, то можно проводить сочетание **II** с



Последующее взаимодействие **I2** с **I3** (например, в присутствии NaH в ДМФА) приводит к получению соединения **I4**, из которого путем гидролиза сложноэфирной группы в стандартных условиях (например, с использованием LiOH в $\text{H}_2\text{O/ТГФ}$) получают соединение **I5**. Амидное сочетание **I5** с NHMePh в стандартных условиях (например, HATU и основание Хюнига) приводит к получению **I6**. Последующее взаимодействие **I6** с реагентом **I6b** (где пунктирная кривая L^x представляет собой C_{2-5} алкилен, необязательно замещенный C_{1-6} алкилом, причем C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f) в основных условиях (например, KHMDS, DMPU) приводит к получению **I7**, где кольцо D' представляет собой C_{3-6} циклоалкил, который необязательно замещен C_{1-6} алкилом, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными

R^f. В качестве неограничивающего примера **I6b** может представлять собой

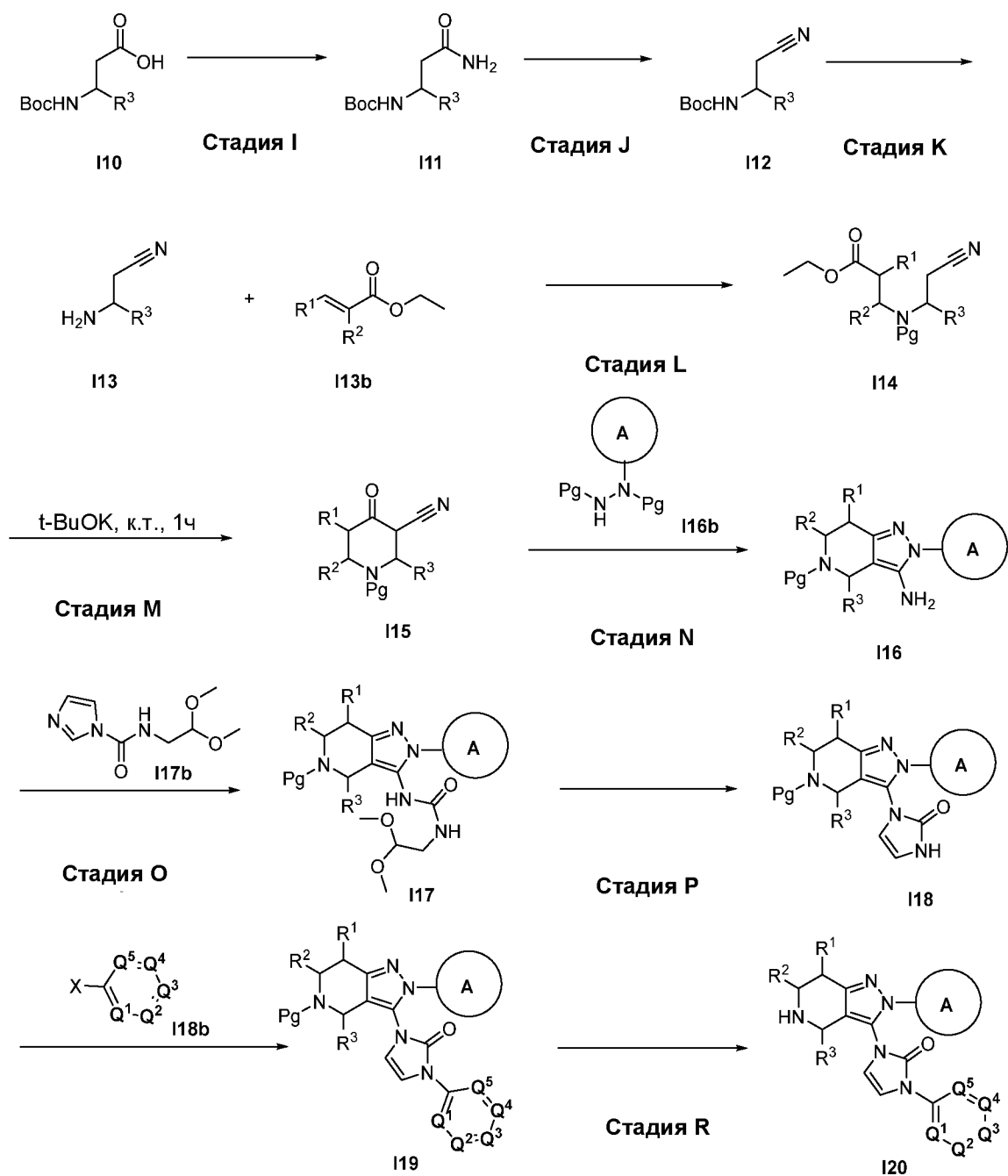


где кольцо D' в соответствующем продукте представляет собой



Обработка **I7** источником гидросиламина (например, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ в EtOH в условиях обратной конденсации) и последующее приведение во взаимодействие с эквивалентом фосгена (например, CDI (например, в присутствии DBU и ДМСО при 80°C)) приводят к получению соединения **I8**. Гидролиз амидной группы в **I8** (например, с использованием KOH в $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, например, при 125°C) приводит к получению соединения **I9**.

Схема 2



Согласно **схеме 2** проводят амидирование карбоновой кислоты **110**, где R^3 такой, как определено для формулы **I**, источником аммония (например, NH_4Cl) в стандартных условиях образования амидной связи (например, с использованием активирующего карбоксил агента, такого как HATU, в присутствии основания,

такого как основание Хюнига) с получением соединения **II1**. В условиях дегидратации (например, с использованием ТФУКА и пиридина при комнатной температуре) превращают **II1** в соединение **II2**, которое обрабатывают в кислотных условиях (например, MeSO_3H в ТГФ, например, при 65°C) с получением соединения

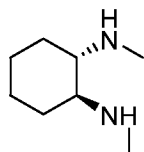
5 **II3**. Затем проводят сочетание соединения **II3** с **II3b** (где R^2 и R^3 такие, как определено для формулы **I**) по реакции присоединения по Михаэлю с получением соединения **II4** (например, в присутствии NEt_3 в полярном протонном растворителе, таком как EtOH , при повышенной температуре, такой как 70°C), после чего защищают азот аминогруппы соответствующей защитной группой (т.е., Pg). В

10 качестве неограничивающего примера Pg может представлять собой карбаматную защитную группу, такую как Boc . В основных условиях проводят внутримолекулярную конденсацию **II4** по Дикману (например, с использованием $t\text{-BuOK}$ при комнатной температуре) с получением **II5**. Затем конденсация защищенного гидразинового соединения **II6b** (где кольцо A является таким, как

15 определено для формулы **I**; и каждый Pg представляет собой защитную группу азота, такую как карбаматная защитная группа, например, Boc) с **II5** приводит к получению соединения **II6** (например, при обработке ТФУК в ДХМ при комнатной температуре с последующей обработкой Ru-HCl в EtOH в условиях обратной конденсации). Взаимодействие **II6** с **II7b** (например, в присутствии полярного

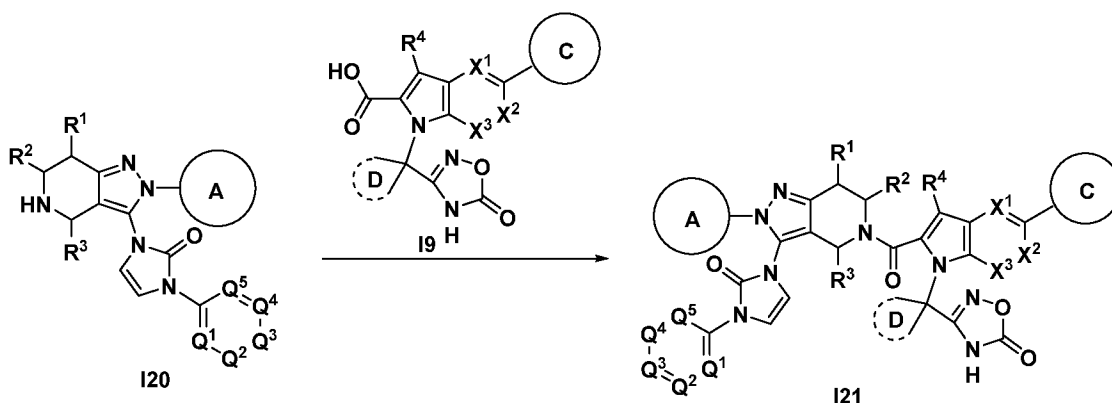
20 апротонного растворителя, такого как ДМАА) приводит к получению соединения **II7**, из которого после обработки в кислотных условиях (например, MeSO_3H , ТГФ, 60°C) и повторной защиты вторичной аминогруппы (например, с использованием Boc_2O) получают соединение **II8**, где Pg представляет собой защитную группу азота, такую как карбаматная защитная группа, например Boc . Затем проводят сочетание

25 соединения **II8** с соединением **II8b**, где $\text{Q}^1\text{-Q}^5$ являются такими, как определено для формулы **I**, и X представляет собой галоген (например, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$) или псевдогалоген (например, $-\text{OTf}$) (например, в типовых условиях сочетания по Ульману, известных в данной области техники) с получением соединения **II9**. В качестве неограничивающего примера сочетание можно проводить в присутствии CuI , K_2CO_3



и в NMP (например, при 130°C). Последующее удаление защитной группы азота (т.е., Pg) в **I19** (например, в кислотных условиях, таких как HCl в диоксанах) приводит к получению соединения **I20**.

Схема 3



5 Согласно **схеме 3** сочетание **I20** с **I9** в стандартных условиях образования амидной связи (например, в присутствии активирующего карбоксил агента, такого как HATU (например, в полярном апротонном растворителе, таком как ДМФА)) приводит к получению соединения **I21**, которое представляет собой соединение формулы **I**.

10 Специалисту обычной квалификации в данной области техники будет понятно, что в последовательностях синтеза, обозначенных выше (см. **схемы 1-3**), реакционноспособные группы, такие как NH₂, NH и OH, можно защищать соответствующими защитными группами, а затем можно удалять защиту на соответствующих стадиях синтеза. Специалист обычной квалификации в данной области техники также сможет компетентно предложить изменения приведенных выше способов для синтеза других соединений формулы **I**. Например, заменяя **I6b** на другие электрофильные реагенты, можно получать соединения с другими группами L³-C(R^{8a}R^{8b})-L⁴-R⁹. В качестве другого примера, заменяя **I16** на другие надлежащие реагенты, можно получать соединения с другими фрагментами L².

Общая информация Все спектры ЯМР получали на спектрометре Bruker 400 (400 МГц). Химические сдвиги ^1H указаны при помощи значений δ в ppm с использованием дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Данные указаны следующим образом: химический сдвиг, мультиплетность (s = синглет, d = дуплет, t = триплет, q = квартет, ушир. = уширенный сигнал, m = мультиплет), константа спин-спинового взаимодействия (Гц), результат интегрирования сигнала. Спектры ЖХМС получали на спектрометре серии Agilent с ионизацией электронным распылением, если не указано иное.

Сокращения

Ac ацетил	m мультиплет (описание спектра); метр(-ы); милли-
acac ацетилацетонат	M молярный (моли на литр);
AIBN 2,2'-азобисизобутиронитрил	M ⁺ исходный молекулярный ион
водн. водный	max максимум
Ar арил	Me метил
атм атмосфера(-ы)	MEM (2-метоксиэтокси)метил
ср. среднее значение	Mes 2,4,6-триметилфенил (мезитил) [не метилсульфонил (мезил)]
9-BBN 9-борабицикло[3.3.1]нонил 9-BBN-H 9-борабицикло[3.3.1]нонан	MГц мегагерц
Bn, Bzl бензил	мин минута(-ы); min минимум
bpy 2,2'-бипиридил	mM миллимолярный (миллимоли на литр)
Boc, Boc трет-бутоксикарбонил	MOM метоксиметил
т.к. температура кипения,	т.пл. температура плавления
ушир. уширенный (описание спектра)	Ms метилсульфонил (мезил)
Bu, n-Bu нормальный (первичный) бутил	MS масс-спектрометрия
s-Bu втор-бутил	MTBE метил-трет-бутиловый эфир
t-Bu трет-бутил	MM, мол.масс. молекулярная масса
Bz бензоил (не бензил)	m/z отношение массы к заряду (не m/e)
°C градусы Цельсия	n. нормальность (эквиваленты на литр)
расч. расчет	NBS N-бромсукцинимид
CAN нитрат аммония-церия	NCS N-хлорсукцинимид

кат. катализатор	NICS ядерно-независимый химический сдвиг
CBZ, Cbz бензилоксикарбонил (предпочтительнее сокращения Z)	нм нанометр(-ы)
CD круговой дихроизм	NMO N-метилморфолин-N-оксид
c-Hex, c-C ₆ H ₁₁ циклогексил	NMP N-метилпирролидон
ХИ химическая ионизация; CI конфигурационное взаимодействие	ЯМР ядерный магнитный резонанс
CIF файл кристаллографической информации	ЯЭО ядерный эффект Оверхаузера
см сантиметр(-ы)	NOESY спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера
cod 1,5-циклооктадиен	Nu нуклеофил
соед. соединение	набл. наблюдаемый
конц. концентрированный	PCC пиридиния хлорхромат
конц концентрация	PDC пиридиния дихромат
COSY корреляционная спектроскопия	ФЭС фотоэлектронная спектроскопия
cot 1,3,5,7-циклооктатетраен	Ph фенил
Ср цикlopentadiенил	piv пивалоил
мХПБК мета-хлорпероксибензойная кислота	пм пикометр(-ы)
δ химический сдвиг миллионных долей в сторону слабого поля относительно тетраметилсилана	PMB п-метоксибензил
д день(дни), деци-; d дуплет (описание спектра)	PPA поли(фосфорная кислота)
пл. плотность	ppm миллионная(-ые) доля(-и)
DABCO 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан	PPTS пиридиния паратолуолсульфонат
dansyl 5-(диметиламино)-1-нафталинсульфонил	Pr пропил
DBN 1,5-диазабисцикло[4.3.0]нон-5-ен	i-Pr изопропил
DBU 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен	PTC катализат фазового переноса
DCC N,N'-дициклогексилкарбодиимид	py пиридин
ДХЭ 1,2-дихлорэтан	q кuartет (описание спектра)
DDQ 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон	QSAR количественная связь структура-активность
DEAD диэтилазодикарбоксилат	RCM метатез с замыканием кольца

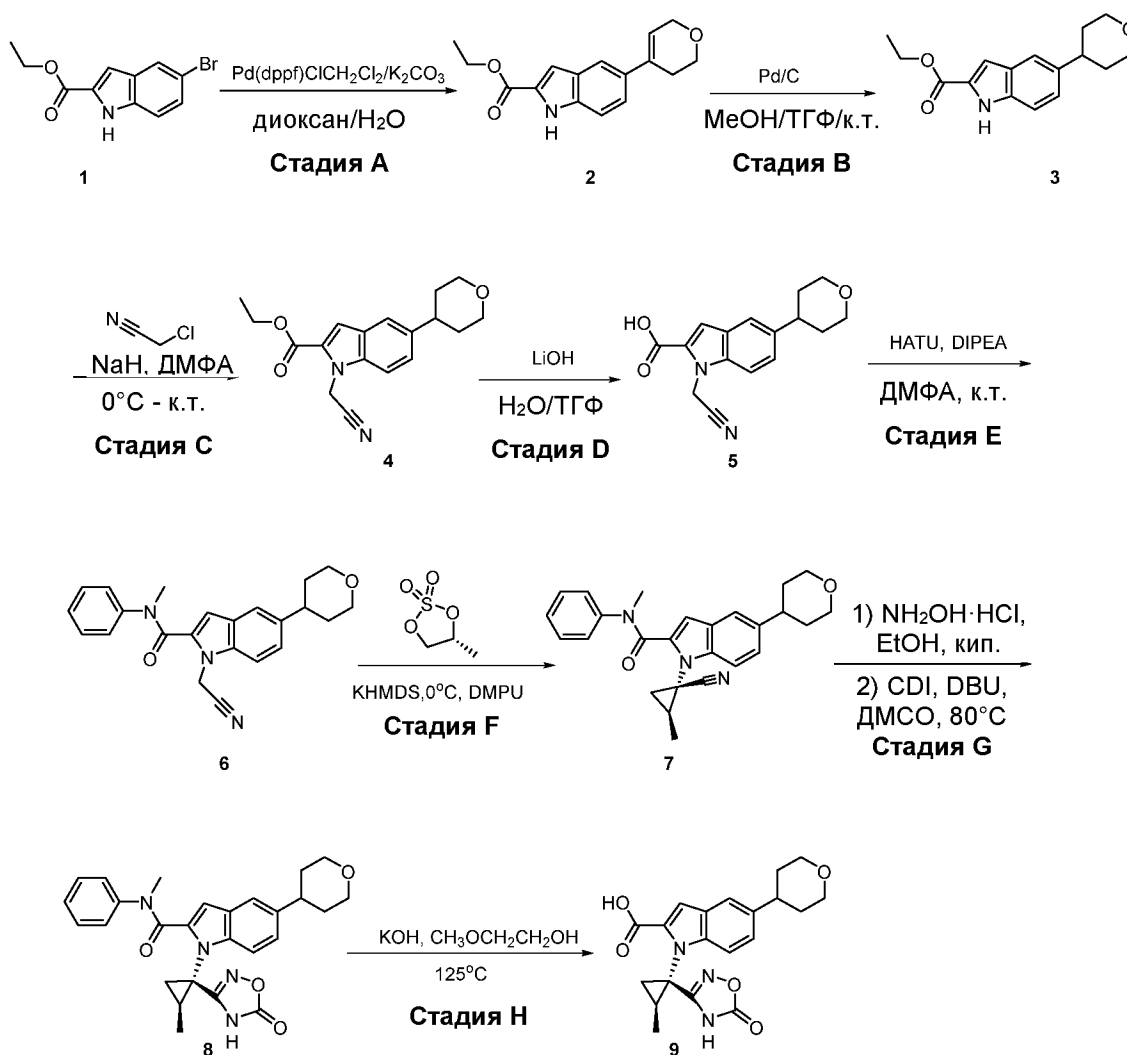
DEPT неискаженное усиление переносом поляризации	редокс. восстановление-окисление
DFT теория функционала плотности	отн. относительный
DIBALH диизобутилалюминия гидрид	Rf коэффициент удерживания (в хроматографии)
ДМАА диметилацетамид	ROESY спектроскопия ядерного эффекта Оверхаузера с вращающейся рамкой
DMAP 4-(N,N-диметиламино)пиридин	ROMP полимеризация посредством метатеза с раскрытием кольца
DMDO диметилдиоксиран	к.т. комнатная температура
ДМЭ 1,2-диметоксиэтан	s синглет (спектральные данные); с секунда(-ы)
ДМФА диметилформамид	SAR связь структура-активность
DMPU 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон	SET одноэлектронный перенос
ДМСО диметилсульфоксид	SN1 мономолекулярное нуклеофильное замещение
DMT 4,4'-диметокситритил (4,4'-диметоксилтрифенилметил)	SN2 бимолекулярное нуклеофильное замещение
ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота	SN' нуклеофильное замещение с аллильной перегруппировкой
DPS трет-бутилдифенилсилил	SOMO однозаселенная молекулярная орбиталь
dr отношение диастереомеров	t триплет (спектральные данные)
ED50 доза, эффективная у 50% испытуемых субъектов	t время; температура в градусах Цельсия (°C)
ЭДТА этилендиаминтетрауксусная кислота	T абсолютная температура в градусах Кельвина (K)
ур. уравнение	ТВАВ тетрабутиламмония бромид
экв. эквивалент	ТВАС тетрабутиламмония хлорид
ег отношение энантиомеров	ТВАФ тетрабутиламмония фторид
ИЭР ионизация электронным распылением	TBS трет-бутилдиметилсилил
Et этил	ТВНР трет-бутилгидропероксид
ПЖД пламенно-ионизационный детектор; FID спад свободной индукции	ТХУК трихлоруксусная кислота
Fmoc 9-флуоренилметоксикарбонил	TCNE тетрацианоэтилен

г грамм(-ы); g приставка перед сокращенным обозначением ЯМР, обозначающая градиентный метод (например, gCOSY, gHMQC)	TDDFT теория функционала плотности с временными эффектами
ГХ газовая хроматография	TEAB тетраэтиламмония бромид; темп. температура
HMBC гетероядерная многосвязная корреляция	Tf трифторметансульфонил (трифлил)
HMPA триамид гексаметилфосфорной кислоты (гексаметилфосфорамид)	ТФУК трифторуксусная кислота
HMQC гетероядерная многоквантовая корреляция	ТФУКА ангидрид трифторуксусной кислоты
НОМО высшая занятая молекулярная орбиталь	ТГФ тетрагидрофуран
ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография	ТНР тетрагидропиран-2-ил
МСВР масс-спектрометрия высокого разрешения	TIPS триизопропилсилил
HSQC гетероядерная одноквантовая корреляция	ТСХ тонкослойная хроматография
Гц герц	TMAI тетраметиламмония йодид
J константа спин-спинового взаимодействия (в ЯМР-спектроскопии)	ТМЭДА N,N,N',N'-тетраметил-1,2-этилендиамин
к кило; К градус(-ы) Кельвина (абсолютная температура)	ТМС триметилсилил; тетраметилсилан
л литр(-ы)	Tr трифенилметил (тритил)
ЛАН алюмогидрид лития	tR время удерживания (в хроматографии)
LDA диизопропиламид лития	Ts пара-толуолсульфонил (тозил)
LHMDS гексаметилдисилазан лития, бис(триметилсилил)амид лития	УФ ультрафиолетовое излучение
лит. литературное значение (сокращение используется с точкой)	ККД колебательный круговой дихроизм
LTMP 2,2,6,6-тетраметилпиперидид лития	об. объем
LUMO низшая незанятая молекулярная орбиталь	об./об. объем на единицу объема (отношение объем-объем)
мкм микро	масс. масса

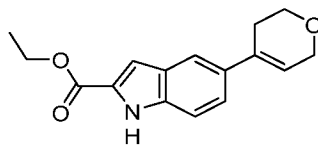
	масс./масс. масса на единицу массы (отношение масса-масса)
--	---

Пример 1: Синтез 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она

5 (соединение 101a)



Стадия А: Этил-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат

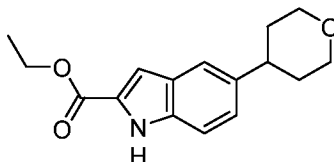


В раствор этил-5-бром-1H-индол-2-карбоксилата (10,0 г, 37,3 ммоль) в смеси диоксан/Н₂О (240 мл/60 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (8,60 г, 41,0 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (3,00 г, 3,73 ммоль), K₂CO₃ (15,4 г, 112 ммоль). Трижды вакуумировали смесь и повторно заполняли N₂. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в атмосфере N₂ в течение 2,5 часа, после чего фильтровали ее, разбавляли ДХМ, промывали водой, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ПЭ/EtOAc = от 10/1 до 4/1) с получением этил-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата в виде бело-желтого твердого вещества (7,00 г, выход 69%).

ЖХ-МС: m/z 272,0 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,89 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 2,0, 0,8 Гц, 1H), 6,01 - 6,17 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,35 (q, J = 2,8 Гц, 2H), 3,97 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 2,56 - 2,62 (m, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

Стадия В: Этил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат

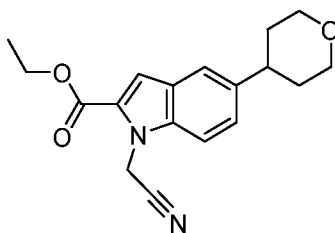


В раствор этил-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (7,00 г, 25,8 ммоль) в MeOH/ТГФ (50 мл/150 мл) добавляли 10% (масс./масс.) Pd/C (700 мг). Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь, концентрировали, суспендировали в MeOH и фильтровали с получением этил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (6,00 г, выход 85%).

ЖХ-МС: m/z 274,0 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,87 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 - 7,19 (m, 1H), 4,41 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,11 (dd, J = 10,8, 4,0 Гц, 2H), 3,56 (td, J = 11,6, 2,8 Гц, 2H), 2,80 - 2,88 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 4H), 1,42 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

5 **Стадия С: Этил-1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат**

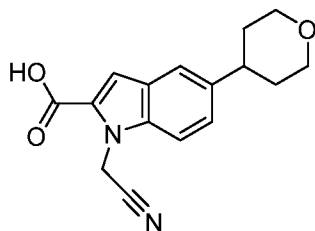


В раствор этил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (6,00 г, 22,0 ммоль) в ДМФА (170 мл) добавляли NaN (60% в масле) (1,30 г, 33,0 ммоль) при 0°C. Перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа, а затем добавляли 2-хлорацетонитрил (3,30 г, 43,9 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили реакцию H₂O (100 мл) при 0°C. Фильтровали суспензию и сушили с получением этил-1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата в виде кремово-белого твердого вещества (6,30 г, выход 92%).

ЖХ-МС: m/z 313,0 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,71 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 0,8 Гц, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 1,70 - 1,75 (m, 4H), 1,36 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

20 **Стадия D: 1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоновая кислота**

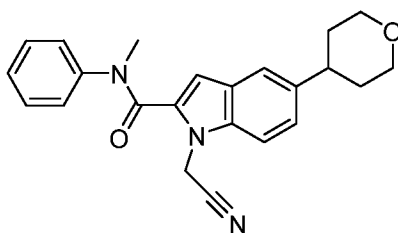


В раствор этил-1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксилата (4,90 г, 15,7 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O/ТГФ (40 мл/70 мл) добавляли LiОН (564 мг, 23,6 ммоль) при 0°С. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем удаляли ТГФ в вакууме и доводили рН до примерно 4~5 при помощи 1н. раствора НСl. Фильтровали суспензию с получением 1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты в виде беловатого твердого вещества (4,30 г, выход 97%).

ЖХ-МС: m/z 285,0 (M+H)⁺

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 13,3 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 0,4 Гц, 1H), 5,76 (s, 2H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,45 - 3,49 (m, 2H), 2,82 - 2,90 (m, 1H), 1,71 - 1,76 (m, 4H).

Стадия Е: 1-(цианометил)-N-метил-N-фенил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид



15

В раствор 1-(цианометил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (4,70 г, 16,6 ммоль) и НАТУ (9,43 г, 24,8 ммоль) в ДМФА (70 мл) добавляли DIPEA (8,65 мл, 49,6 ммоль) при 0°С. Перемешивали смесь при 0°С в течение 1 часа, а затем добавляли N-метиланилин (2,68 мл, 24,8 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи, после чего разбавляли ее водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Сушили органические слои над Na₂SO₄, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (ПЭ/ЭА = от 6/1 до 4/1) с

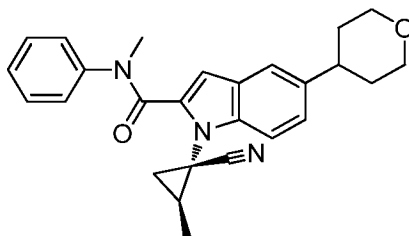
20

получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (4,30 г, выход 70%).

ЖХ-МС: m/z 374,0 ($M+H$)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 7,34 - 7,38 (m, 2H), 7,29 - 7,31 (m, 2H), 7,21 - 7,24 (m, 4H), 5,90 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,04 - 4,07 (m, 2H), 3,47 - 3,54 (m, 5H), 2,73 - 2,80 (m, 1H), 1,72 - 1,84 (m, 4H)

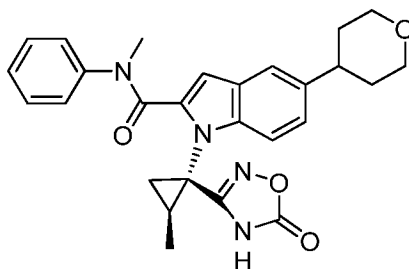
Стадия F: 1-((1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил)-N-метил-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



В раствор 1-(цианометил)-N-метил-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (2,90 г, 7,80 ммоль) и 2,2-диоксида (R)-4-метил-1,3,2-диоксатиолана (2,70 г, 19,5 ммоль) в DMPU (15 мл) по каплям добавляли KHMDS (1,0 моль/л в ТГФ, 31,2 мл, 31,2 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов. Гасили реакцию HCOOH (10 мл), концентрировали в вакууме и очищали путем флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 1/1) с получением неочищенного 1-((1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил)-N-метил-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (3,20 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС: m/z 414,1 ($M+H$)⁺

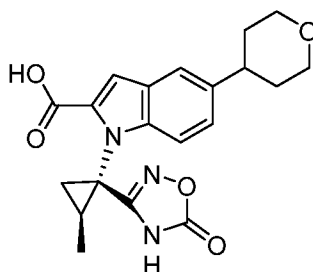
Стадия G: N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



Перемешивали раствор неочищенного 1-((1S,2S)-1-циано-2-метилциклопропил)-N-метил-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамида (3,20 г, 7,80 ммоль), $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (2,70 г, 39,0 ммоль) и K_2CO_3 (5,90 г, 43,0 ммоль) в EtOH
 5 (50 мл) при 100°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь и разбавляли H_2O (100 мл). Фильтровали суспензию и сушили в вакууме. Растворяли твердое вещество в ДМСО (10 мл), а затем добавляли карбонилдиимидазол (2,50 г, 15,6 ммоль) и 1,8-диазабициклоундец-7-ен (3,00 г, 19,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 часа. Добавляли муравьиную кислоту (5 мл),
 10 а затем концентрировали смесь и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии (ацетонитрил/ H_2O = 7/3, 0,1% муравьиной кислоты) с получением N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (1,00 г, выход 27%).

15 ЖХ-МС: m/z 473,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Стадия Н: 1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоновая кислота

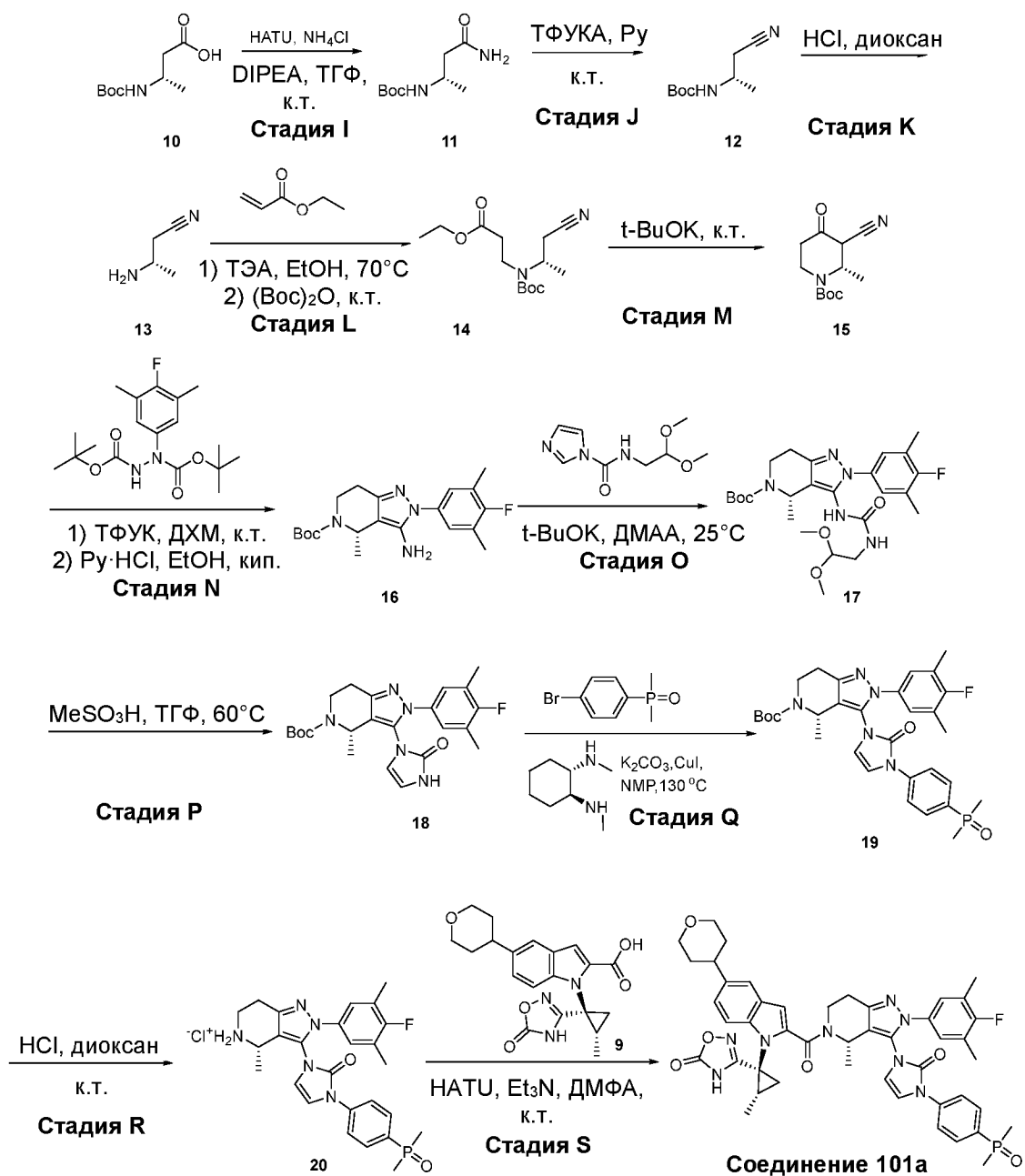


20 Перемешивали раствор N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-

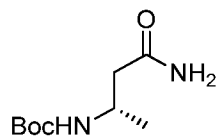
2-карбоксамида (1,00 г, 2,10 ммоль) и КОН (1,20 г, 21,0 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (4 мл) при 130°C в течение 1 часа. Подкисляли реакционную смесь при помощи 5н. раствора HCl до $\text{pH} = 3$ и наблюдали образование коричневого осадка. Собирали твердое вещество путем фильтрования, промывали H_2O (5 мл) и сушили при
5 пониженном давлении с получением 1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (700 мг, выход 86%).

ЖХ-МС: m/z 384,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 12,88 (s, 1H), 12,29 (s, 0,4H), 12,02 (s, 0,6H), 7,54 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,37 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,29 (td, J = 11,2 Гц, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,41 - 3,49 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 1H), 1,89 - 2,03 (m, 1H), 1,54 - 1,82 (m, 6H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 1,3H), 1,27 (d, J = 6,5 Гц, 1,7H).



Стадия I: (S)-трет-бутил-(4-амино-4-оксобутан-2-ил)карбамат

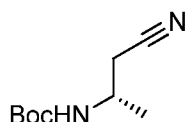


В смесь метил-(S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)масляной кислоты (10,0 г, 49,2 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли HATU (22,5 г, 59,0 ммоль), DIPEA (19,0 г,

148 ммоль) и NH_4Cl (6,60 г, 123 ммоль) при 0°C . Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2 , после чего разбавляли ее EtOAc (150 мл), промывали H_2O (50 мл * 3), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали путем флэш-хроматографии ($\text{ПЭ}/\text{EtOAc} = 1/1$) с получением
5 (S)-трет-бутил-(4-амино-4-оксобутан-2-ил)карбамата в виде желтого твердого вещества (12,2 г, выход 100%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,27 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,69 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 3,70 - 3,84 (m, 1H), 2,23 (dd, $J = 14,0, 5,6$ Гц, 1H), 2,06 (dd, $J = 14,0, 8,0$ Гц, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,01 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

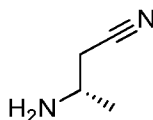
10 **Стадия J: (S)-трет-бутил-(1-цианопропан-2-ил)карбамат**



В смесь (S)-трет-бутил-(4-амино-4-оксобутан-2-ил)карбамата (10,0 г, 49,5 ммоль) добавляли ТФУКА (6,90 мл, 49,5 ммоль) и пиридин (8,00 мл, 99,0 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Гасили реакцию
15 H_2O (100 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (100 мл * 3). Промывали органические слои соевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме и очищали путем флэш-хроматографии ($\text{ПЭ}/\text{EtOAc} = 20/1$) с получением (S)-трет-бутил-(1-цианопропан-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (6,00 г, выход 65%).

20 ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,11 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 2,57 - 2,69 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,11 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H).

Стадия K: (S)-3-аминобутаннитрил

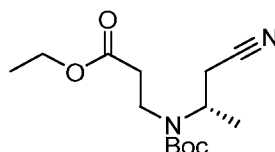


Перемешивали раствор (S)-трет-бутил-(1-цианопропан-2-ил)карбамата (2,10 г, 11,4 ммоль) в 4н. растворе HCl в диоксане (20 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали реакционную смесь в вакууме с получением соли
25

(S)-3-аминобутаннитрила и HCl в виде белого твердого вещества (1,50 г, выход 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,58 (ушир. s, 2H), 3,38 - 3,53 (m, 1H), 2,90 - 3,06 (m, 2H), 1,27 - 1,38 (m, 3H).

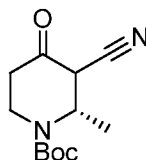
- 5 **Стадия L: (S)-этил-3-((трет-бутоксикарбонил)(1-цианопропан-2-ил)амино)пропаноат**



- В раствор (s)-3-аминобутаннитрила (2,80 г, 23,1 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли ТЭА (3,50 г, 34,6 ммоль, 1,5 экв.) и этилакрилат (2,33 г, 23,1 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 70°C в течение 3 часов охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры и добавляли (Boc)₂O (6,10 мл, 27,8 ммоль, 1,2 экв.). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение ночи, а затем разбавляли H₂O (50 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл * 3). Промывали органические слои солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (PE/EtOAc = 10/1) с получением (S)-этил-3-((трет-бутоксикарбонил)(1-цианопропан-2-ил)амино)пропаноата (4,00 г, выход 68%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,09 - 4,18 (m, 3H), 3,40 - 3,52 (m, 2H), 2,51 - 2,78 (m, 4H), 1,48 (s, 9H), 1,34 - 1,36 (m, 3H), 1,25 - 1,29 (m, 3H).

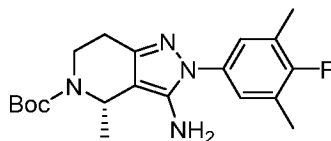
- 20 **Стадия М: Трет-бутил-(2S)-3-циано-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат**



В раствор (S)-этил-3-((трет-бутоксикарбонил)(1-цианопропан-2-ил)амино)пропаноата (3,00 г, 10,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли t-BuOK (1,20 г, 10,6 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа, а

затем гасили реакцию 2н. раствором HCl. Разбавляли смесь H₂O (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл * 3). Промывали органические слои соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и очищали путем флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 8/1) с получением трет-бутил-(2S)-3-циано-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (2,60 г, выход 100%).

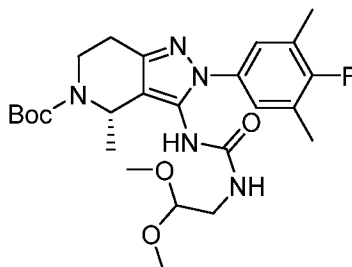
Стадия N: Трет-бутил-(S)-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат



В раствор ди-трет-бутил-1-(4-фтор-3,5-диметилфенил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (4,46 г, 12,6 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФУК (18 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Концентрировали реакционную смесь в вакууме. Добавляли раствор RuHCl (145 мг, 1,26 ммоль) в EtOH (40 мл) и трет-бутил-(2S)-3-циано-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (2,40 г, 10,1 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 85°C в течение 2 часов. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NaOH (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл * 3). Концентрировали объединенные органические фазы в вакууме и очищали остаток путем флэш-хроматографии (ПЭ/EtOAc = 20/1) с получением трет-бутил-(S)-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (2,70 г, выход 57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,23 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 5,20 (ушир. s, 2H), 5,01 - 5,12 (m, 1H), 4,02 - 4,16 (m, 1H), 2,98 - 3,07 (m, 1H), 2,42 - 2,46 (m, 2H), 2,25 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,43 (s, 9H), 1,24 - 1,26 (m, 3H).

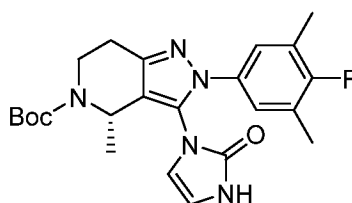
Стадия O: Трет-бутил-(S)-3-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат



В раствор трет-бутил-(S)-3-амино-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (400 мг, 1,10 ммоль) и N-(2,2-диметоксиэтил)-1Н-имидазол-1-карбоксамида (426 мг, 2,2 ммоль) в ДМАА
 5 (20 мл) добавляли t-BuOK (358 мг, 3,20 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при 80°C в течение 48 часов. Гасили реакцию H₂O (10 мл), концентрировали смесь в вакууме и очищали путем флэш-хроматографии (PE/EtOAc = 1/1) с получением трет-бутил-(S)-3-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-
 10 5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (181 мг, выход 33%).

ЖХ-МС: m/z 506,4 (M+H)⁺

Стадия Р: Трет-бутил-(S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат
 15

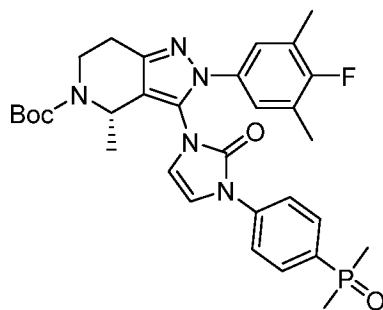


Суспендировали трет-бутил-(S)-3-(3-(2,2-диметоксиэтил)уреидо)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат (181 мг, 0,360 ммоль) в ТГФ (10 мл). Добавляли метансульфокислоту
 20 (35,0 мг, 0,360 ммоль) при температуре внешнего источника нагревания 60°C. Перемешивали смесь в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли воду (10 мл), а затем экстрагировали смесь EtOAc (10 мл * 3). Промывали органические

5 слой соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1) с получением трет-бутил-(S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (139 мг, выход 88%).

ЖХ-МС: m/z 442,3 (M+H)⁺

Стадия Q: Трет-бутил-(S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат

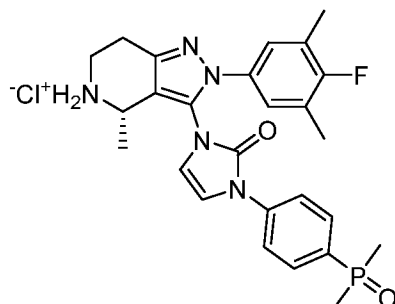


10

В смесь трет-бутил-(S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (139 мг, 0,320 ммоль), оксида (4-бромфенил)диметилфосфина (110 мг, 0,470 ммоль), (1S,2S)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамина (67,0 мг, 0,470 ммоль) и карбоната калия (88,0 мг, 0,640 ммоль) в N-метилпирролидоне 15 (15 мл) добавляли йодид меди (I) (90,0 мг, 0,470 ммоль) при комнатной температуре. Трижды дегазировали смесь и повторно нагнетали N₂. Затем перемешивали смесь при 130°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Очищали реакционную смесь путем хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил-(S)-3-(3-(4- 20 (диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (76,0 мг, выход 41%).

ЖХ-МС: m/z 594,4 (M+H)⁺

Стадия R: (S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ия хлорид



5

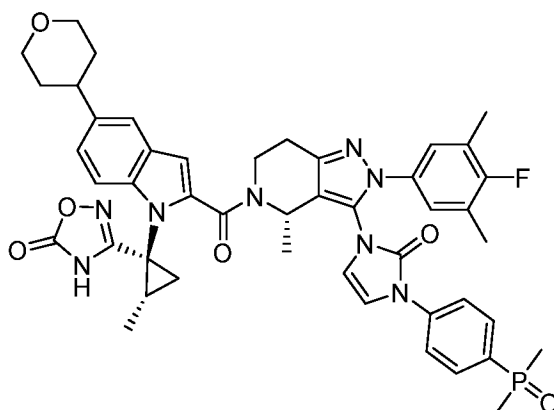
Перемешивали смесь трет-бутил-(S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (76,0 мг, 0,130 ммоль) и 4н. раствора HCl в диоксане (50 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения, (S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ия хлорида, в виде желтого твердого вещества (54,0 мг, выход 34%).

10

ЖХ-МС: m/z 494,2 (M+H)⁺

15

Стадия S: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он



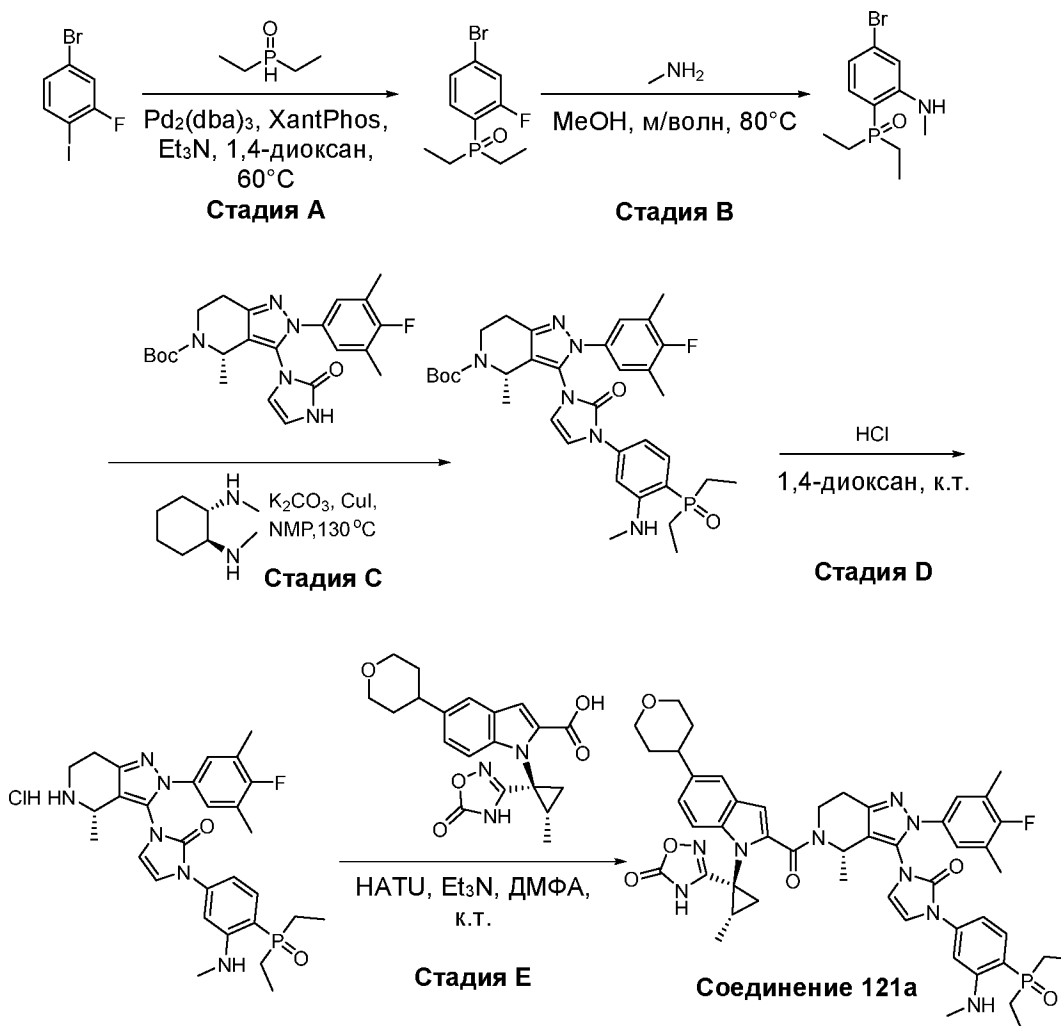
Перемешивали раствор (S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-ия хлорида (54,0 мг, 0,110 ммоль), 1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (46,0 мг, 0,120 ммоль), НАТУ (125 мг, 0,320 ммоль) и Et₃N (220 мг, 2,20 ммоль) в ДМФА (4 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов. Обработывали смесь водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл * 3). Промывали органический слой солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением соединения, 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она), в виде желтого твердого вещества (29,0 мг, выход 33%).

ЖХ-МС: m/z 859,2 (M+H)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 7,79 - 7,90 (m, 4H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,10 - 7,30 (m, 4H), 6,95 (ушир., 1H), 6,57 (ушир., 1H), 5,41 - 5,52 (m, 1H), 4,37 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,96 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 3,85 (dd, J = 9,2, 6,0 Гц, 1H), 3,47 (td, J = 10,8, 3,6 Гц, 2H), 2,98 - 3,01 (m, 1H), 2,75 - 2,83 (m, 2H), 2,65 - 2,75 (m, 1H), 2,18 (d, J = 1,2 Гц, 6H), 1,71 - 1,76 (s, 4H), 1,56 - 1,70 (m, 8H), 1,15 - 1,40 (m, 6H).

Пример 2: Синтез 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-

метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (соединение 121a)



5 Стадия А: Оксид (4-бром-2-фторфенил)диэтилфосфина

Продували аргоном смесь 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (2,00 г, 6,60 ммоль), оксида диэтилфосфина (775 мг, 7,30 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302 мг, 0,330 ммоль) и XantPhos (382 мг, 0,660 ммоль) в 40 мл 1,4-диоксана. Затем добавляли триэтиламин (1,30 г, 13,2 ммоль). Грели смесь при 60°C в течение 12 часов в атмосфере аргона. Анализ

10 ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь и разбавляли остаток этилацетатом (100 мл), и промывали водой (50 мл). Сушили

органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА/метанол = 1:2:0,1) с получением оксида (4-бром-2-фторфенил)диэтилфосфина (1,50 г, 5,37 ммоль, выход 80,6%) в виде бледно-белого твердого вещества.

5 ЖХМС: $m/z = 279,0, 281,0 (M+H)^+$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,63 - 7,73 (m, 3H), 1,95 - 2,08 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 0,80 - 1,10 (m, 6H).

Стадия В: Оксид (4-бром-2-(метиламино)фенил)диэтилфосфина

В смесь оксида (4-бром-2-фторфенил)диэтилфосфина (360 мг, 1,29 ммоль) в 2 мл метанола добавляли метиламин (9,8 М в метаноле, 4 мл, 39,2 ммоль). Грели смесь при 80°C в течение 3 часов в микроволновом реакторе. Анализ ЖХМС показывал израсходование большей части исходного вещества. Концентрировали смесь, разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (30 мл). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали полученный остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА/метанол = 1:2:0,1) с получением оксида (4-бром-2-(метиламино)фенил)диэтилфосфина (179 мг, 0,617 ммоль, выход 47,9%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $m/z = 290,0, 292,0 (M+H)^+$.

20 1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,75 - 7,76 (m, 1H), 7,11 (dd, $J = 13,2, 8,4$ Гц, 1H), 6,63 - 6,80 (m, 2H), 2,71 (d, $J = 5,4$ Гц, 3H), 1,88 - 1,94 (m, 4H), 0,90- 1,05 (m, 6H).

Стадия С: Трет-бутил-(S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилат

Грели смесь оксида (4-бром-2-(метиламино)фенил)диэтилфосфина (310 мг, 1,07 ммоль), трет-бутил-(S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2,4,6,7-тетрагидро-5H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-

карбоксилата (428 мг, 0,970 ммоль), CuI (278 мг, 1,46 ммоль), карбоната калия (268 мг, 1,94 ммоль) и (1*S*,2*S*)-*N*¹,*N*²-диметилциклогексан-1,2-диамина (208 мг, 1,46 ммоль) в NMP (25 мл) при 130°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. В смесь добавляли этилацетат (100 мл) и промывали водой (50 мл*3). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА/метанол = 1:4:0,3) с получением *трет*-бутил-(*S*)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5*H*-пиразоло[4,3-
с]пиридин-5-карбоксилата (530 мг, 0,810 ммоль, выход 84,0%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: $m/z = 651,3$ ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,73 (q, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,35 (d, $J = 3,0$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J = 13,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 6,6$ Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,12 (ушир. s, 1H), 4,13 - 4,34 (m, 1H), 3,02 - 3,19 (m, 1H), 2,69 - 2,74 (m, 4H), 2,61 - 2,69 (m, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,89 - 1,95 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 1,17 - 1,18 (m, 3H), 0,95 - 1,05 (m, 6H).

Стадия D: Гидрохлорид (S)-1-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-3-(2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она

В смесь *трет*-бутил-(*S*)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-2,4,6,7-тетрагидро-5*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбоксилата (520 мг, 0,800 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли хлороводород (4 М в 1,4-диоксане, 12 мл, 48,0 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь и диспергировали остаток в 40 мл диэтилового эфира. Собирали полученное твердое вещество и сушили в вакууме с получением гидрохлорида (S)-1-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-3-(2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-

2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она (430 мг, 0,730 ммоль, выход 91,7%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

ЖХМС: $m/z = 551,2$ ($M + H$)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,46 - 9,53 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Гц, 1H), 7,13 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 6,93 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 6,90 (dt, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,86 - 6,87 (m, 1H), 4,55 - 4,59 (m, 2H), 3,58 - 3,62 (m, 1H), 3,28 - 3,33 (m, 1H), 3,03 - 3,10 (m, 1H), 2,90-3,05 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 0,90 - 1,05 (m, 6H).

Стадия Е: 3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он

В смесь 1-((1*S*,2*S*)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-индол-2-карбоновой кислоты (272 мг, 0,710 ммоль) и ДМФА (7 мл) в 50 мл колбе (колба А) добавляли НАТУ (810 мг, 2,13 ммоль) и триэтиламин (1,45 г, 14,3 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. В другой 50 мл колбе (колба В) перемешивали гидрохлорид (*S*)-1-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-3-(2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-она (420 мг, 0,710 ммоль) и триэтиламин (2,90 г, 28,7 ммоль) в 7 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем смесь из колбы В по каплям добавляли в колбу А. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Анализ ЖХМС показывал израсходование большей части исходного вещества. Разбавляли смесь ДХМ (100 мл) и промывали водой (50 мл*3). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем препаративной ВЭЖХ (0,01% хлороводородной кислоты в воде и ацетонитриле) с получением 3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-

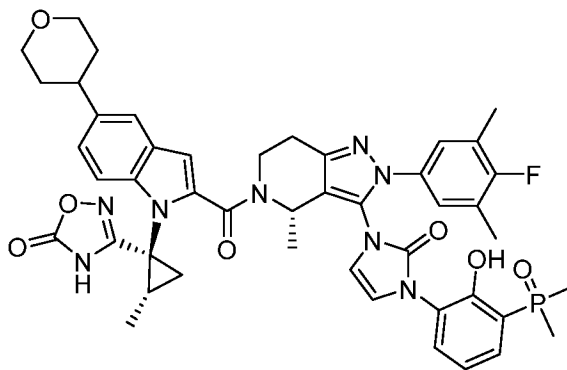
с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-она (290 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: $m/z = 916,4 (M+H)^+$.

5 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 11,58 (ушир. s, 1H), 7,66 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,05 - 7,30 (m, 5H), 6,70 - 6,95 (m, 4H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,45 (ушир. s, 1H), 3,95 - 3,99 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 3H), 2,83 - 2,90 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 3H), 2,22 (d, $J = 1,6$ Гц, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,58 - 1,80 (m, 7H), 1,43 (ушир. s, 3H), 1,17 (ушир. s, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H).

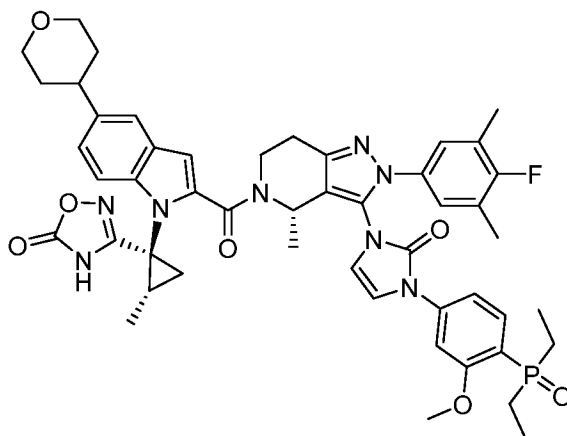
10 Следующие соединения синтезировали способами, схожими с теми, что описаны в **примере 2** для **соединения 121a**.

3-((1*S*,2*S*)-1-(2-((*S*)-3-(3-(3-(диметилфосфорил)-2-гидроксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1*H*-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он (**соединение 107a**)



14 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 11,84 (ушир. s, 1H), 11,60 (ушир. s, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 8,4, 1,2$ Гц, 1H), 7,17 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 7,02 (ушир. s, 1H), 6,80 - 6,95 (m, 2H), 6,72 (ушир. s, 1H), 5,60 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 3,40 - 3,70 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 2,25 (d, $J = 1,6$ Гц, 6H), 1,55 - 1,90 (m, 14H), 1,47 (s, 3H), 1,19 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 875,2 ($M+H$) $^+$

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-метоксифенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 118a**)



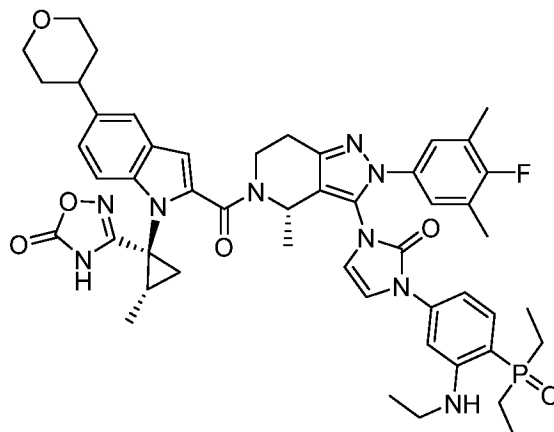
5

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,58 (ушир. s, 1H), 7,77 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 4H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,87 - 6,90 (m, 2H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,49 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 - 3,65 (m, 3H), 2,98 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,97 (m, 2H), 2,23 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,83 - 2,00 (m, 4H), 1,58 - 1,82 (m, 7H), 1,40 - 1,50 (ушир. s, 3H), 1,09 - 1,30 (m, 3H), 0,90 - 1,00 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 917,4 (M+H)⁺.

10

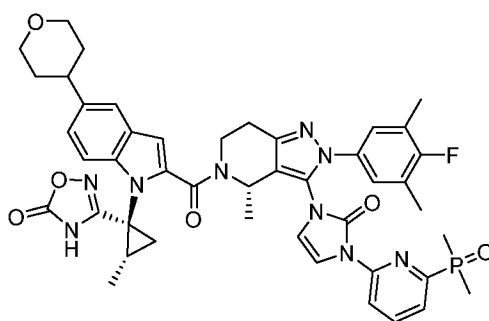
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(этиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 120a**)

15



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 11,57 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,18 - 7,22 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,84 - 6,89 (m, 4H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,45 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,61 - 3,44 (m, 3H), 3,08 - 3,11 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,71 - 1,81 (m, 6H), 1,64 (ушир. s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Гц, 6H), 1,07 (t, J = 7,6 Гц, 3H), 1,01 (t, J = 7,6 Гц, 3H). ЖХМС: m/z = 466,0 (M/2+H) $^+$.

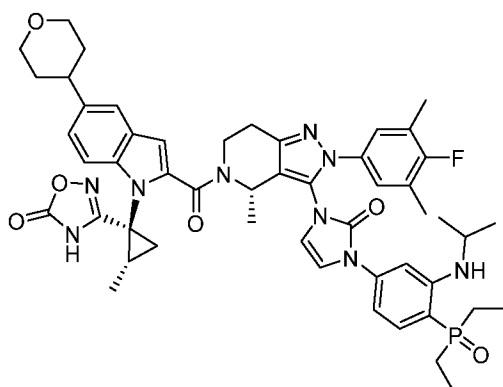
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(диметилфосфорил)пиридин-2-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пироло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 113a**)



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ 11,62 (ушир. s, 1H), 8,31 (ушир. s, 1H), 8,06 (ушир. s, 1H), 7,82 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,59 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 - 7,45 (m, 1H), 7,25 - 7,29 (m, 1H), 7,16 - 7,19 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,59 (ушир. s, 1H), 4,48 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,59 (m, 3H), 3,01 - 3,11 (m, 1H), 2,84

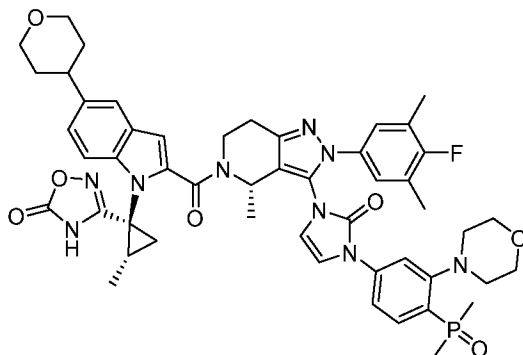
- 2,92 (m, 2H), 2,21 (d, J = 1,8 Гц, 6H), 1,61 - 1,79 (m, 12H), 1,56 (ушир. s, 1H), 1,43 (ушир. s, 3H), 1,17 (ушир. s, 3H). ЖХ-МС: m/z 860,2 (M+H)⁺

- 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(изопропиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 119a)



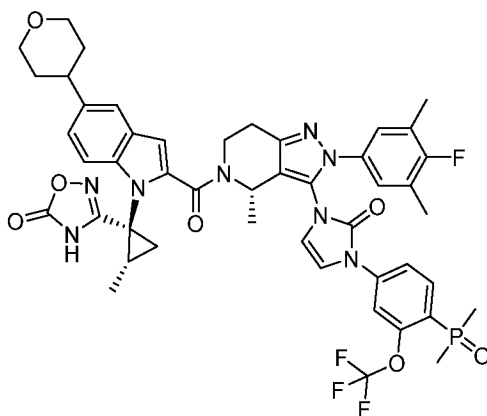
- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,58 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,18 - 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,80 - 6,93 (m, 4H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 5H), 3,07 (ушир. s, 1H), 2,84 - 3,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,15 - 1,17 (m, 9H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 944,4 (M+H)⁺

- 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-3-морфолинофенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 125a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,61 (ушир. s, 1H), 7,81 - 7,87 (m, 1H), 7,76 (ушир. s, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,88 - 6,91 (m, 2H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,47 (ушир. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,74 - 3,79 (m, 4H), 3,50 (dd, J = 11,2, 3,2 Гц, 4H), 2,80 - 3,10 (m, 6H), 2,22 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,65 - 1,78 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 944,4 (M+H)⁺

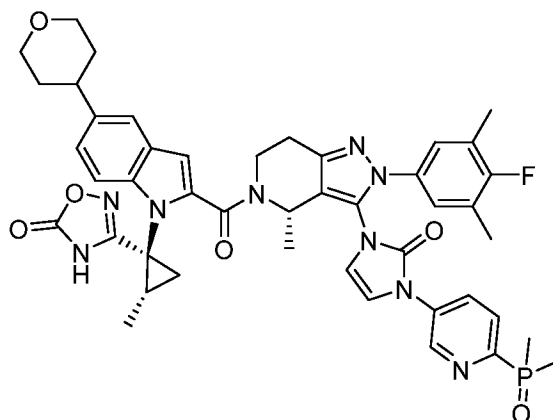
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-3-(трифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 123a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 7,96 - 8,01 (m, 2H), 7,76 (ушир. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,80 (ушир. s, 1H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,97

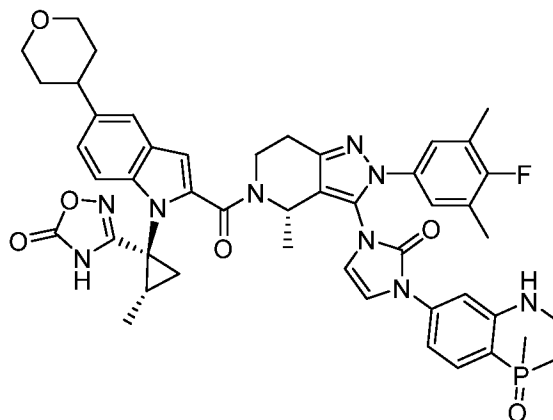
- 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 1H), 2,21 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,61 - 1,78 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 943,3 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(диметилфосфорил)пиридин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 105a**)



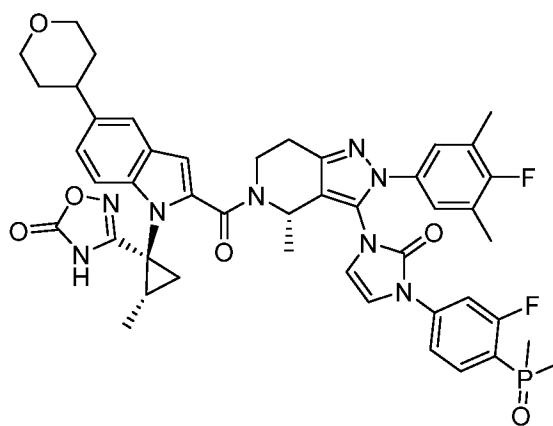
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,58 (ушир. s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,22 (ушир. s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,94 (ушир. s, 1H), 6,86 (ушир. s, 1H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,93 - 4,02 (m, 2H), 3,44 - 3,61 (m, 3H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,82 - 2,90 (m, 2H), 2,20 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,56 - 1,81 (m, 13H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,16 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 860,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 106a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,59 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 - 7,33 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86 (ушир. s, 4H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,49 - 3,58 (m, 3H), 2,85 - 2,94 (m, 3H),
 5 2,74 (ушир. s, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,64 - 1,77 (m, 13H), 1,44 (s, 3H), 1,18 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 888,2 (M+H)⁺

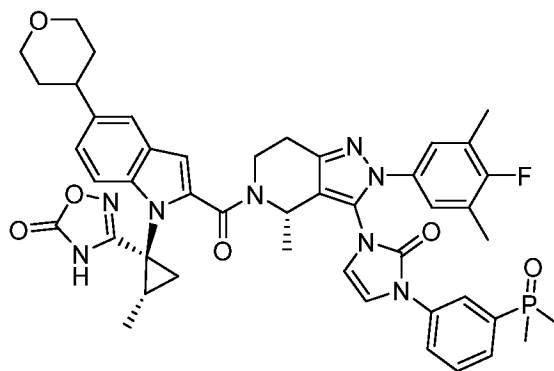
3-((1S,2S)-1-(2-(((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-3-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-
 1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-
 пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-
 10 ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадiazол-5(4H)-он (**соединение 108a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,58 (ушир. s, 1H), 7,70 - 7,80 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (ушир. s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,95 -

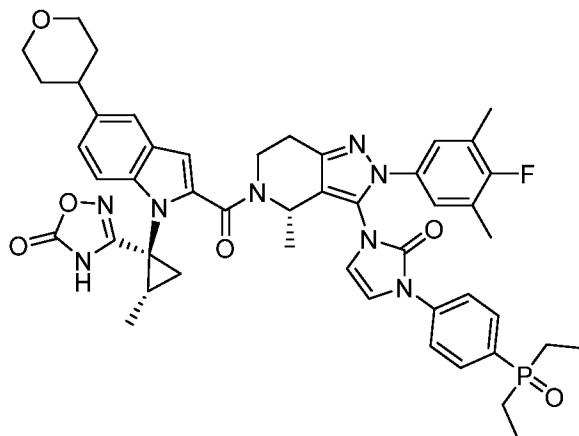
3,98 (m, 2H), 3,44 - 3,56 (m, 3H), 2,98 - 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,59 - 1,78 (m, 13H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 877,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 109a**)



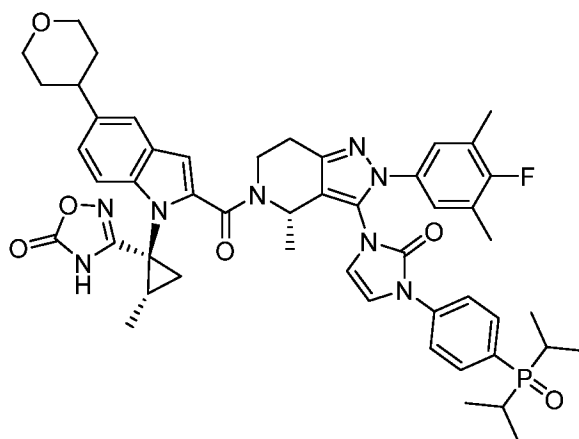
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,58 (ушир. s, 1H), 7,95 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,78 (ушир. s, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 1H), 7,58 (ушир. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 - 7,30 (m, 2H), 7,14 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86 (ушир. s, 2H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 3,56 (ушир. s, 1H), 3,44 - 3,50 (m, 2H), 3,05 (ушир. s, 1H), 2,81 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,82 - 1,57 (m, 13H), 1,43 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 859,2 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 129a**)



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ : 11,56 (ушир. s, 1H), 7,75 - 7,78 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,24 - 7,26 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86 - 6,87 (m, 2H), 5,54 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,55 (ушир. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Гц, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,99 - 1,81 (m, 4H), 1,71 - 1,76 (m, 6H), 1,60 - 1,70 (m, 1H), 1,41 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,02 - 0,91 (m, 6H). ЖХМС: m/z = 444,2 ($M/2+H$) $^+$.

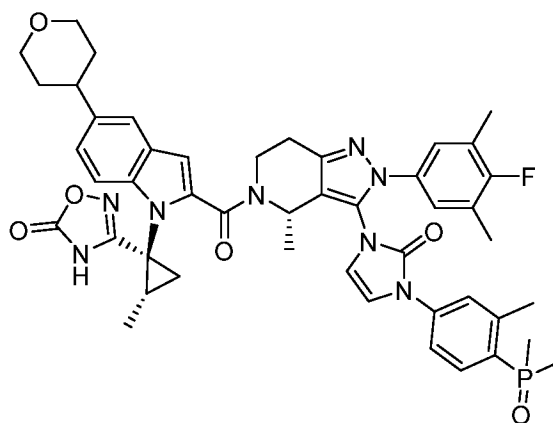
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диизопропилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 128a**)



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ : 11,57 (ушир. s, 1H), 7,73 - 7,79 (m, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 196

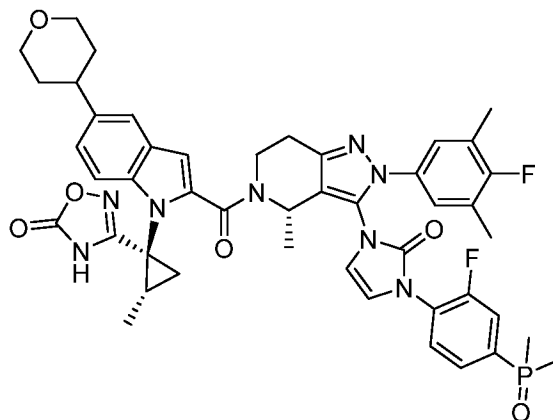
6,0 Гц, 2H), 6,86 (ушир. s, 2H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,53 - 3,57 (m 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Гц, 2H), 2,97 - 3,16 (m, 1H), 2,81 - 2,94 (m, 2H), 2,27 - 2,36 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,70 - 1,76 (m, 6H), 1,63 - 1,65 (m, 1H), 1,42 - 1,43 (m, 3H), 1,07 - 1,15 (m, 9H), 0,85 - 1,00 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 915,3 (M+H)⁺

- 5 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-3-метилфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 124a**)



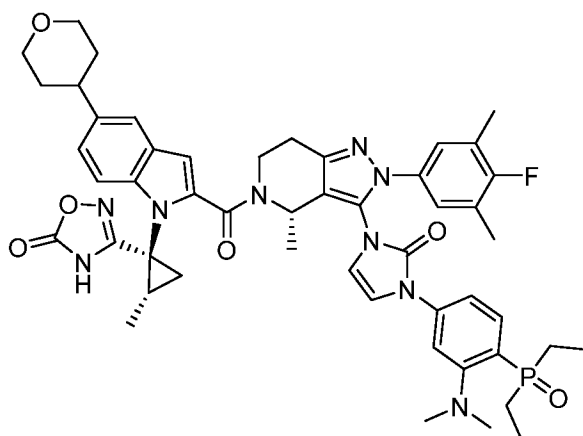
- 10 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,56 (ушир. s, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,57 (ушир. s, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,12 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,86 (ушир. s, 2H), 5,54 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,54 (ушир. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,2 Гц, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,83 - 2,89 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,68 - 1,75 (m, 13H), 1,41 - 1,42 (ушир. s, 3H), 1,15 (ушир. s, 3H). ЖХ-МС: m/z 873,2 (M+H)⁺
- 15

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)-2-фторфенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 122a**)



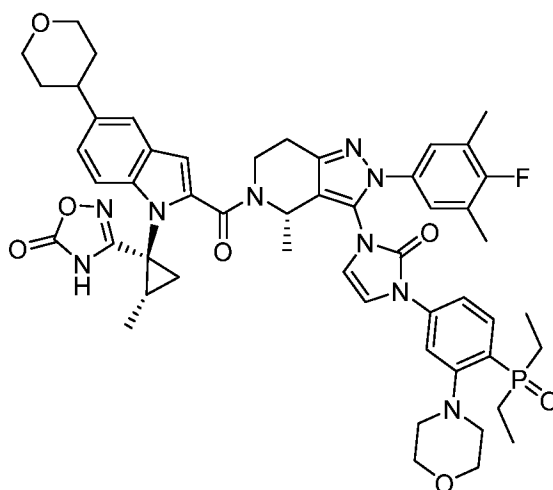
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,57 (ушир. s, 1H), 7,60 - 7,80 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,25 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,75 - 6,95 (m, 2H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,43 (ушир. s, 1H), 3,95 - 3,98 (m, 2H), 3,56 (ушир. s, 1H), 3,47 (td, J = 11,2, 3,6 Гц, 2H), 3,11 - 3,15 (m, 1H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,67 - 1,74 (m, 13H), 1,44 - 1,45 (m, 3H), 1,17 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 877,2 (M+H)⁺

Соль HCl 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(диметиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (соединение 117a)



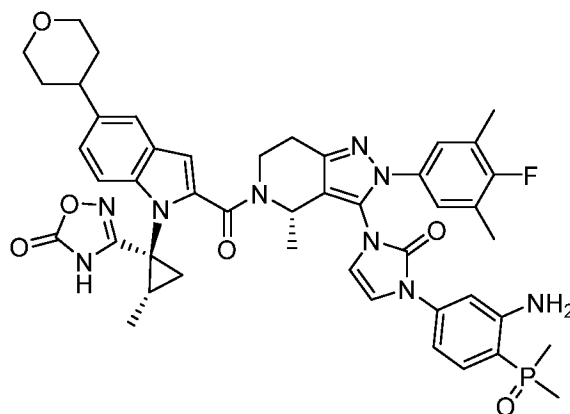
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,58 (ушир. s, 1H), 7,97 (ушир. s, 1H), 7,85 (ушир. s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 - 7,42 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,93 (ушир. s, 1H), 6,86 (ушир. s, 1H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,95 - 3,97 (m, 2H), 3,55 (ушир. s, 1H), 3,42 - 3,51 (m, 3H), 2,84 - 2,89 (m, 8H), 2,19 - 2,24 (m, 6H), 2,04 - 2,14 (m, 4H), 1,60 - 1,80 (m, 7H), 1,42 (ушир. s, 3H), 1,15 (ушир. s, 3H), 1,04 - 0,95 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 930,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-морфолинофенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 114a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,56 (ушир. s, 1H), 7,79 - 7,84 (m, 2H), 7,67 (ушир. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,35 (ушир. s, 1H), 7,25 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,90 (ушир. s, 1H), 6,85 (ушир. s, 1H), 5,52 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,94 - 3,98 (m, 2H), 3,77 - 3,70 (m, 4H), 3,56 (ушир. s, 1H), 3,47 (td, J = 10,8, 3,2 Гц, 2H), 3,02 - 3,08 (m, 1H), 2,82 - 2,88 (m, 6H), 2,20 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,95 - 2,12 (m, 4H), 1,60 - 1,75 (m, 7H), 1,42 (ушир. s, 3H), 1,15 (ушир. s, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 972,4 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-амино-4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 111a**)



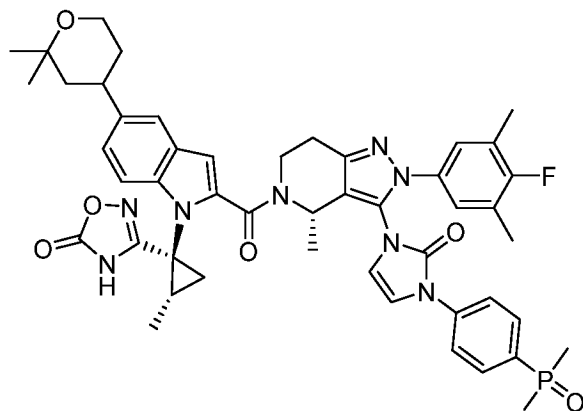
5

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 11,55 (ушир. s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 7,05 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,99 (ушир. s, 1H), 6,70 - 6,90 (m, 3H), 5,53 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,94 - 3,97 (m, 2H), 3,56 (ушир. s, 1H), 3,44 - 3,49 (m, 3H), 2,90 - 2,83 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,69 - 1,80 (m, 6H), 1,67 (ушир. s, 3H), 1,61 - 1,62 (m, 4H), 1,35 - 1,45 (m, 3H), 1,16 (ушир. s, 3H). ЖХ-МС: m/z 874,2 (M+H)⁺.

10

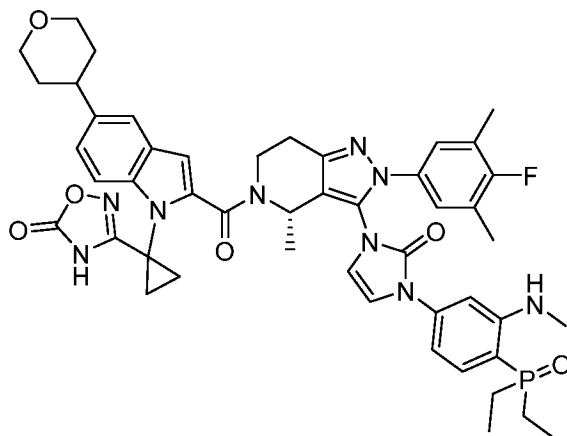
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диметилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 102a**)

15



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ : 11,58 (s, 1H), 7,80 - 7,81 (m, 4H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,23 - 7,28 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,86 - 6,88 (m, 2H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 3,55 (ушир. s, 1H), 3,00 - 3,03 (m, 2H), 2,80 - 2,95 (m, 1H), 2,20 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,62 - 1,72 (m, 12H), 1,47 - 1,56 (m, 2H), 1,41 - 1,42 (m, 3H), 1,27 (ушир. s, 3H), 1,15 - 1,18 (m, 5H). ЖХ-МС: m/z 887,3 ($M+H$) $^+$.

(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 135a**)



^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6 , 80°C) δ : 11,81 (ушир. s, 1H), 7,49 - 7,50 (m, 2H), 7,23 - 7,25 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,81 - 6,92 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 5,54 (ушир. s, 1H), 4,49 (ушир. s, 1H), 3,98 - 4,00 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 3H), 2,82 - 2,92 (m, 4H), 2,74

(s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,90 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,79 (m, 7H), 1,54 (ушир. s, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 901,8 (M+H)⁺.

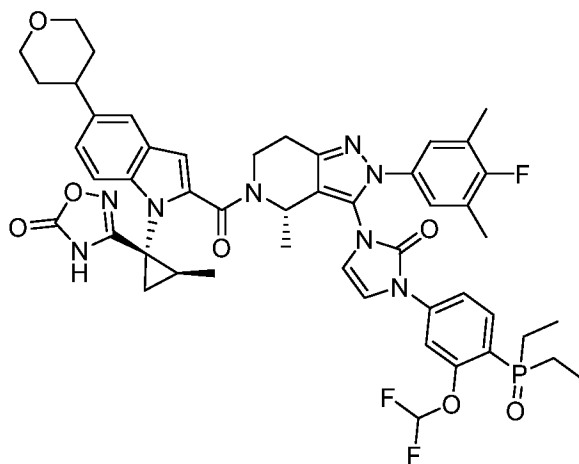
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(дифторметокси)фенил)-2-оксо-2,3-

5 дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-

тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-

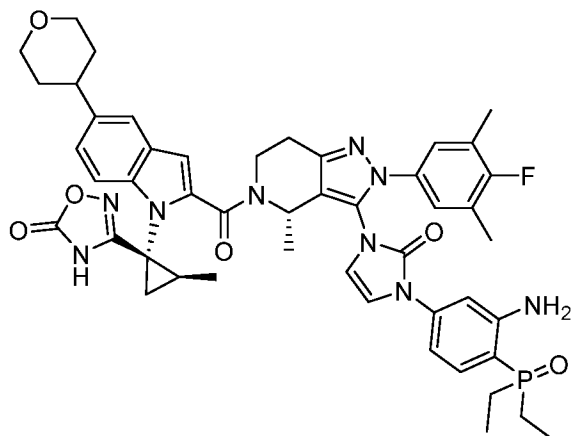
1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

(соединение 136a)



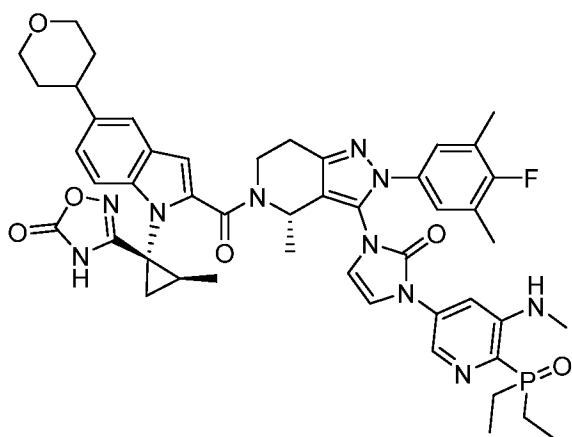
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,57 (s, 1H), 7,92 (ушир. s, 1H), 7,70 (ушир. s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,20 - 7,36 (m, 3H), 7,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,96 (ушир. s, 1H), 6,88 (ушир. s, 1H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 2H), 3,42 - 3,65 (m, 3H), 2,88 - 2,92 (m, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,84 - 2,09 (m, 4H), 1,60 - 1,82 (m, 7H), 1,44 (ушир. s, 3H), 1,18 (ушир. s, 3H), 0,91 - 1,05 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 952,9 (M+H)⁺.

15 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-амино-4-(диэтилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 138a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,39 (ушир. s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,11 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,77 - 6,82 (m, 2H), 6,32 (s, 2H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,42 (ушир. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,40 - 3,55 (m, 3H), 2,95 - 3,01 (m, 1H), 2,82 - 2,89 (m, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,94 (m, 4H), 1,70 - 1,75 (m, 6H), 1,62 (ушир. s, 1H), 1,39 (ушир. s, 3H), 1,10 - 1,25 (m, 3H), 1,08 - 0,97 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 452,0 (M/2+H)⁺.

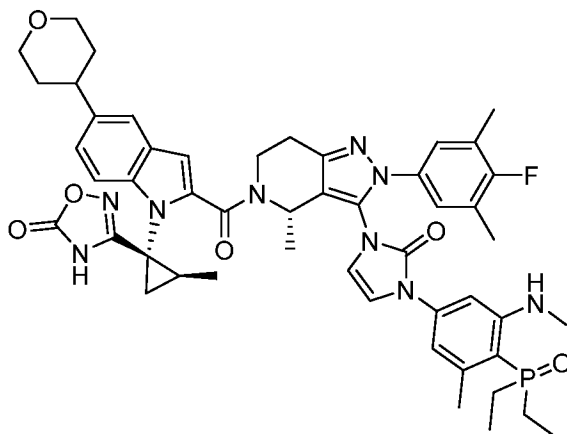
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(диэтилфосфорил)-5-(метиламино)пиридин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 139a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,55 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,88 - 6,95 (m, 2H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,90 - 4,10 (m, 2H), 3,43 - 3,62 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 3H), 2,75 (ушир. s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,88 - 2,01 (m, 5H), 1,56 - 1,80 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,90 - 1,09 (m, 6H). ЖХМС: m/z = 917,4 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-метил-5-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

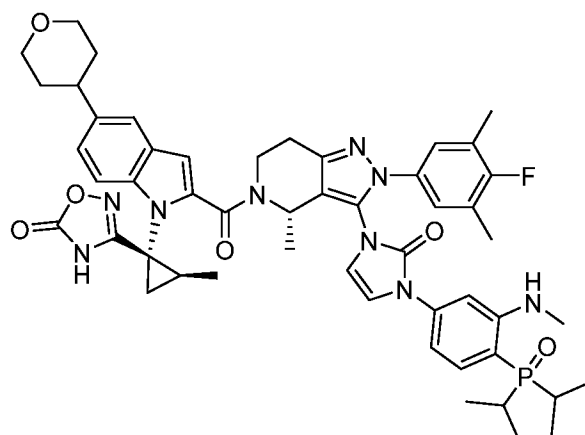
10 (соединение 140a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 6,67 - 7,00 (m, 4H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,98 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,53 - 3,45 (m, 3H), 2,87 - 2,91 (m, 3H), 2,67 (ушир. s, 3H), 2,27 (ушир. s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,95 - 2,07 (m, 4H), 1,60 - 1,81 (m, 7H), 1,44 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,13 - 0,99 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 466,0 (M/2+H)⁺.

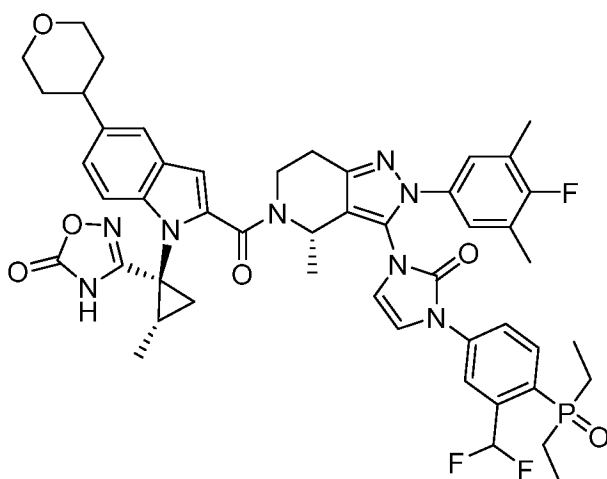
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диизопропилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

20 (соединение 141a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,56 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,27 (dd, J = 8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,00 - 7,20 (m, 3H), 6,87 (ушир. s, 4H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,47 (ушир. s, 1H), 3,94 - 4,03 (m, 2H), 3,54 (ушир. s, 1H),
 5 3,49 (td, J = 11,2, 4,0 Гц, 2H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,71 (ушир. s, 3H), 2,38 - 2,27 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,64 (ушир. s, 1H), 1,44 (ушир. s, 3H), 0,97 - 1,20 (m, 9H), 0,95-1,20 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 473,2 (M/2+H)⁺.

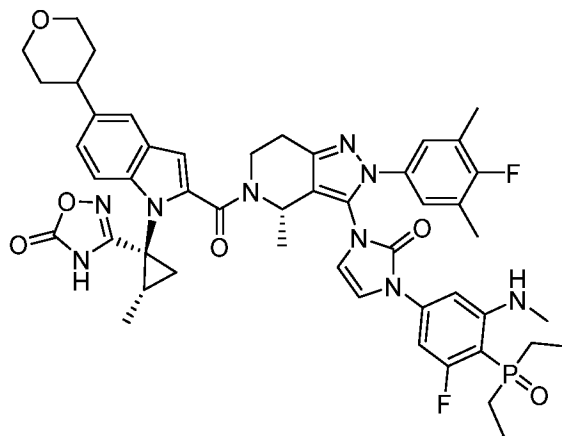
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(дифторметил)фенил)-2-оксо-2,3-
 дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-
 10 тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
 1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
 (соединение 142a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,60 (ушир. s, 1H), 7,77 - 8,27 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,58 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,96 - 4,03 (m, 2H), 3,46 - 3,60 (m, 3H), 2,84 - 2,91 (m, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,99 - 2,08 (m, 4H), 1,64 - 1,77 (m, 7H),
5 1,44 (ушир. s, 3H), 1,10 - 1,30 (m, 3H), 0,80 - 1,05 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 937,2 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-фтор-5-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

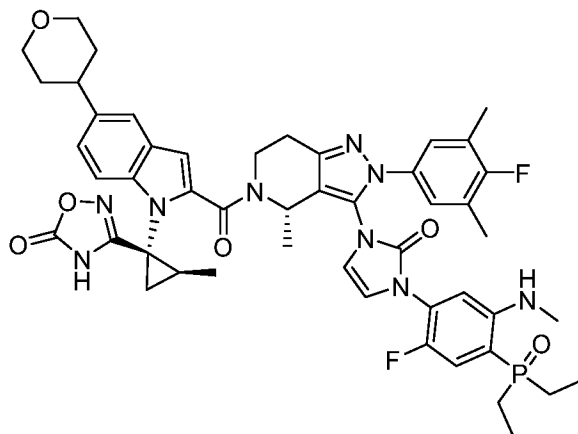
10 (соединение 143a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ: 8,39 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,25 - 7,32 (m, 2H), 7,13 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 5,54 (ушир. s, 1H), 4,45 (ушир. s, 1H), 3,97 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,45 - 3,51 (m, 3H), 2,85 -
15 2,95 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,85 - 1,99 (m, 4H), 1,60 - 1,79 (m, 7H), 1,42 (m, 3H), 1,15 (ушир. s, 3H), 1,02 - 1,15 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 934,4 (M+H)⁺

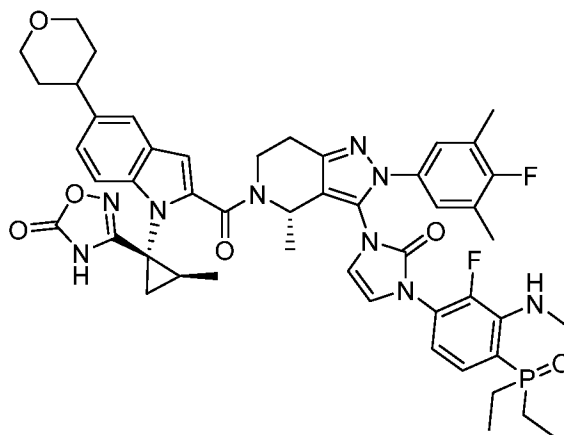
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-2-фтор-5-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

20 (соединение 144a)



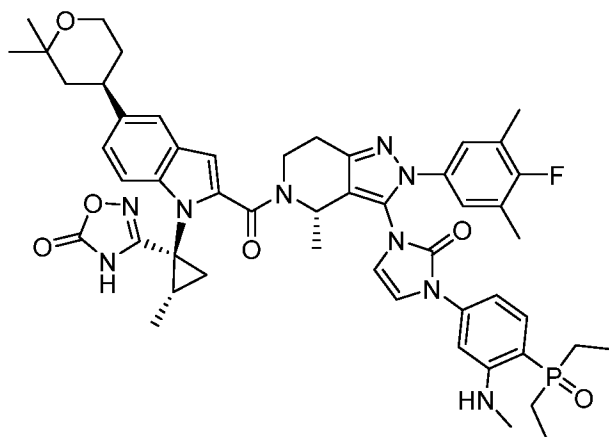
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,60 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 7,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,97 (ушир. s, 1H), 6,88 (ушир. s, 1H), 6,82 (ушир. s, 1H), 6,62 (ушир. s, 1H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,47 (ушир. s, 1H),
 5 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,55 (ушир. s, 1H), 3,46 - 3,53 (m, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,72 (ушир. s, 3H), 2,25 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,94 - 2,03 (m, 4H), 1,73 - 1,78 (m, 6H), 1,64 (ушир. s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,12 - 1,30 (m, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 934,3 (M+H)⁺.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-2-фтор-3-(метиламино)фенил)-2-
 10 оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
 (соединение 145a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,58 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,06 - 7,12 (m, 1H), 6,74 - 6,93 (m, 4H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,45 (ушир. s, 1H), 3,98 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,42 - 3,55 (m, 3H), 2,88 - 2,94 (m, 6H), 2,25 (s, 6H), 1,94 - 2,00 (m, 4H), 1,64 - 1,75 (m, 7H), 1,45 (ушир. s, 3H), 1,15 - 1,31 (m, 4H), 1,01 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 934,2 (M+H)⁺.

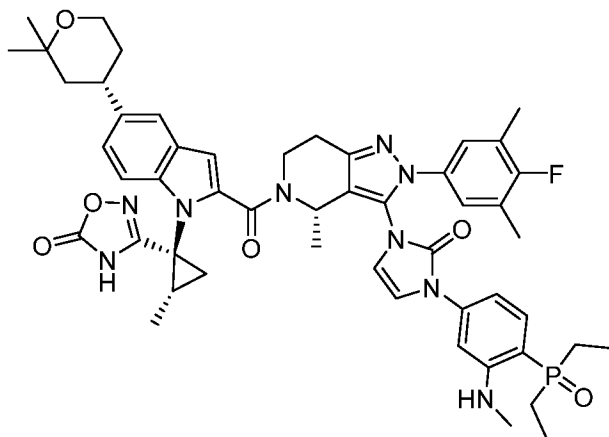
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((R)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 146a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,57 (ушир. s, 1H), 7,68 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 3H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86 (ушир. s, 4H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,48 (ушир. s, 1H), 3,74 (d, J = 7,2 Гц, 2H), 3,58 (s, 1H), 2,99 - 3,02 (m, 1H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 2,65 - 2,80 (m, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 4H), 1,69 - 1,77 (m, 4H), 1,59 - 1,67 (m, 2H), 1,50 - 1,58 (m, 1H), 1,44 (ушир. s, 3H), 1,30 (ушир. s, 3H), 1,27 (ушир. s, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 2H), 0,99 - 1,08 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 473,0 (M/2+H)⁺.

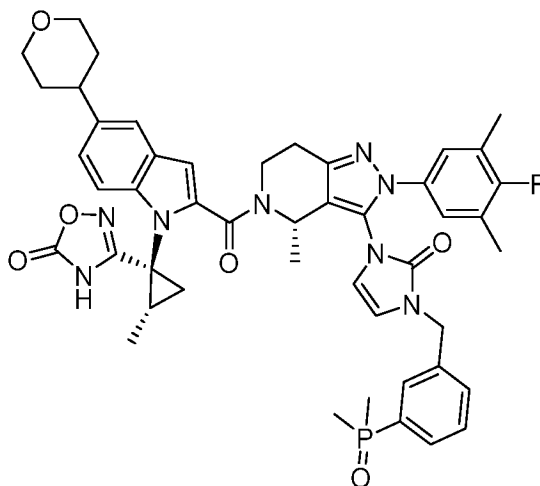
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-

2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 146b)



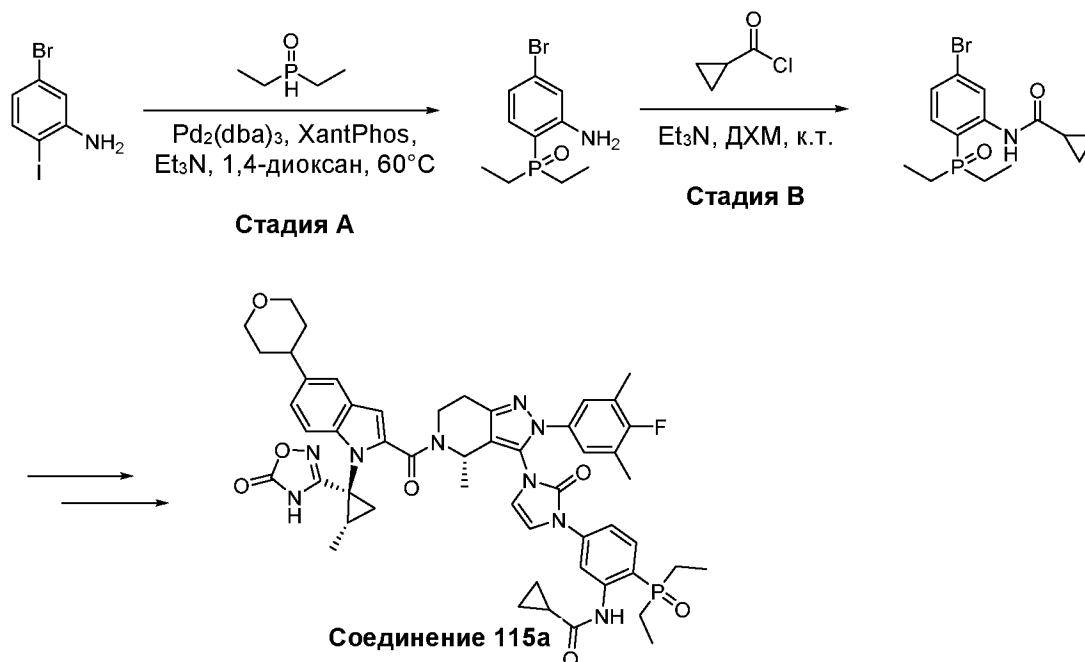
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,59 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (d, J =
5 8,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,18 - 7,24 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,86
(ушир. s, 4H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,45 (ушир. s, 1H), 3,73 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,56
(ушир. s, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 1H), 2,72 (ушир. s, 3H), 2,22 (s, 6H),
1,88 - 1,96 (m, 4H), 1,51 - 1,77 (m, 7H), 1,44 (ушир. s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,20 (s, 3H),
1,17 (ушир. s, 3H), 0,95 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 944,4 (M+H)⁺

10 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(диметилфосфорил)бензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-
имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-
пиразоло[4,3-c]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-
ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 147a)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,56 (ушир. s, 1H), 7,66 - 7,75 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 2H), 7,20 - 7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,87 (ушир. s, 1H), 6,77 (ушир. s, 1H), 6,59 (ушир. s, 1H), 5,50 (ушир. s, 1H), 4,82 (ушир. s, 2H), 4,43 (ушир. s, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,54 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,16 (d, J = 0,8 Гц, 6H), 1,72 - 1,77 (m, 6H), 1,61 - 1,65 (m, 8H), 1,36 (ушир. s, 3H), 1,17 (ушир. s, 3H). ЖХМС: m/z = 873,3 (M+H)⁺.

Пример 3: Синтез N-(2-(диэтилфосфорил)-5-(3-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-5-(1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-c]пиридин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)фенил)циклопропанкарбоксамида (соединение 115a)



Стадия А: Оксид (2-амино-4-бромфенил)диэтилфосфина

В раствор 5-бром-2-йоданилина (1,00 г, 3,36 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154 мг, 0,168 ммоль), Xantphos (194 мг, 0,336 ммоль), ТЭА (680 мг, 6,71 ммоль) и оксид диэтилфосфина (356 мг, 3,36 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при 60°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Разбавляли реакционную смесь водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения, оксида (2-амино-4-бромфенил)диэтилфосфина, в виде коричневого маслянистого вещества (1,10 г, избыточная масса, выход 100%).

ЖХ-МС: m/z 276,0, 278,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,75 - 6,81 (m, 3H), 5,63 (ушир. s, 2H), 1,84 - 2,01 (m, 4H), 1,12 - 1,20 (m, 6H).

Стадия В: N-(5-бром-2-(диэтилфосфорил)фенил)циклопропанкарбоксамид

В раствор оксида (2-амино-4-бромфенил)диэтилфосфина (200 мг, 0,730 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (221 мг, 2,19 ммоль) и циклопропанкарбонилхлорид (114 мг, 1,09 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 12 часов. Гасили реакцию водой (15 мл).

- 5 Экстрагировали полученную смесь ДХМ (3 x 15 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (элюировали ПЭ/ЭА = 1/2) с получением указанного в заголовке соединения, N-(5-бром-2-(диэтилфосфорил)фенил)циклопропанкарбоксамида в виде желтого маслянистого
- 10 вещества (120 мг, выход 48%).

ЖХ-МС: m/z 344,0, 346,0 (M+H)⁺.

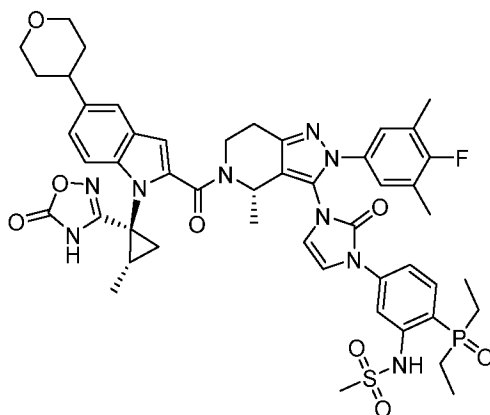
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,85 (s, 1H), 8,94 - 8,96 (m, 1H), 7,20 (dt, J = 8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,93 - 6,98 (m, 1H), 1,89 - 2,07 (m, 4H), 1,59 - 1,63 (m, 1H), 1,14 - 1,22 (m, 6H), 1,04 - 1,08 (m, 2H), 0,82 - 0,87 (m, 2H).

- 15 N-(2-(диэтилфосфорил)-5-(3-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-5-(1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пирозоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)фенил)-циклопропанкарбоксамида (**соединение 115a**) синтезировали согласно способам,
- 20 описанным в **примере 2**.

- ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ 12,01 (s, 1H), 11,59 (ушир. s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,52 - 7,56 (m, 2H), 7,30 - 7,50 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 5,6, 1,6 Гц, 1H), 7,00 - 7,25 (m, 3H), 6,88 (s, 2H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,47 (ушир. s, 1H), 3,97 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,52 (m, 3H), 3,12 - 3,14 (m, 1H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 2,01 - 2,11 (m, 4H),
- 25 1,72 - 1,78 (m, 6H), 1,64 - 1,67 (m, 1H), 1,53 - 1,58 (m, 1H), 1,43 (ушир. s, 3H), 1,17 - 1,27 (m, 3H), 1,02 - 1,10 (m, 6H), 0,84 - 0,91 (m, 4H). ЖХ-МС: m/z 970,4 (M+H)⁺.

Следующее соединение синтезировали способами, схожими с теми, что описаны в **примере 2** для **соединения 115a**.

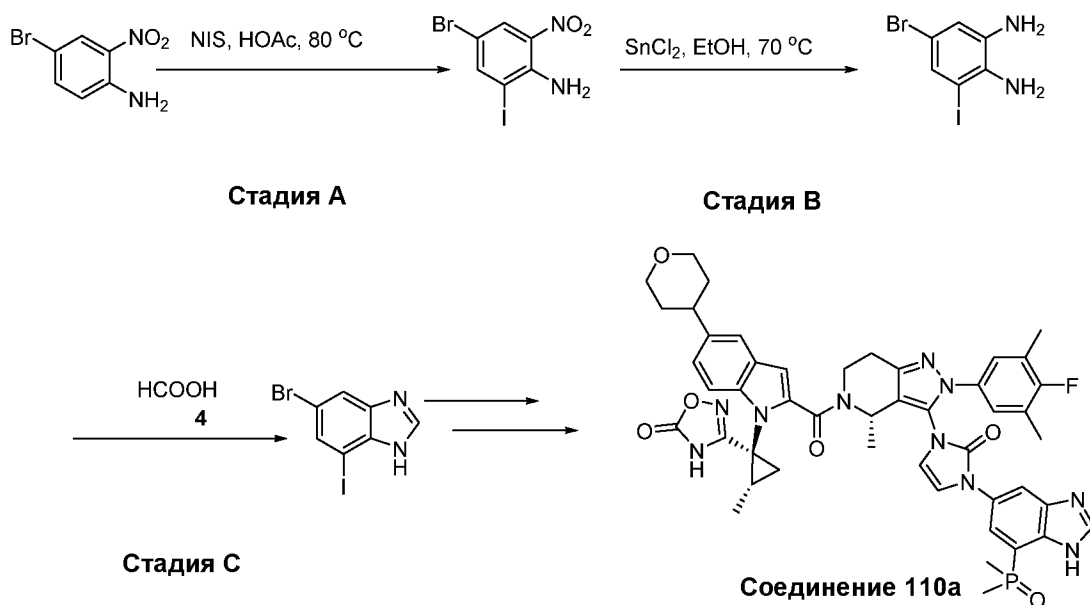
N-(2-(диэтилфосфорил)-5-(3-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-5-(1-
 ((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-5-
 (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индол-2-карбонил)-4,5,6,7-тетрагидро-2Н-
 пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-
 5 ил)фенил)метансульфонамид (**соединение 116a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,51 - 11,62 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,53 - 7,59
 (m, 2H), 7,42 - 7,44 (m, 2H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,15 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,92 (m, 2H),
 5,56 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,52 (m, 3H), 2,99 -
 10 3,20 (m, 2H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 2,04 - 2,12 (m, 5H), 1,65 - 1,77
 (m, 8H), 1,44 (ушир. s, 3H), 1,18 (ушир. s, 3H), 1,00 - 1,10 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 980,3
 (M+H)⁺

Пример 4

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(диметилфосфорил)-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-оксо-
 15 2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-
 тетрагидро-2Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-
 1Н-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4Н)-он (**соединение 110a**)



Стадия А: 4-бром-2-йод-6-нитроанилин

В раствор 4-бром-2-нитроанилина (4,40 г, 20,2 ммоль) в AcOH (30 мл) добавляли NIS (8,80 г, 40,4 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Охлаждали реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Промывали объединенные органические фазы солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали остаток путем флэш-хроматографии (элюировали ПЭ/EtOAc = 5/1) с получением указанного в заголовке соединения, 4-бром-2-йод-6-нитроанилина, в виде желтого твердого вещества (6,00 г, выход 88%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 6,67 (s, 2H).

Стадия В: 5-бром-3-йодбензол-1,2-диамин

В раствор 4-бром-2-йод-6-нитроанилина (3,00 г, 8,70 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли SnCl₂ (6,00 г, 43,5 ммоль). Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 3 часов. Гасили реакцию водой (10 мл), и образовывалось желтое твердое вещество. Фильтровали смесь и сушили осадок на фильтре с получением 5-бром-3-йодбензол-1,2-диамина в виде желтого твердого вещества (2,60 г, неочищенное).

Использовали неочищенный продукт непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС: m/z 312,8, 314,8 ($M+H$)⁺

Стадия С: 5-бром-7-йод-1H-бензо[d]имидазол

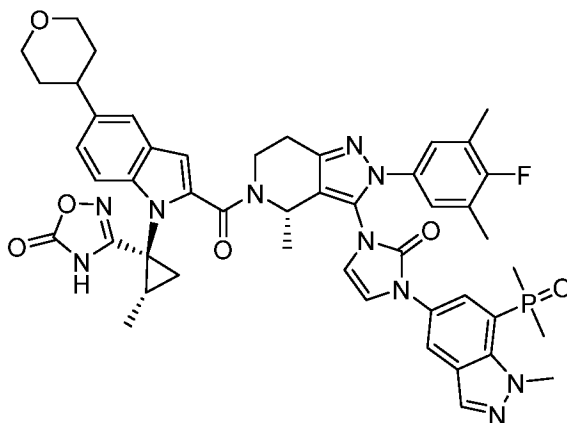
5 Перемешивали раствор 5-бром-3-йодбензол-1,2-диамина (3,50 г, 11,2 ммоль) в НСООН (20 мл) при 100°C в течение 3 часов в атмосфере N₂. Концентрировали реакционную смесь для удаления избытка НСООН. Затем добавляли воду и экстрагировали смесь ЭА. Промывали объединенные органические фазы соевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Очищали остаток на колонке с диоксидом кремния с получением неочищенного указанного в
10 заголовке соединения, 5-бром-7-йод-1H-бензо[d]имидазола, в виде желтого твердого вещества (2,60 г, выход 72%). ЖХ-МС: m/z 322,8, 324,8 ($M+H$)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(диметилфосфорил)-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
15 1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 110a**) синтезировали способами, такими как описано в **примере 2**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (ушир. s, 1H), 8,10 - 8,46 (m, 1H), 7,74 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,16 - 7,21 (m, 4H), 6,85 - 6,88 (m, 3H), 5,59 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,96 - 3,98 (m, 2H), 3,54 -
20 3,63 (m, 1H), 3,45 - 3,54 (m, 2H), 3,02 - 3,11 (m, 1H), 2,87 - 2,91 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,83 - 1,74 (m, 13H), 1,47 (s, 3H), 1,10-1,25 (m, 3H). ЖХ-МС: m/z 450,6 ($M/2+H$)⁺

Следующее соединение синтезировали способом, схожим с тем, что описан в **примере 4** для **соединения 110a**.

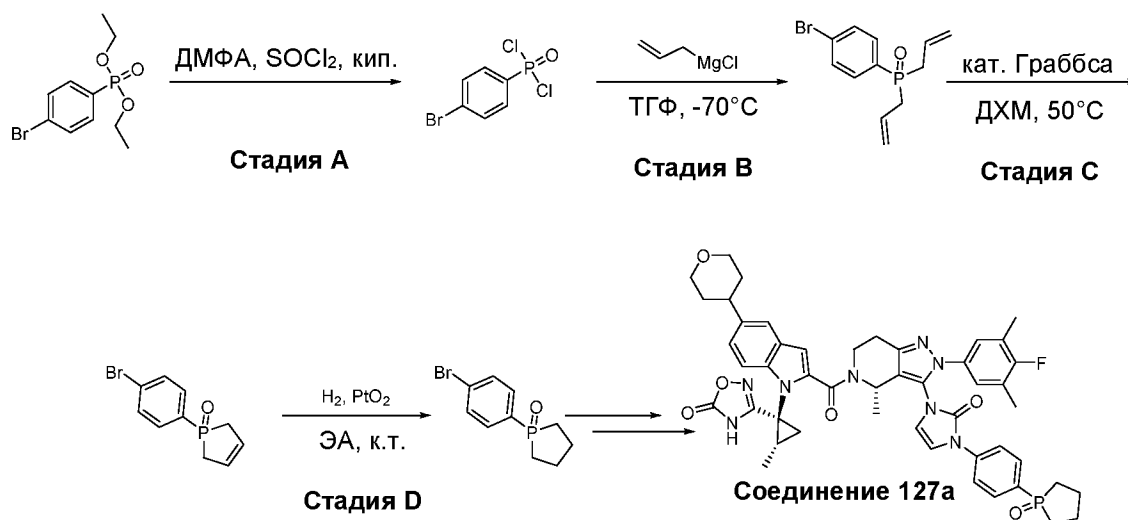
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(диметилфосфорил)-1-метил-1H-индазол-5-ил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
25 1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 112a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (ушир. s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,16 (ушир. s, 1H), 7,81 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,17 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,88 (ушир. s, 2H), 5,60 - 5,63 (m, 1H), 4,53 (s, 3H), 4,46 - 4,58 (m, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 1H), 3,45 - 3,50 (m, 2H), 3,02 - 3,07 (m, 1H), 2,88 - 2,91 (m, 2H), 2,23 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,62 - 2,00 (m, 13H), 1,47 (ушир. s, 3H), 1,17 (ушир. s, 3H). ЖХ-МС: m/z 913,4 (M+H)⁺

Пример 5

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(4-(1-
 10 оксифосфолан-1-ил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-
 тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
 1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 127a**)



Стадия А: Дихлорид (4-бромфенил) фосфоновой кислоты

В смесь диэтил-(4-бромфенил)фосфоната (4,00 г, 13,6 ммоль) и ДМФА (948 мг, 13,0 ммоль) добавляли тионилхлорид (49,2 г, 413 ммоль). Нагревали смесь до температуры обратной конденсации в течение 48 часов. Концентрировали реакционную смесь и сушили остаток в вакууме с получением неочищенного дихлорида (4-бромфенил)фосфоновой кислоты в виде желтого маслянистого вещества (3,88 г), который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия В: Оксид диаллил(4-бромфенил)фосфина

В раствор дихлорида (4-бромфенил)фосфоновой кислоты (3,88 г) в сухом ТГФ (10 мл) при -70°C по каплям добавляли хлорид аллилмагния (1,0 М в ТГФ, 42,6 мл, 42,6 ммоль). Перемешивали смесь при -70°C в течение 1,5 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) при -70°C . Затем нагревали смесь до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюировали ПЭ/ EtOAc = 1/3) с получением указанного в заголовке соединения, оксида диаллил(4-бромфенил)фосфина, в виде желтого твердого вещества (1,80 г, выход 46% за две стадии).

ЖХ-МС: m/z 285,2, 287,0 ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,72 - 7,75 (m, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 5,58 - 5,70 (m, 2H), 5,06 - 5,10 (m, 4H), 2,82 - 2,98 (m, 4H).

Стадия С: 1-оксид 1-(4-бромфенил)-2,5-дигидрофосфола

- 5 В раствор оксида диаллил(4-бромфенил)фосфина (400 мг, 1,58 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляли катализатор Граббса (2^e поколение, 70,0 мг, 0,08 ммоль). Перемешивали смесь при 50°C в течение 12 часов в атмосфере Ar. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния
- 10 (элюировали смесью ПЭ/ЭА/метанол = 1/4/0,1) с получением указанного в заголовке соединения, 1-оксида 1-(4-бромфенил)-2,5-дигидрофосфола в виде бледно-белого твердого вещества (154 мг, выход 38%).

ЖХ-МС: m/z 257,0, 259,0 ($M+H$)⁺.

- ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,76 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Гц, 2H), 7,64 (dd, $J = 10,8, 8,4$ Гц, 2H), 6,03 (d, $J = 28,8$ Гц, 2H), 2,60 - 2,77 (m, 4H).
- 15

Стадия D: 1-оксид 1-(4-бромфенил)фосфола

- В раствор 1-оксида 1-(4-бромфенил)-2,5-дигидрофосфола (154 мг, 0,600 ммоль) в EtOAc (8 мл) добавляли диоксид платины (15,0 мг, 0,0660 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в атмосфере H₂ в течение 4 часов. Анализ ЖХМС
- 20 показывал завершение взаимодействия. Отфильтровывали твердое вещество и концентрировали фильтрат. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюировали смесью ПЭ/ЭА/метанол = 1/4/0,2) с получением указанного в заголовке соединения, 1-оксида 1-(4-бромфенил)фосфола, в виде бледно-белого твердого вещества (107 мг, выход 69%).

- 25 ЖХ-МС: m/z 259,0, 261,0 ($M+H$)⁺.

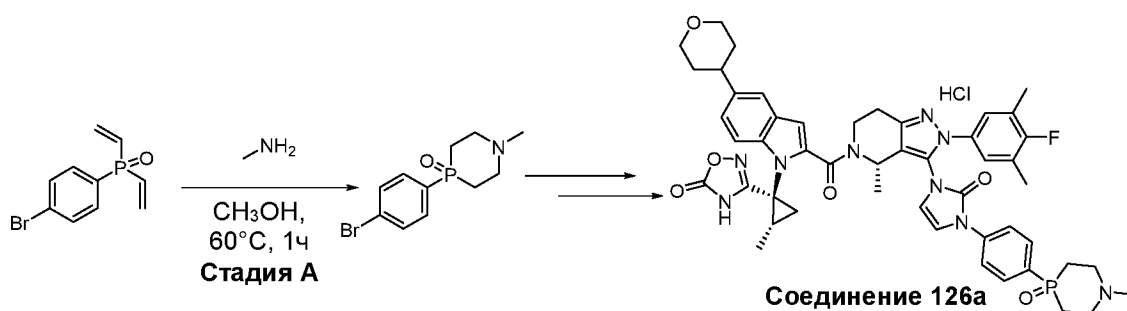
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,73 - 7,76 (m, 2H), 7,66 - 7,71 (m, 2H), 1,93 - 2,07 (m, 4H), 1,77 - 1,90 (m, 4H).

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(4-(1-
оксидафосфолан-1-ил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-
5 тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 127a**)
синтезировали способами, описанными в **примере 2**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,58 (ушир. s, 1H), 7,81 (ушир. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,26 - 7,28 (m, 2H), 7,15 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,88 (ушир. s, 2H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,48 (ушир. s, 1H), 3,96 - 3,99 (m, 2H), 3,45 - 3,65 (m, 3H), 3,18 - 3,24 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 2,21 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,60 - 2,08 (m, 15H), 1,44 (d, J = 4,8 Гц, 3H), 1,17 (s, 3H). ЖХ-МС: m/z 885,3 (M+H)⁺.

Пример 6

Соль HCl 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(4-(1-
15 метил-4-оксидо-1,4-азафосфинан-4-ил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-
ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-
пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она
(**соединение 126a**)



20 Стадия А: 4-оксид 4-(4-бромфенил)-1-метил-1,4-азафосфинана

В раствор оксида (4-бромфенил)дивинилфосфина (585 мг, 2,28 ммоль) в метаноле (10 мл) по каплям добавляли метанамин (0,98 М в метаноле, 2,79 мл, 2,74 ммоль).

Перемешивали смесь при 60°C в течение 1 часа. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюировали смесью ДХМ/метанол = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения, 4-оксида 4-(4-бромфенил)-1-метил-1,4-азафосфинана в виде желтого твердого вещества (278 мг, выход 42%).

ЖХ-МС: m/z 288,0, 290,0 ($M+H$)⁺.

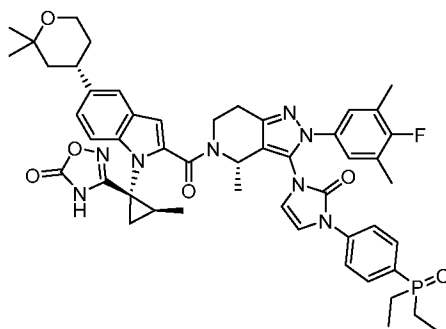
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,72 - 7,77 (m, 4H), 2,68 - 2,78 (m, 4H), 2,19 - 2,29 (m, 5H), 1,84 - 1,99 (m, 2H).

10 Соль HCl 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-3-(3-(4-(1-метил-4-оксидо-1,4-азафосфинан-4-ил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она (соединение 126a) синтезировали способами, описанными в примере 2.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,62 (ушир. s, 2H), 7,92 (ушир. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,33 (ушир. s, 1H), 7,28 (dd, J = 8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,46 (ушир. s, 1H), 3,94 - 3,99 (m, 2H), 3,59 - 3,81 (m, 4H), 3,43 - 3,52 (m, 3H), 3,00 - 3,40 (m, 1H), 2,80 - 2,92 (m, 7H), 2,21 - 2,32 (m, 8H), 1,65 - 1,77 (m, 7H), 1,43 (ушир. s, 3H), 1,17 (ушир. s, 3H). ЖХ-МС: m/z 914,4 ($M+H$)⁺.

20 Следующие соединения синтезировали способами, схожими с теми, что описаны в примере 2 для соединения 121a.

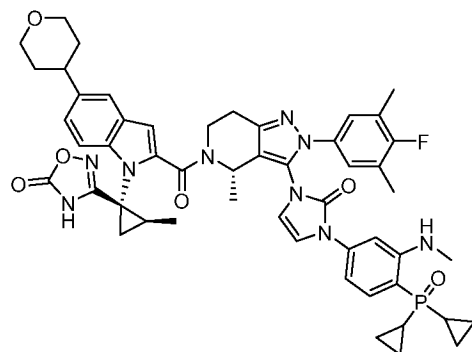
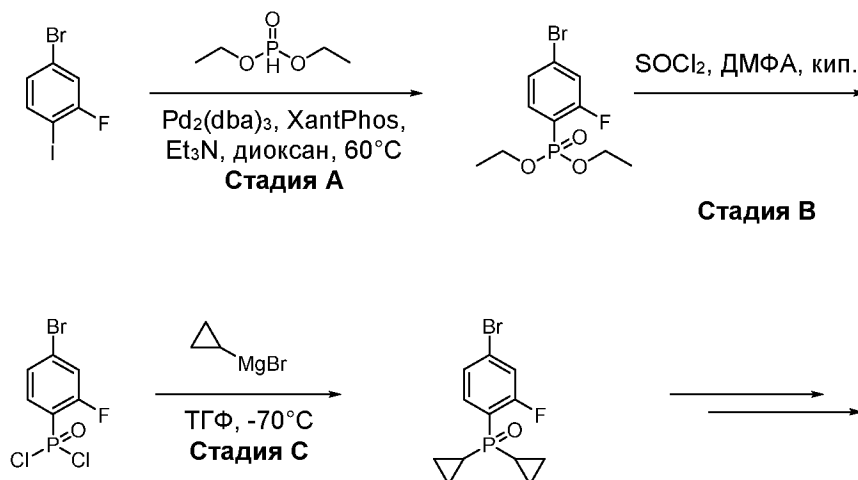
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-((S)-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 130b)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,47 (ушир. s, 1H), 7,79 - 7,80 (ушир. s, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,91 (ушир. s, 1H), 6,85 (ушир. s, 1H), 5,57 (ушир. s, 1H), 4,44 (ушир. s, 1H), 3,73 - 3,75 (m, 2H), 3,56 (ушир. s, 1H), 2,96 - 3,04 (m, 2H), 2,82 - 2,95 (m, 1H), 2,22 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,82 - 2,04 (m, 4H), 1,52 - 1,76 (m, 7H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,25 - 1,35 (m, 3H), 1,18 - 1,21 (m, 6H), 0,92 - 1,05 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 915,4 (M+H)⁺.

Пример 7

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(дициклопропилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 132a)



Соединение 132a

Стадия А: Диэтил-(4-бром-2-фторфенил)фосфонат

Перемешивали смесь 4-бром-2-фтор-1-йодбензола (2,02 г, 6,70 ммоль), диэтилфосфоната (1,11 г, 8,04 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311 мг, 0,34 ммоль), XantPhos (388 мг, 0,67 ммоль) и триэтиламина (1,36 г, 13,4 ммоль) в 1,4-диоксане (27 мл) при 60°C в течение ночи в атмосфере аргона. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь и разбавляли остаток EtOAc (100 мл), промывали водой (50 мл). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА = 2/1) с получением указанного в заголовке соединения, диэтил-(4-бром-2-фторфенил)фосфоната, в виде желтого маслянистого вещества (1,40 г, выход 67%).

ЖХ-МС: m/z 311,0, 313,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия В: Дихлорид (4-бром-2-фторфенил)фосфоновой кислоты

В смесь диэтил-(4-бром-2-фторфенил)фосфоната (1,40 г, 4,50 ммоль) в тионилхлориде (49,2 г, 414 ммоль) по каплям добавляли сухой ДМФА (1,42 г, 19,4 ммоль). Нагревали смесь до температуры обратной конденсации в течение 5 72 часов. Концентрировали смесь и сушили в вакууме с получением дихлорида (4-бром-2-фторфенил)фосфоновой кислоты в виде бесцветного маслянистого вещества (1,50 г, неочищенное), которое использовали непосредственно на следующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия С: Оксид (4-бром-2-фторфенил)дициклопропилфосфина

10 В смесь дихлорида (4-бром-2-фторфенил)фосфоновой кислоты (1,50 г, неочищенный) в сухом ТГФ (10 мл) при -70°C по каплям добавляли бромид циклопропилмагния (2,0 М в ТГФ, 5,13 мл, 10,3 ммоль). Перемешивали смесь при -70°C в течение 2 часов. Анализ ЖХМС показывал завершение взаимодействия. Гасили реакцию насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) при -70°C. Затем 15 нагревали смесь до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Сушили органический слой и концентрировали. Очищали остаток путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюировали ПЭ/EtOAc = 1/2) с получением указанного в заголовке соединения, оксида (4-бром-2-фторфенил)-дициклопропилфосфина, в виде желтого твердого вещества (420 мг, выход 27%).

20 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 - 7,75 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,31 - 7,35 (m, 1H), 1,15 - 1,24 (m, 2H), 1,01 - 1,12 (m, 2H), 0,71 - 0,97 (m, 6H).

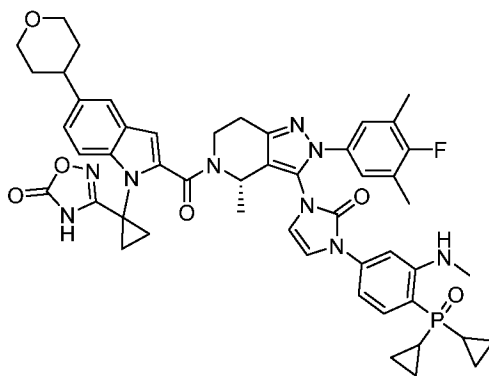
3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(дициклопропилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (соединение 132a) синтезировали способами, такими как описано в **примере 2**.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C) δ: 10,95 (ушир. s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,22 - 7,24 (m, 3H), 7,13 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 6,82 - 6,84 (m, 3H), 5,54 (ушир.

s, 1H), 4,41 (ушир. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,44 - 3,50 (m, 3H), 2,81 - 2,89 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,62 - 1,74 (m, 7H), 1,40 (ушир. s, 3H), 1,17 - 1,25 (m, 5H), 0,71 - 0,93 (m, 6H), 0,57 - 0,70 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 940,4 (M+H)⁺.

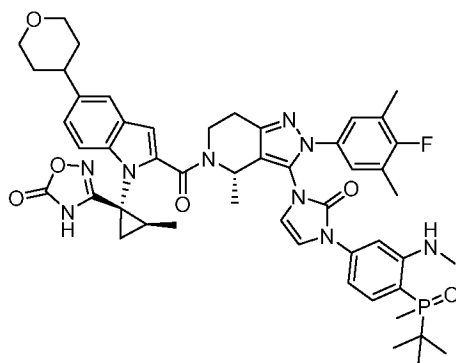
Следующие соединения синтезировали способами, схожими с теми, что описаны в
5 **примере 2** для **соединения 121a**.

(S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(дициклопропилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-
дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-
тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-
1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 148a**)



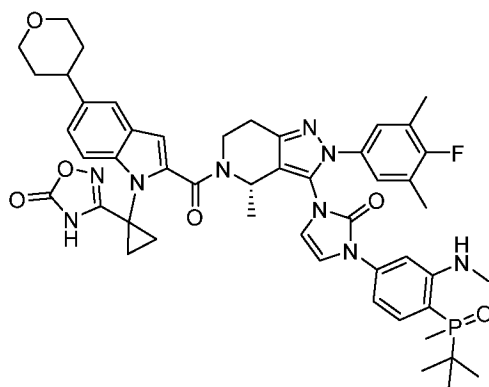
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 7,45 - 7,50 (m, 3H), 7,18 - 7,20 (m, 3H), 7,13 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,51 (ушир. s, 1H), 4,47 (ушир. s, 1H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 3,43 - 3,51 (m, 3H), 2,90 - 2,85 (m, 2H), 2,77 - 2,81 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,65 - 1,73 (m, 6H), 1,40 - 1,55 (ушир. s, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,15 - 1,30 (m, 3H), 0,72 - 0,92 (m, 6H), 0,58 - 0,69 (m, 2H). ЖХ-МС: m/z 926,4 (M+H)⁺

3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(трет-бутил(метил)фосфорил)-3-(метиламино)фенил)-
2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-
4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-
пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(**соединение 131a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,57 (ушир. s, 1H), 7,77 (ушир. s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,87 (ушир. s, 4H), 5,56 (ушир. s, 1H), 4,48 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,57 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (ушир. s, 3H), 2,22 (d, J = 2,0 Гц, 6H), 1,64 - 1,75 (m, 10H), 1,45 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,08 (d, J = 14,4 Гц, 9H). ЖХМС: m/z = 930,4 (M+H)⁺.

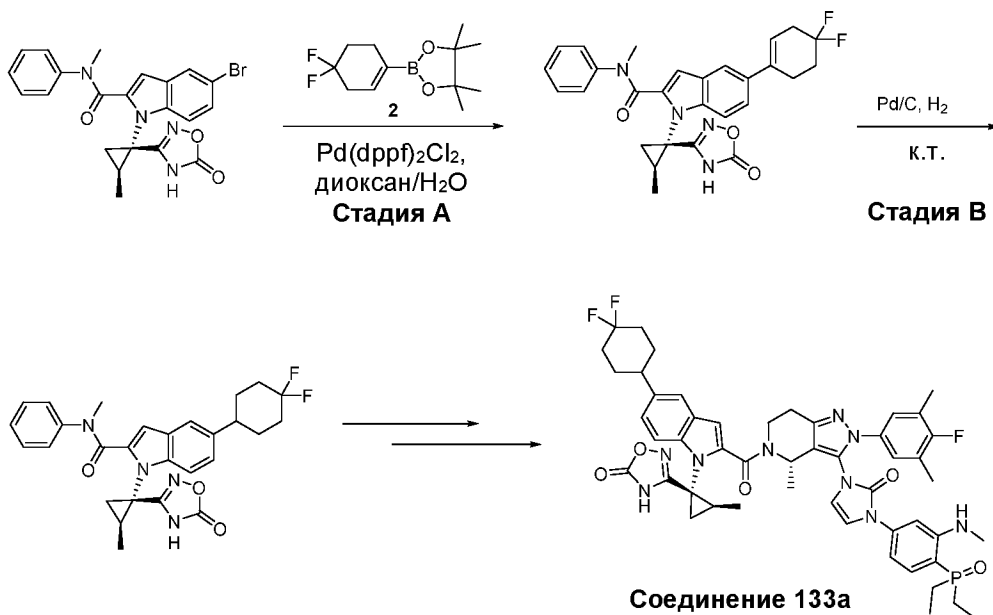
3-(1-(2-((4S)-3-(3-(4-(трет-бутил(метил)фосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-1-ил)циклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 149a**)



¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,76 (ушир. s, 1H), 7,48 - 7,51 (m, 2H), 7,14 - 7,26 (m, 5H), 6,79 - 6,87 (m, 4H), 5,54 (ушир. s, 1H), 4,48 (ушир. s, 1H), 3,97 - 4,00 (m, 2H), 3,46 - 3,53 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (d, J = 1,6 Гц, 6H), 1,69 - 1,82 (m, 10H), 1,52 - 1,54 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,08 (d, J = 11,8 Гц, 9H). ЖХМС: m/z = 916,4 (M+H)⁺.

Пример 8

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(4,4-дифторциклогексил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 133a**)



Стадия А: 5-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид

В раствор 5-бром-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида (400 мг, 0,86 ммоль) и 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (629,4 мг, 2,58 ммоль) в смеси диоксан/Н₂О=5/1 (20 мл) добавляли К₂СО₃ (237 мг, 1,72 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (70,1 мг, 0,0860 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Концентрировали реакционный раствор. Очищали остаток на силикагеле, элюируя с градиентом ПЭ/ЭА = от 3/1 до 2/1, с получением 5-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида в виде

желтого клейкого вещества (360 мг, выход 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,19 (s, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,32 - 7,36 (m, 5H), 7,15 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,64 - 2,71 (m, 3H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 1,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 1H), 1,78 - 1,83 (m, 2H), 1,48 (dd, $J = 9,2, 6,8$ Гц, 1H), 1,28 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H). ЖХ-МС: m/z 505,2 (M+H) $^+$.

Стадия В: 5-(4,4-дифторциклогексил)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид

В раствор 5-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида (360 мг, 0,71 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли Pd/C (10%, 64 мг) при комнатной температуре в атмосфере Ar. Затем перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере H_2 . Фильтровали реакционную смесь и концентрировали фильтрат. Очищали неочищенный продукт путем препаративной ВЭЖХ ($\text{HCOOH}/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$) с получением 5-(4,4-дифторциклогексил)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (50 мг, выход 14%).

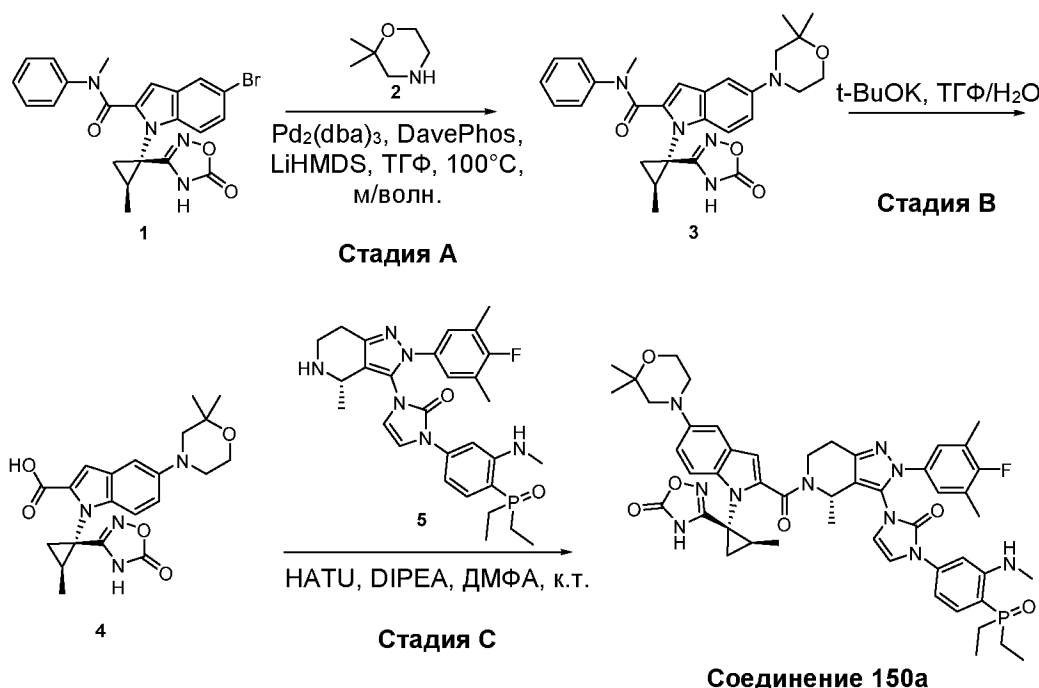
ЖХ-МС: m/z 507,2 (M+H) $^+$.

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(4,4-дифторциклогексил)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он (**соединение 133a**) синтезировали способами, такими как описано в **Примере 2**.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11,57 (ушир. s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,12 - 7,25 (m, 5H), 6,84 (ушир. s, 4H), 5,55 (ушир. s, 1H), 4,43 (ушир. s, 1H), 3,54 (ушир. s, 1H), 3,17 (ушир. s, 1H), 2,70 - 2,89 (m, 5H), 2,24 - 2,31 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,86 - 2,12 (m, 10H), 1,62 - 1,78 (m, 5H), 1,35 - 1,50 (m, 3H), 1,15 - 1,25 (m, 3H), 1,01 (dt, $J = 7,6, 16,4$ Гц, 6H). ЖХ-МС: m/z 950,4 (M+H) $^+$.

Пример 9

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(2,2-диметилморфолино)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он
(соединение 150a)



Стадия А: 5-(2,2-диметилморфолино)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид

В смесь 5-бром-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида (585 мг, 1,25 ммоль), 2,2-диметилморфолина (173 мг, 1,50 ммоль), Pd₂(dba)₃ (115 мг, 0,13 ммоль) и Davephos (98 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LiHMDS (2,8 мл, 2,75 ммоль) в атмосфере N₂. Перемешивали смесь при 100°C в условиях микроволнового облучения в течение 4 часов. В смесь добавляли 1М HCl (10 мл) и экстрагировали ЭА (30 мл). Промывали органические слои насыщенным водн.

NaHCO₃ (10 мл), соевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем флэш-хроматографии (элюировали ДХМ/MeOH = 60/1) с получением указанного в заголовке соединения, 5-(2,2-диметилморфолино)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-

5 ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида, в виде желтого твердого вещества (341 мг, выход 54%).

ЖХ-МС: m/z 502,2 (M+H)⁺

Стадия В: 5-(2,2-диметилморфолино)-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-1H-индол-2-карбоновая кислота

10 В раствор 5-(2,2-диметилморфолино)-N-метил-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамида (341 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (16 мл) добавляли t-BuOK (2,3 г, 20,5 ммоль), затем H₂O (116 мг). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь и доводили до pH 4~5 при помощи 1н. водн. раствора HCl.

15 Экстрагировали смесь ДХМ (3 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем обращенно-фазовой хроматографии с получением указанного в заголовке соединения, 5-(2,2-диметилморфолино)-1-((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты, в виде белого твердого вещества (225 мг, выход 80%).

20 ЖХ-МС: m/z 411,2 (M-H, режим детектирования отрицательных ионов)⁺.

Стадия С: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(2,2-диметилморфолино)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-он

25 В смесь (S)-1-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)фенил)-3-(2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-3-ил)-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-она (118 мг, 0,210 ммоль), 5-(2,2-диметилморфолино)-1-

229

((1S,2S)-2-метил-1-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклопропил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,190 ммоль) и HATU (221 мг, 0,580 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли DIEA (150 мг, 1,16 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли воду (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Промывали органический слой соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(диэтилфосфорил)-3-(метиламино)-фенил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-2-(4-фтор-3,5-диметилфенил)-4-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2H-пиразоло[4,3-с]пиридин-5-карбонил)-5-(2,2-диметилморфолино)-1H-индол-1-ил)-2-метилциклопропил)-1,2,4-оксадиазол-5(4H)-она в виде белого твердого вещества (71,0 мг, выход 35%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆, 80°C) δ 11,58 (ушир. s, 1H), 7,35 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,07 - 7,21 (m, 6H), 6,83 (ушир. s, 3H), 6,77 (ушир. s, 1H), 5,50 (ушир. s, 1H), 4,43 (ушир. s, 1H), 3,74 - 3,82 (m, 2H), 3,54 (ушир. s, 2H), 2,98 - 3,03 (m, 2H), 2,85 - 2,95 (m, 3H), 2,71 (ушир. s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,85 - 1,96 (m, 4H), 1,65 - 1,72 (m, 1H), 1,60 (ушир. s, 1H), 1,42 (ушир. s, 3H), 1,20 - 1,32 (m, 7H), 1,14 (ушир. s, 3H), 0,95 - 1,07 (m, 6H). ЖХ-МС: m/z 473,2 (M/2+H)⁺.

Пример А: Исследования цАМФ

Как известно, активация рецептора ГПП-1 стимулирует выработку циклического АМФ (цАМФ) в клетках, что является показателем первичного связывания с субъединицей G_{αs} в гетеротримерном комплексе G-белка. Данные позволяют предположить, что передача сигнала посредством стимуляции цАМФ, индуцированной G_{αs}, обеспечивает желаемый фармакологический ответ, связанный с высвобождением инсулина из β-клеток поджелудочной железы.

Способ 1: Для оптимизации функциональной активности, нацеленной на связывание с G_{αs}, использовали клеточную линию CHO-K1, разработанную в DiscoverX, стабильно экспрессирующую рецептор ГПП-1. Помещали клетки, экспрессирующие рецептор ГПП-1, в 384-луночные микротитрационные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO₂ для обеспечения прикрепления и роста

клеток. Затем отделяли среду от клеток и заменяли на 15 мкл сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS) / 5 mM Hepes : 0,5 mM IBMX 0,1% БСА (pH 7,4) [буфер для стимуляции]. Повторно суспендировали размещенные в планшете клетки в буфере для стимуляции и добавляли пять микролитров (5 мкл) суспензии в ранее
5 полученные маточные растворы соединения в конечной концентрации 4x в буфере для стимуляции, после чего добавляли смесь к клеткам и оставляли для инкубации при 37°C на 30 или 60 минут.

После инкубации получали исследуемый сигнал с использованием цАМФ, меченного хелатом европия, который конкурирует с цАМФ за сайты связывания в
10 специфическом к цАМФ моноклональном антителе, меченном красителем ULight™. После связывания антител с цАМФ, меченным Eu, детектировали перенос FRET между хелатом Eu и антителами, меченными ULight™. Свободный цАМФ, вырабатываемый стимулированными клетками, конкурировал с меткой Eu-цАМФ за
15 связывание с ULight-mAb, что приводило к уменьшению сигнала TR-FRET зависящим от дозы образом.

Способ обнаружения цАМФ с использованием технологии на основе хелата Eu требует инкубации совместно с раствором метки Eu-цАМФ + раствором ULight-
антитело к цАМФ в течение одного часа при комнатной температуре. После выработки сигнала анализировали микропланшеты на приборе PerkinElmer Envision
20 в котором используется система детектирования сигнала TR-FRET. Активность в процентах вычисляли при помощи следующей формулы:

Активность, % = 100% x (среднее в ОЕЛ в исследуемом образце – среднее в ОЕЛ в контрольном носителе) / (среднее в ОЕЛ в MAX контроле - среднее в ОЕЛ в контрольном носителе))

25 Способ 2: Для оптимизации функциональной активности, нацеленной на связывание с G_{as}, использовали клеточную линию CHO-K1, разработанную в DiscoverX, стабильно экспрессирующую рецептор ГПП-1. Помещали клетки, экспрессирующие рецептор ГПП-1, в 384-луночные микротитрационные планшеты и инкубировали в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO₂ для обеспечения прикрепления и роста

клеток. Затем отделяли среду от клеток и заменяли на 15 мкл 2:1 сбалансированного солевого раствора Хэнкса (HBSS) / 10 mM Hepes: реагент цАМФ XS + антитело. Затем к клеткам добавляли пять микролитров (5 мкл) ранее полученных маточных растворов соединения в конечной концентрации 4x в буфере для исследования и
5 оставляли для инкубации при 37°C на 30 или 60 минут.

После инкубации получали исследуемый сигнал при помощи технологии комплементации фрагментов ферментов (EFC). В EFC разделяют фермент B-галактозидазу на две комплементарные части (EA и ED). Фрагмент ED слит с цАМФ и согласно формату исследования конкурирует с эндогенным цАМФ за связывание
10 с антителом, специфическим к цАМФ. Активированная B-Gal образуется при связывании фрагмента EA со свободным ED-цАМФ (не связанным с антителом, специфическим к цАМФ). Детектировали уровень активированного фермента по конверсии хемилюминесцентного субстрата B-gal, который вырабатывает
15 поддающийся обнаружению сигнал люминесценции, и анализировали в стандартном микротитрационном планшете.

Методика обнаружения цАМФ с использованием технологии EFC требует инкубации совместно с 20 мкл цАМФ XS + ED/коктейль для лизиса CL в течение одного часа и последующей инкубации с 20 мкл реагента цАМФ XS + EA в течение
20 трех часов при комнатной температуре. После выработки сигнала анализировали микропланшеты на приборе PerkinElmer Envision в котором используется система детектирования сигнала хемилюминесценции. Анализировали активность соединения при помощи набора для анализа данных CBIS (ChemInnovation, CA). Активность в процентах вычисляли при помощи следующей формулы:

Активность, % = 100% x (среднее в ОЕЛ в исследуемом образце – среднее в
25 ОЕЛ в контрольном носителе) / (среднее в ОЕЛ в MAX контроле - среднее в ОЕЛ в контрольном носителе))

Способ 3: Как известно, активация рецептора ГПП-1 стимулирует выработку циклического АМФ (цАМФ) в клетках, что является показателем первичного связывания с субъединицей $G_{\alpha s}$ в гетеротримерном комплексе G-белка. Данные

позволяют предположить, что передача сигнала посредством стимуляции цАМФ, индуцированной G_{as} , обеспечивает желаемый фармакологический ответ, связанный с высвобождением инсулина из β -клеток поджелудочной железы.

Для оптимизации функциональной активности, нацеленной на связывание с G_{as} , использовали клеточную линию HEK293/CRE-Luc, разработанную в HDB, стабильно экспрессирующую рецептор ГПП-1. Готовили рабочие растворы соединения в 200× концентрации (Agilent Technologies Bravo), после чего проводили 1/2log последовательное разбавление в 384-луночном планшете Echo LDV (Labcyte, кат.№ LP-0200). Переносили 50 нл/лунка рабочих растворов соединения в 200× концентрации в 384-луночные белые планшеты с малым объемом лунок (Greiner, кат.№ 784075) при помощи Labcyte ECHO550. Получали клеточные суспензии с 1×10^5 клеток/мл HEK293/GLP1R/CRE-LUC (HD Biosciences) в буфере для исследования [DPBS, содержащий 0,5 mM IBMX (Sigma, кат.№ I5879) и 0,1% БСА (GENVIEW, кат.№ FA016-100g)], добавляли по 10 мкл клеточных суспензий в каждую лунку ранее подготовленного планшета для исследования, который уже содержал 50 нл соединения в 200 × концентрации, при помощи ThermoFisher Multidrop Combi (1000 клеток/лунка). Закрывали планшет и инкубировали при 37°C в присутствии 5% CO₂ в течение 30 минут.

После инкубации получали исследуемый сигнал цАМФ при помощи набора cAMP dynamic 2 Kit (Cisbio). В каждую лунку добавляли 5 мкл рабочего раствора cAMP-d2, после чего в каждую лунку добавляли 5 мкл рабочего раствора антитела к цАМФ-криптану при помощи ThermoFisher Multidrop Combi. Инкубировали при комнатной температуре в течение 1 часа без доступа света. Считывали сигналы флуоресценции при 665 нм и 615 нм при помощи анализатора PerkinElmer EnVision.

Активность, % = 100% × (среднее в ОЕЛ в исследуемом образце – среднее в ОЕЛ в контрольном носителе) / (среднее в ОЕЛ в MAX контроле - среднее в ОЕЛ в контрольном носителе))

В **таблице 1** показана биологическая активность соединений в исследовании стимуляции цАМФ агонистом GLP-1R (EC₅₀) [нМ] (способ 3).

Номер соединения	Стимуляция цАМФ GLP1R DR: EC₅₀ (нМ) [вид: человек, исследуемая клеточная линия: HDB]	Стимуляция цАМФ GLP1R DR: pEC₅₀ (М) [вид: человек, исследуемая клеточная линия: HDB]
101a	В	В
102a	А	А
105a	В	В
106a	А	А
107a	С	В
108a	С	В
109a	В	В
110a	Д	В
111a	А	А
112a	Д	В
113a	С	В
114a	С	В
115a	С	В
116a	С	В
117a	С	В
118a	А	А
119a	С	В
120a	А	А
121a	А	А
122a	А	А
123a	С	В
124a	А	А
125a	С	В
126a	В	В
127a	А	А
128a	А	А
129a	А	А
130b	А	А
131a	В	В
132a	В	В
133a	В	В
135a	А	А
136a	С	В
138a	А	А

139a	A	A
140a	D	B
141a	A	A
142a	A	A
143a	B	B
144a	A	A
145a	A	A
146a	A	A
146b	A	A
147a	D	C
148a	A	A
149a	B	B
150a	B	B

Примечания:

Диапазоны EC_{50} : A: $0 < EC_{50} \leq 0,1$; B: $0,1 < EC_{50} \leq 0,2$; C: $0,2 < EC_{50} \leq 0,5$; D: $0,5 < EC_{50} < 5$

5 Диапазоны pEC_{50} : A: $pEC_{50} \geq 10$; B: $9 \leq pEC_{50} < 10$; C: $8 \leq pEC_{50} < 9$

Пример В Исследования фармакокинетики (РК) у крыс

Проводили исследование фармакокинетики (РК) у самцов крыс линии Спрег-Доули (SD) для двух способов доставки: внутривенного (в.в.) и/или с использованием перорального зонда (п.о.). Крысам при в.в. способе (n=3) предоставляли свободный доступ к корму и воде. Крысам в п.о. способе (n=3) прекращали доступ к корму на ночь и кормили через 4 часа после введения дозы. Исследуемое лекарственное средство получали в виде раствора для в.в. способа и в виде раствора или суспензии для п.о. способа, соответственно. В день эксперимента вводили исследуемое лекарственное средство в вену (например, в дорсальную вену задней лапы) путем инъекции (обычно от 0,2 до 1 мг/кг и 2 мл/кг) в в.в. способе или при помощи перорального зонда (обычно от 5 до 100 мг/кг и 10 мл/кг) в п.о. способе, соответственно. Собирали образцы крови при помощи последовательного сбора проб крови во время ~8 временных интервалов от 0,083 до 24 часов после введения

дозы. Собирали примерно 150 мкл крови/временную точку в пробирку с K₂-ЭДТА из хвостовой вены. Помещали образцы крови во влажный лед и центрифугировали для получения образцов плазмы, который направляли в систему ЖХ-МС/МС для анализа образца. Вычисляли параметры фармакокинетики, включая клиренс (в.в.), площадь под кривой (ППК) и пероральную биодоступность (F%) и т.д., с использованием некомпартментной модели при помощи WinNonlin.

Предложенные соединения формулы (I) (например, определенные соединения формулы (IE)) исследовали согласно приведенному выше протоколу. Для исследуемых соединений был показан клиренс из плазмы (л/ч/кг) в диапазоне от 0,20 до 1,60 (например, от 0,20 до 0,80 (например, от 0,30 до 0,50); или от 1,00 до 1,60 (например, от 1,20 до 1,60)); и объем распределения (л/кг) в диапазоне от 0,40 до 0,70 (л/кг).

Пример С Тест на толерантность к глюкозе у приматов, отличных от человека (NHP)

Размещали яванских макаков (2,5-6,0 кг) по отдельности в клетках из нержавеющей стали на протяжении всего исследования в условиях с контролируемой средой, в которых поддерживали температуру 18-26°C и относительную влажность 30-70% при как минимум 10-кратном воздухообмене. Для обеспечения регулярного суточного цикла 12 часов света/12 часов тьмы использовали систему освещения с временным контролем (свет от 7:00 до 19:00). Обезьян кормили 3 раза в день, корм состоял из 100 г патентованного нормального рациона утром 9:00 – 10:00, одного среднего фрукта (150 г) днем 14:00 – 15:00 и 100 г патентованного нормального рациона вечером 16:00 – 17:00. Доступ к питьевой воде предоставляли *ad libitum*. Всем животным проводили ввГТТ на исходном уровне, а затем отбирали отдельных животных в предварительно разработанные группы с учетом ППК инсулина в ввГТТ на исходном уровне и массы тела.

Общий план исследования представлен ниже в таблице:

День:	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Фаза акклиматизации							Фаза лечения								

Перед началом исследования животных акклиматизировали в течение 1 недели. В день 1 всем животным вводили носитель путем в.в. инъекции за 5 минут до в.в. введения глюкозной нагрузки. В день 9 всем животным вводили либо носитель, либо соединение путем в.в. инъекции за 5 минут до в.в. введения глюкозной нагрузки.

Проводили ввГТТ в день 1 и день 9, соответственно. Анестезировали животных, которым на ночь прекращали доступ к корму (Золетил 50, внутримышечно, начальная доза 5 мг/кг, а затем поддерживающая доза 2,5-5 мг/кг по мере необходимости).

Через 5 минут после введения соединения или носителя животным вводили внутривенную инъекцию 50% глюкозы в дозе 0,5 г/кг (1 мл/кг) в течение 30 секунд через подкожную вену задней лапы или соответствующую периферическую вену. Собирали образцы цельной крови (1,2 мл) в пробирки с ЭДТА-К2 из периферической вены в следующие временные точки: -6 (перед введением соединения) и через 1, 3, 5, 10, 20, 40 и 60 минут после глюкозной нагрузки.

Хранили собранные образцы крови во влажном льду, а затем центрифугировали при 3500 об./мин, 4°C, в течение 10 минут не позже чем через 60 минут. Хранили собранные образцы плазмы (0,5 мл) в морозильной камере, установленной на -80°C, до анализа глюкозы, инсулина и С-пептида.

В группах, в которых вводили исследуемое соединение, собирали примерно 1,0 мл цельной крови в пробирки с ЭДТА-К2 из подкожной вены задней или передней лапы в каждую временную точку проведения ввГТТ в день 9. Выдерживали собранные образцы крови во влажном льду до центрифугирования. Отделяли плазму путем центрифугирования при 3500 об./мин, 4°C, в течение 10 минут не позже чем

через 60 минут после сбора. Проводили статистический анализ данных при помощи GraphPad Prism (версия 9, GraphPad Software Inc, La Jolla, CA).

Предложенные соединения формулы (I) (например, определенные соединения формулы (IE)) исследовали согласно приведенному выше протоколу. В частности, вводили в.в. инъекцию исследуемого соединения здоровым NHP в дозе, выбранной из диапазона от 0,03 до 0,30 мг/кг (например, в дозе 0,05 мг/кг). Согласно описанным выше процедурам в ввГТТ наблюдали повышение секреции инсулина в 2,0 – 6,0 раза (например, в 3,0 – 5,0 раза) и увеличение скорости клиренса глюкозы на 10% – 40% (например, на 30% – 40%).

10

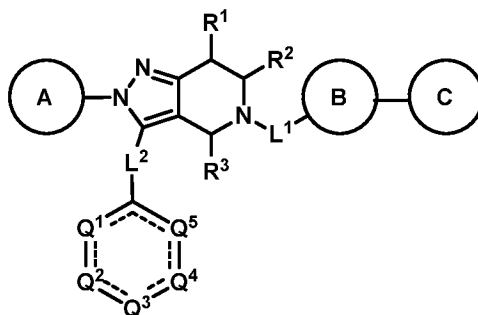
ДРУГИЕ ВАРИАНТЫ РЕАЛИЗАЦИИ

Следует понимать, что, хотя изобретение было описано при помощи подробного описания, приведенное выше описание предназначено для иллюстрации, но не ограничения объема изобретения, который определяется объемом прилагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

15

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



Формула (I)

5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 определены ниже согласно пунктам **(AA)** или **(BB)**:

(AA)

Q^1 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} ;

10 Q^2 , Q^3 и Q^4 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 и Q^4 представляет собой CR^{QB} ;

каждый $==$ представляет собой простую связь или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1 - Q^5 , является ароматическим;

(BB)

15 Q^1 представляет собой связь;

Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из O, S, N, NH, NR^c , CH, CR^{QA} и CR^{QB} , при условии, что по меньшей мере один из Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5 представляет собой CR^{QB} ;

каждый $\equiv$ представляет собой простую или двойную связь при условии, что кольцо, включающее Q^1-Q^5 , является ароматическим;

R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, при этом R^a и R^b независимо выбраны из
5 группы, состоящей из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, C_{3-6} циклоалкила и галогена; C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила и галогена; и C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо
10 выбранными C_{1-3} алкилами; или

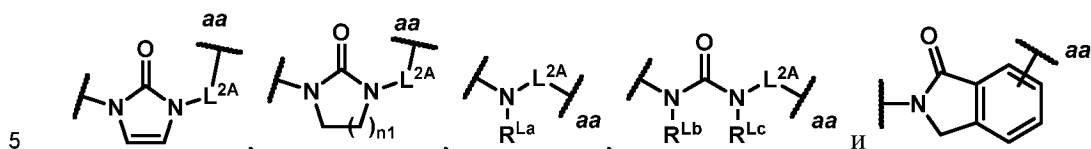
R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце, при этом 0-2 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S
15 и N, причем кольцо необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами;

каждый R^{QA} независимо выбран из группы, состоящей из: (a) галогена; (b) циано; (c) OH; (d) $-NR^cR^d$; (e) $C(=O)NR^cR^d$; (f) $S(=O)_{0-2}R^e$; (g) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f ; (h) C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо
20 выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и C_{1-6} алкокси; (i) 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила); (j) C_{6-10} арила, необязательно замещенного 1-3 независимо
25 выбранными $C(=O)(C_{1-6}$ алкилами); и (k) 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^g ;

или пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольце,

при этом 0-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h;

L² выбран из группы, состоящей из:



при этом *aa* представляет собой место присоединения к кольцу, содержащему Q¹-Q⁵;

n₁ представляет собой целое число от 1 до 3;

L^{2A} представляет собой связь или C₁₋₁₀ алкилен;

10 R^{La} выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и C(=O)(C₁₋₆ алкила);

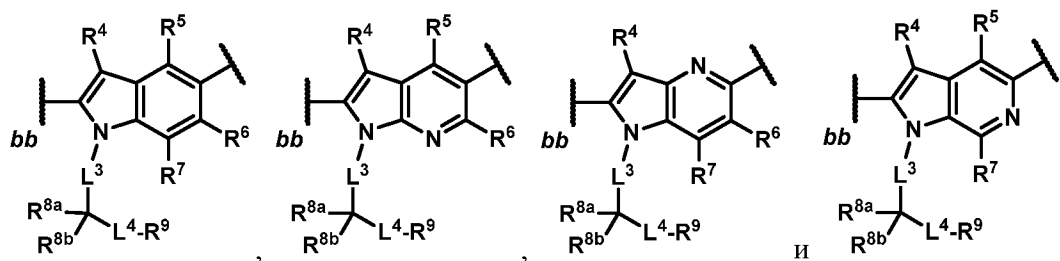
каждый из R^{Lb} и R^{Lc} независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила;

15 кольцо A представляет собой C₆₋₁₀ арил, C₅₋₇ циклоалкил, 5-7-членный гетероцикл или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ алкокси;

каждый R¹, R² и R³ независимо выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -OH и C₁₋₆ алкокси;

20 L¹ выбран из группы, состоящей из: -C(=O)-, -CH₂-, -CH(C₁₋₆ алкила)- и -S(=O)₂;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из:



при этом *bb* представляет собой место присоединения к L^1 ;

R^4 , R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из: H, галогена и C_{1-6} алкила;

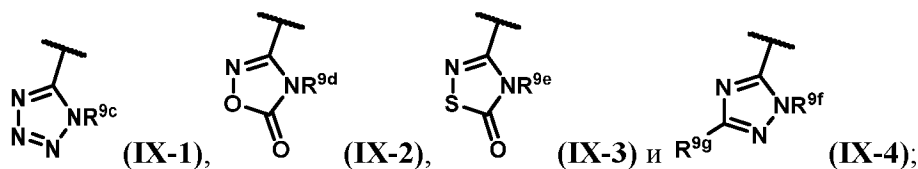
5 L^3 представляет собой связь или C_{1-3} алкилен;

L^4 представляет собой связь или C_{1-5} алкилен;

R^{8a} и R^{8b} независимо выбраны из группы, состоящей из: H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: галогена и C_{3-15} циклоалкила; или

10 R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-15} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-6 независимо выбранными R^f ;

R^9 выбран из группы, состоящей из: $C(=O)OH$, $C(=O)(OC_{1-6} \text{ алкила})$,
15 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$, (IX-1), (IX-2), (IX-3) и (IX-4):



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

R^{9b} представляет собой H, C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6} \text{ алкил})$, $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ алкил})$ или циано;

каждый R^{9c} , R^{9d} , R^{9e} , R^{9f} и R^{9g} независимо выбран из группы, состоящей из: H; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными атомами галогенов и C_{1-6} алкокси; и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила);

- 5 кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-12-членного гетероциклила; C_{3-15} циклоалкила; и 5-10-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 R^{Ca} ;

каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси и NR^cR^d ;

- 10 или пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-8 атомов в кольце;

- 15 каждый R^c и R^d независимо выбран из группы, состоящей из: H, C_{1-6} алкила, $C(=O)(C_{1-6}$ алкила), $C(=O)(C_{3-6}$ циклоалкила), $C(=O)O(C_{1-6}$ алкила), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкила) и $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ циклоалкила), при этом каждый C_{1-6} алкил, $C(=O)(C_{1-6}$ алкил), $C(=O)(C_{3-6}$ циклоалкил), $C(=O)O(C_{1-6}$ алкил), $S(O)_{1-2}(C_{1-6}$ алкил) и $S(O)_{1-2}(C_{3-6}$ циклоалкил) необязательно замещен 1-6 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из: -ОН, галогена и C_{1-6} алкокси;

R^e представляет собой H, C_{1-6} алкил или C_{1-6} галогеналкил;

- 20 каждый R^f независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -ОН, NR^cR^d , C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси и 3-12-членного гетероциклила, который необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из -ОН, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероциклила;

- 25 каждый R^g независимо выбран из группы, состоящей из: C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, NR^cR^d и 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)C_{1-6}$ алкила; и

каждый R^h независимо выбран из группы, состоящей из галогена, циано, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-OH$, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкила), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкокси и C_{1-3} галогеналкокси.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что Q^1 , Q^2 , Q^3 , Q^4 и Q^5
5 являются такими, как определено согласно (AA).

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^3 представляет собой CR^{QB} .

4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой N, CH или CR^{QA} .

10 5. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и Q^3 представляет собой N, CH или CR^{QA} .

6. Соединение по любому из пп. 2-5, отличающееся тем, что Q^1 представляет собой CH.

7. Соединение по любому из пп. 2-6, отличающееся тем, что Q^2
15 представляет собой CH.

8. Соединение по любому из пп. 2-7, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CR^{QA} .

9. Соединение по любому из пп. 2-7, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CH.

20 10. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^3 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} .

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что каждый из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CH.

12. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что один из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CH .

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^1 , Q^2 и Q^5 представляют собой CH .

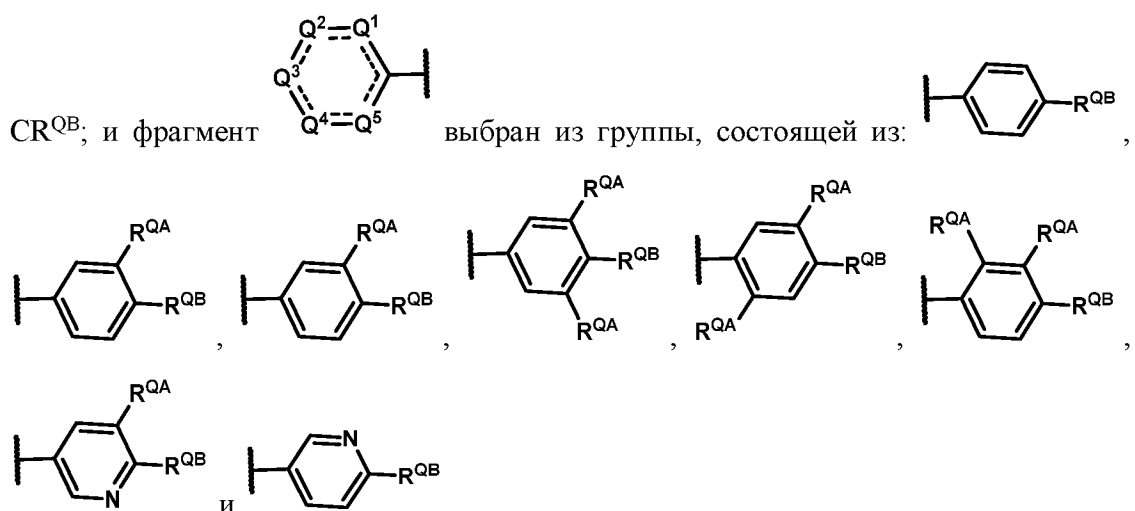
14. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что два из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой CH .

15. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^3 представляет собой CR^{QB} ; один из Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 представляет собой N ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^4 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} .

16. Соединение по п. 15, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой N .

17. Соединение по пп. 15 или 16, отличающееся тем, что Q^1 , Q^2 и Q^5 представляют собой CH .

18. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^3 представляет собой



19. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QB} ; и каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} .

20. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что каждый из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

21. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

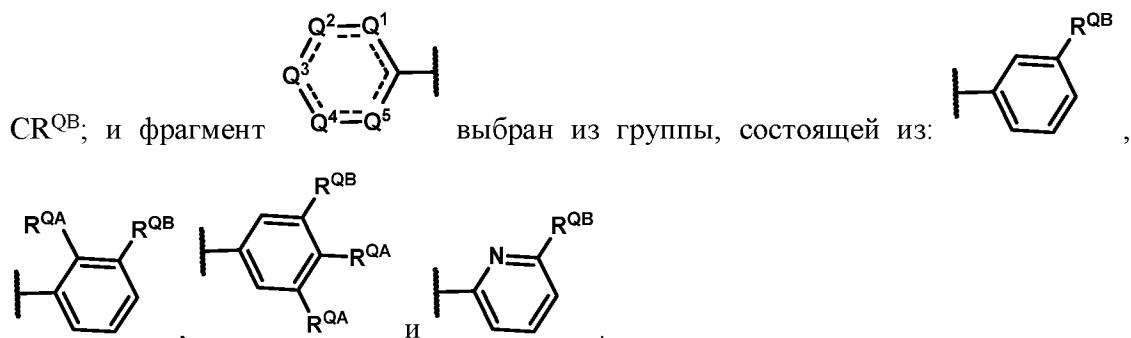
22. Соединение по п. 21, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и Q^1 , Q^2 и Q^3 представляют собой CH.

23. Соединение по п. 19, отличающееся тем, что два из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} ; и каждый из оставшихся из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

24. Соединение по п. 23, отличающееся тем, что Q^2 и Q^3 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} ; и Q^1 и Q^5 представляют собой CH.

25. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QB} ; один из Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой N; и каждый из оставшихся Q^1 , Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо представляет собой CH или CR^{QA} .

26. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой



27. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой $P(=O)R^aR^b$, где R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

28. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)R^aR^b, где R^a и R^b независимо представляют собой C₁₋₃ алкил.

29. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что R^a и R^b являются
5 одинаковыми.

30. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)Me₂.

31. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)Et₂.

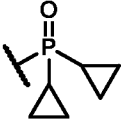
32. Соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что R^{QB}
10 представляет собой P(=O)iPr₂.

33. Соединение по п. 28, отличающееся тем, что R^a и R^b являются
разными.

34. Соединение по любому из пп. 1-27 или 33, отличающееся тем, что R^{QB}
15 представляет собой P(=O)(Me)(tBu).

35. Соединение по любому из пп. 1-27, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)R^aR^b, где каждый R^a и R^b независимо представляет собой C₃₋₆ циклоалкил.

36. Соединение по любому из пп. 1-27 или 35, отличающееся тем, что R^{QB}

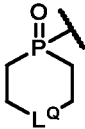
20 представляет собой .

37. Соединение по любому из пп. 1-26, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)R^aR^b, при этом R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-8 атомов в кольцо, причем 0-2 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a

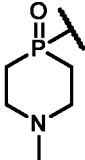
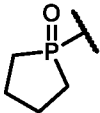
и R^b) представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: O, S и N, при этом кольцо необязательно замещено 1-3 независимо выбранными C₁₋₆ алкилами.

38. Соединение по любому из пп. 1-26 или 37, отличающееся тем, что R^{QB} представляет собой P(=O)R^aR^b, при этом R^a и R^b совместно с атомом фосфора, к которому присоединен каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольцо, причем 0-1 атомов в кольце (помимо атома фосфора, присоединенного к R^a и R^b) представляют собой гетероатом, выбранный из группы, состоящей из: O, S и N, при этом кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C₁₋₆ алкилами.

39. Соединение по любому из пп. 1-26 или 37-38, отличающееся тем, что

R^{QB} представляет собой , где L^Q представляет собой связь, CH₂, O, S, NH или N(C₁₋₆ алкил).

40. Соединение по любому из пп. 1-26 или 37-39, отличающееся тем, что

R^{QB} представляет собой  или .

41. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой галоген.

42. Соединение по п. 41, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой -F.

43. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой -OH.

44. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой NR^cR^d .
45. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой $NH(C_{1-3} \text{ алкил})$.
- 5 46. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой NH_2 .
47. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой $N(C_{1-3} \text{ алкил})_2$.
48. Соединение по п. 44, отличающееся тем, что один из R^{QA} выбран из
10 группы, состоящей из $NHC(=O)(C_{1-6} \text{ алкила})$, $NHC(=O)(C_{3-6} \text{ циклоалкила})$,
 $NHC(=O)O(C_{1-6} \text{ алкила})$, $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6} \text{ алкила})$ и $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6} \text{ циклоалкила})$.
49. Соединение по п. 48, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой $NHC(=O)(C_{1-3} \text{ алкил})$, $NHC(=O)(C_{3-6} \text{ циклоалкил})$ или $NHS(O)_2(C_{1-3} \text{ алкил})$.
50. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из
15 R^{QA} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1-6} \text{ алкила}$ и $C(=O)(C_{1-6} \text{ алкила})$.
51. Соединение по п. 50, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой морфолин.
- 20 52. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой $C_{1-6} \text{ алкокси}$, необязательно замещенный 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и $C_{1-6} \text{ алкокси}$.
53. Соединение по любому из пп. 1-40 или 52, отличающееся тем, что
25 один из R^{QA} представляет собой $C_{1-6} \text{ алкокси}$, необязательно замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов.

54. Соединение по п. 53, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой -OMe, -OCF₃ или -OCHF₂.

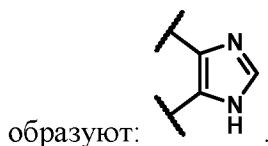
55. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой C₁₋₆ алкил, необязательно замещенный 1-6 независимо
5 выбранными R^f .

56. Соединение по любому из пп. 1-40 или 55, отличающееся тем, что один из R^{QA} представляет собой C₁₋₃ алкил или C₁₋₃ алкил, замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов, при этом необязательно R^{QA} представляет собой метил, -CF₃ или -CHF₂.

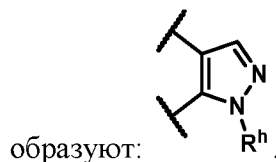
10 57. Соединение по любому из пп. 41-56, отличающееся тем, что каждый из оставшихся R^{QA} , если он присутствует, представляет собой независимо выбранный галоген.

58. Соединение по любому из пп. 1-40, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый
15 из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольце, при этом 1-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо необязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h .

59. Соединение по п. 58, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних
20 атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них,



60. Соединение по п. 58, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен каждый из них,



61. Соединение по любому из пп. 1-60, отличающееся тем, что L^2



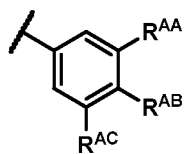
62. Соединение по любому из пп. 1-61, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой C_{6-10} арил или 5-10-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.

10 **63.** Соединение по любому из пп. 1-62, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} алкокси.

15 **64.** Соединение по п. 63, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила.

65. Соединение по п. 63, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой пиридил, который необязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C_{1-6} алкила.

66. Соединение по любому из пп. 1-64, отличающееся тем, что кольцо А



представляет собой , где R^{AA}, R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C₁₋₆ алкил.

67. Соединение по любому из пп. 1-66, отличающееся тем, что R¹, R² и R³
5 представляют собой H.

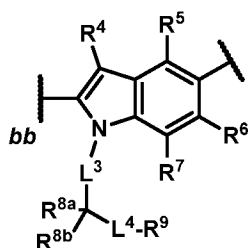
68. Соединение по любому из пп. 1-66, отличающееся тем, что R¹ и R² представляют собой H; и R³ представляет собой C₁₋₆ алкил.

69. Соединение по п. 68, отличающееся тем, что R³ представляет собой метил.

10 70. Соединение по любому из пп. 1-66, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H; и R² и R³ представляют собой независимо выбранный C₁₋₆ алкил.

71. Соединение по любому из пп. 1-70, отличающееся тем, что L¹ представляет собой C(=O).

15 72. Соединение по любому из пп. 1-71, отличающееся тем, что кольцо В



представляет собой .

73. Соединение по любому из пп. 1-72, отличающееся тем, что каждый R⁴, R⁵ и R⁶ представляет собой H или галоген.

74. Соединение по любому из пп. 1-73, отличающееся тем, что каждый R⁴,
20 R⁵ и R⁶ представляет собой H или -F.

75. Соединение по любому из пп. 1-74, отличающееся тем, что каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой H.

76. Соединение по любому из пп. 1-74, отличающееся тем, что R^4 и R^5 представляют собой H; и R^6 представляет собой -F.

5 77. Соединение по любому из пп. 1-76, отличающееся тем, что R^7 представляет собой H.

78. Соединение по любому из пп. 1-76, отличающееся тем, что R^7 представляет собой -F.

10 79. Соединение по любому из пп. 1-78, отличающееся тем, что по меньшей мере один из L^3 и L^4 представляет собой связь.

80. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что оба из L^3 и L^4 представляют собой связи.

81. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что L^3 представляет собой связь; и L^4 представляет собой C_{1-2} алкилен.

15 82. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что L^4 представляет собой связь; и L^3 представляет собой C_{1-2} алкилен.

83. Соединение по любому из пп. 1-78, отличающееся тем, что каждый L^3 и L^4 независимо представляет собой C_{1-2} алкилен.

20 84. Соединение по любому из пп. 1-83, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-8} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f .

25 85. Соединение по любому из пп. 1-84, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-5}

циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо
выбранными C₁₋₆ алкилами, при этом C₁₋₆ алкил необязательно замещен
1-3 независимо выбранными R^f.

86. Соединение по любому из пп. 1-85, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b}
5 совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C₃₋₄
циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо
выбранными C₁₋₆ алкилами.

87. Соединение по любому из пп. 1-83, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b}
совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют:



88. Соединение по любому из пп. 1-83 или 87, отличающееся тем, что R^{8a}
и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них,



89. Соединение по любому из пп. 1-88, отличающееся тем, что R⁹



90. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что фрагмент



91. Соединение по любому из пп. 1-79, отличающееся тем, что фрагмент



92. Соединение по любому из пп. 89-91, отличающееся тем, что R^{9d} представляет собой H или C_{1-6} алкил.

5 93. Соединение по любому из пп. 89-92, отличающееся тем, что R^{9d} представляет собой H.

94. Соединение по любому из пп. 1-93, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

10 95. Соединение по любому из пп. 1-94, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой 4-8-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

15 96. Соединение по любому из пп. 1-95, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой 5-6-членный гетероцикл, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

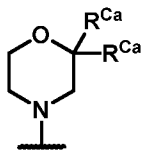
97. Соединение по любому из пп. 1-96, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой тетрагидропиранил, который необязательно независимо замещен 1-3 R^{Ca} .

98. Соединение по любому из пп. 1-97, отличающееся тем, что кольцо C



99. Соединение по любому из пп. 1-96, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой морфолинил, который необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca}.

100. Соединение по любому из пп. 1-96 или 99, отличающееся тем, что



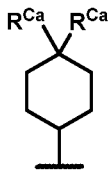
5 кольцо С представляет собой .

101. Соединение по любому из пп. 1-93, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой C₃₋₁₀ циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 R^{Ca}.

102. Соединение по любому из пп. 1-93 или 101, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой C₃₋₈ циклоалкил, который необязательно замещен 1-3 R^{Ca}.

10

103. Соединение по любому из пп. 1-93 или 101-102, отличающееся тем,



что кольцо С представляет собой .

104. Соединение по любому из пп. 1-103, отличающееся тем, что каждый R^{Ca} независимо выбран из группы, состоящей из: галогена и C₁₋₆ алкила.

15

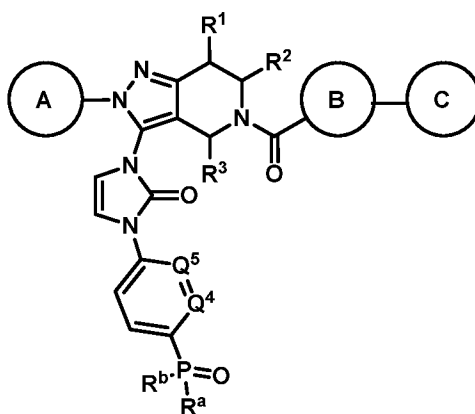
105. Соединение по любому из пп. 1-104, отличающееся тем, что каждый R^{Ca} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил.

106. Соединение по любому из пп. 1-103, отличающееся тем, что пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-6 атомов в кольце.

20

107. Соединение по любому из пп. 1-103 или 106, отличающееся тем, что пара R^{Ca} при одном атоме в кольце совместно с атомом в кольце, к которому присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее 3-5 атомов в кольце.

5 **108.** Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IA):



Формула (IA)

где Q^4 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из: N, CH и CR^{QA} ;

10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

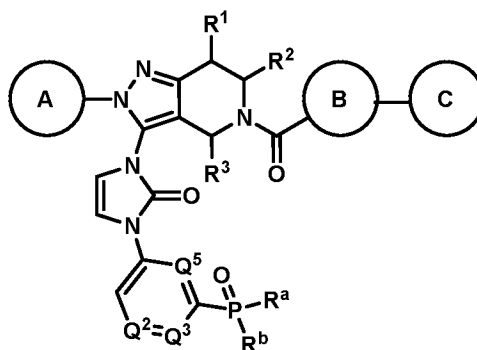
109. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что каждый из Q^4 и Q^5 представляет собой CH.

110. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CH.

15 **111.** Соединение по п. 108, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой N; и Q^5 представляет собой CR^{QA} или CH, при этом необязательно Q^5 представляет собой CH.

112. Соединение по п. 108, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CR^{QA} .

113. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IB):



Формула (IB)

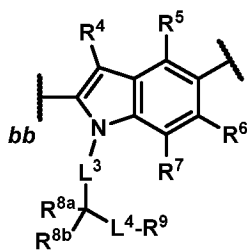
5 где Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из: N, CH и CR^{QA} ;
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

114. Соединение по п. 113, отличающееся тем, что каждый из Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

115. Соединение по п. 113, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой
10 CR^{QA} ; и каждый из Q^2 и Q^3 представляет собой CH.

116. Соединение по п. 113, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CH; и Q^2 и Q^3 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} .

117. Соединение по любому из пп. 108-116, отличающееся тем, что



кольцо В представляет собой

118. Соединение по любому из пп. 108-117, отличающееся тем, что по
15 меньшей мере один из L^3 и L^4 представляет собой связь.

119. Соединение по любому из пп. 108-118, отличающееся тем, что оба из L^3 и L^4 представляют собой связи.

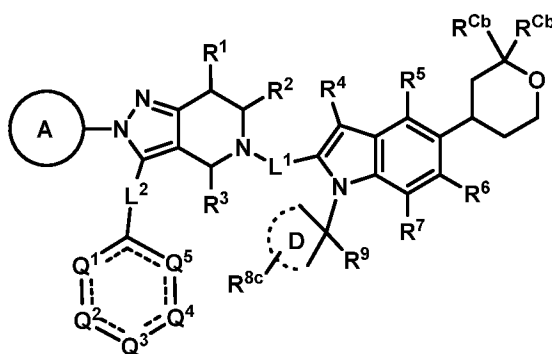
120. Соединение по любому из пп. 108-119, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-5} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами, при этом C_{1-6} алкил необязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^f .

121. Соединение по п. 120, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют C_{3-4} циклоалкильное кольцо, которое необязательно замещено 1-2 независимо выбранными C_{1-6} алкилами.

122. Соединение по любому из пп. 108-121, отличающееся тем, что R^{8a} и R^{8b} совместно с атомом углерода, к которому присоединен каждый из них, образуют:



123. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IC):



Формула (IC)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

кольцо D представляет собой C₃₋₆ циклоалкил;

R^{8c} выбран из группы, состоящей из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного 1-3 независимо выбранными R^f; и

каждый R^{Cb} независимо выбран из группы, состоящей из H и R^{Ca}.

5 **124.** Соединение по п. 123, отличающееся тем, что кольцо D представляет собой циклопропил.

125. Соединение по п. 123, отличающееся тем, что кольцо D представляет собой циклобутил.

10 **126.** Соединение по любому из пп. 123-125, отличающееся тем, что R^{8c} представляет собой H.

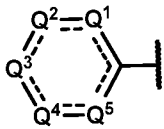
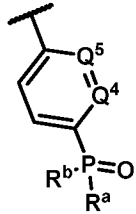
127. Соединение по любому из пп. 123-125, отличающееся тем, что R^{8c} представляет собой C₁₋₃ алкил.

128. Соединение по п. 127, отличающееся тем, что R^{8c} представляет собой метил.

15 **129.** Соединение по любому из пп. 123-128, отличающееся тем, что каждый R^{Cb} представляет собой H.

130. Соединение по любому из пп. 123-128, отличающееся тем, что каждый R^{Cb} независимо представляет собой C₁₋₆ алкил.

131. Соединение по любому из пп. 123-130, отличающееся тем, что

20 указанный фрагмент  представляет собой , где Q⁴ и Q⁵ независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA}.

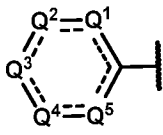
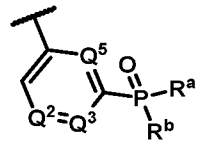
132. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что каждый из Q^4 и Q^5 представляет собой CH.

133. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CH.

5 **134.** Соединение по п. 131, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой N; и Q^5 представляет собой CR^{QA} или CH, при этом необязательно Q^5 представляет собой CH.

135. Соединение по п. 131, отличающееся тем, что Q^4 представляет собой CR^{QA} ; и Q^5 представляет собой CR^{QA} .

10 **136.** Соединение по любому из пп. 123-130, отличающееся тем, что

указанный фрагмент  представляет собой , где Q^2 , Q^3 и Q^5 независимо выбраны из группы, состоящей из N, CH и CR^{QA} .

137. Соединение по п. 136, отличающееся тем, что каждый из Q^2 , Q^3 и Q^5 представляет собой CH.

15 **138.** Соединение по п. 136, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CR^{QA} ; и каждый из Q^2 и Q^3 представляет собой CH.

139. Соединение по п. 136, отличающееся тем, что Q^5 представляет собой CH; и Q^2 и Q^3 представляют собой независимо выбранные CR^{QA} .

20 **140.** Соединение по любому из пп. 108-138, отличающееся тем, что каждый из R^a и R^b независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и C_{3-6} циклоалкила.

141. Соединение по любому из пп. 108-140, отличающееся тем, что каждый R^a и R^b независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

142. Соединение по любому из пп. 108-141, отличающееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой метил.

143. Соединение по любому из пп. 108-141, отличающееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой этил.

5 **144.** Соединение по любому из пп. 108-141, отличающееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой изопропил.

145. Соединение по любому из пп. 108-140, отличающееся тем, что R^a представляет собой метил; и R^b представляет собой трет-бутил.

10 **146.** Соединение по любому из пп. 108-140, отличающееся тем, что R^a и R^b представляют собой независимо выбранный C_{3-6} циклоалкил.

147. Соединение по любому из пп. 108-140 или 146, отличающееся тем, что R^a и R^b оба представляют собой циклопропил.

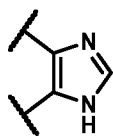
15 **148.** Соединение по любому из пп. 108-147, отличающееся тем, что каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: галогена; циано; OH; NR^cR^d ; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного 1-6 независимо выбранными R^f ; C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного 1-6 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из: гидрокси, галогена и C_{1-6} алкокси; и 3-12-членного гетероциклила, необязательно замещенного одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и
20 $C(=O)(C_{1-6}$ алкила).

149. Соединение по любому из пп. 108-148, отличающееся тем, что каждый R^{QA} выбран из группы, состоящей из: -F, OH, NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHiPr$, $N(Me)_2$, $NHC(=O)(\text{циклопропила})$, $NHS(O)_2Me$, метила, CF_3 , CHF_2 , OMe , OCF_3 , $OCHF_2$ и морфолинила.

25 **150.** Соединение по любому из пп. 108-147, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым присоединен

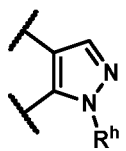
каждый из них, образуют кольцо, включающее 5-6 атомов в кольце, при этом 1-2 атомов в кольце представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из O, N и S, причем указанное кольцо обязательно замещено 1-2 независимо выбранными группами R^h.

- 5 **151.** Соединение по любому из пп. 108-147 или 150, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым



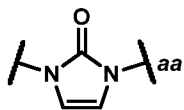
присоединен каждый из них, образуют:

- 152.** Соединение по любому из пп. 108-147 или 150, отличающееся тем, что пара R^{QA} при соседних атомах углерода совместно с атомами, к которым



- 10 присоединен каждый из них, образуют:

- 153.** Соединение по любому из пп. 123-152, отличающееся тем, что L²

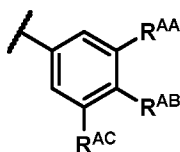


представляет собой

- 154.** Соединение по любому из пп. 108-153, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых обязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и C₁₋₆ алкокси.
- 15

- 155.** Соединение по любому из пп. 108-154, отличающееся тем, что кольцо А представляет собой фенил, который обязательно замещен 2-4 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и C₁₋₆ алкила.
- 20

156. Соединение по любому из пп. 108-155, отличающееся тем, что



кольцо А представляет собой , где R^{AA} , R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C_{1-6} алкил.

157. Соединение по любому из пп. 108-156, отличающееся тем, что R^1 и R^2
5 представляют собой Н.

158. Соединение по любому из пп. 108-157, отличающееся тем, что R^3 представляет собой Н.

159. Соединение по любому из пп. 108-157, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

10 160. Соединение по любому из пп. 108-156, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой Н; и R^3 представляет собой C_{1-6} алкил.

161. Соединение по пп. 159 или 160, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

162. Соединение по любому из пп. 108-161, отличающееся тем, что L^1
15 представляет собой $C(=O)$.

163. Соединение по любому из пп. 108-162, отличающееся тем, что каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой Н или галоген.

164. Соединение по любому из пп. 108-163, отличающееся тем, что каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой Н или -F.

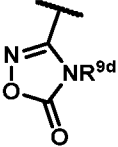
20 165. Соединение по любому из пп. 108-164, отличающееся тем, что каждый R^4 , R^5 и R^6 представляет собой Н.

166. Соединение по любому из пп. 108-164, отличающееся тем, что R^4 и R^5 представляют собой Н; и R^6 представляет собой -F.

167. Соединение по любому из пп. 108-166, отличающееся тем, что R^7 представляет собой Н.

168. Соединение по любому из пп. 108-166, отличающееся тем, что R^7 представляет собой -F.

5 169. Соединение по любому из пп. 108-168, отличающееся тем, что R^9

представляет собой  (IX-2).

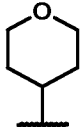
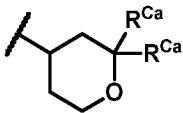
170. Соединение по п. 169, отличающееся тем, что R^{9d} представляет собой Н.

10 171. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-170, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой 3-12-членный гетероцикл, который обязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

172. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-171, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой 5-6-членный гетероцикл, который обязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

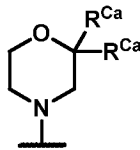
15 173. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-172, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой тетрагидропиранил, который обязательно замещен 1-3 независимыми R^{Ca} .

174. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-173, отличающееся тем,

что кольцо С выбрано из группы, состоящей из:  и .

20 175. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-172, отличающееся тем, что кольцо С представляет собой морфолинил, который обязательно замещен 1-3 независимо выбранными R^{Ca} .

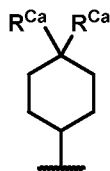
176. Соединение по любому из пп. 108-122, 140-172 или 175, отличающееся



тем, что кольцо С представляет собой

177. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-170, отличающееся тем,
что кольцо С представляет собой C_{3-8} циклоалкил, который необязательно замещен
1-3 R^{Ca} .

178. Соединение по любому из пп. 108-122, 140-170 или 177, отличающееся



тем, что кольцо С представляет собой

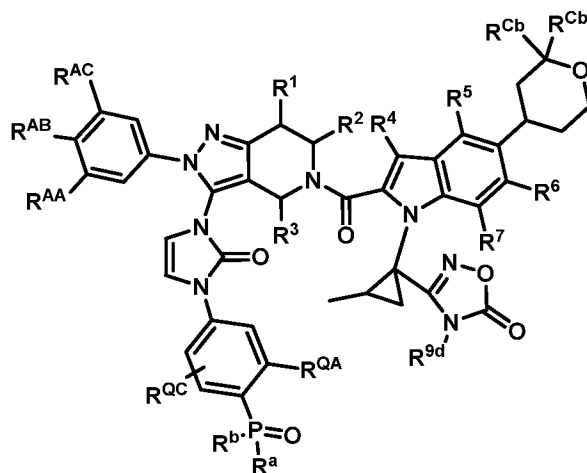
179. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-178, отличающееся тем,
что каждый R^{Ca} независимо представляет собой C_{1-6} алкил.

180. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-178, отличающееся тем,
что каждый R^{Ca} представляет собой -F.

181. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-178, отличающееся тем,
что пара R^{Ca} при одном или разных атомах в кольце совместно с атомом(-ами) в
кольце, к которому(-ым) присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое
кольцо, включающее 3-6 атомов в кольце.

182. Соединение по любому из пп. 108-122 или 140-178, отличающееся тем,
что пара R^{Ca} при одном атоме в кольце совместно с атомом в кольце, к которому
присоединен каждый из них, образуют карбоциклическое кольцо, включающее
3-5 атомов в кольце.

183. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанное соединение
формулы (I) представляет собой соединение формулы (II):



Формула (ID)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где:

R^{AA} , R^{AB} и R^{AC} независимо представляют собой галоген или C_{1-6} алкил;

5 R^{QC} представляет собой H или галоген; и

каждый R^{Cb} независимо выбран из группы, состоящей из H и R^{Ca} .

184. Соединение по п. 183, отличающееся тем, что R^1 и R^2 представляют собой H.

10 **185.** Соединение по пп. 183 или 184, отличающееся тем, что R^3 представляет собой C_{1-3} алкил.

186. Соединение по любому из пп. 183-185, отличающееся тем, что R^3 представляет собой метил.

187. Соединение по любому из пп. 183-186, отличающееся тем, что R^4 , R^5 , R^6 и R^7 представляют собой H.

15 **188.** Соединение по любому из пп. 183-187, отличающееся тем, что R^{9d} представляет собой H.

189. Соединение по любому из пп. 183-188, отличающееся тем, что R^{AA} и R^{AC} независимо представляют собой C_{1-6} алкил.

190. Соединение по любому из пп. 183-189, отличающееся тем, что R^{AA} и R^{AC} представляют собой метил.

5 **191.** Соединение по любому из пп. 183-190, отличающееся тем, что R^{AB} представляет собой галоген.

192. Соединение по любому из пп. 183-191, отличающееся тем, что R^{AB} представляет собой -F.

10 **193.** Соединение по любому из пп. 183-192, отличающееся тем, что каждый R^{Cb} представляет собой H или метил, при этом необязательно каждый R^{Cb} представляет собой H.

194. Соединение по любому из пп. 183-193, отличающееся тем, что R^a и R^b независимо представляют собой C_{1-3} алкил.

15 **195.** Соединение по любому из пп. 183-194, отличающееся тем, что R^a и R^b представляют собой метил.

196. Соединение по любому из пп. 183-194, отличающееся тем, что R^a и R^b представляют собой этил.

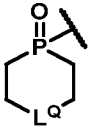
197. Соединение по любому из пп. 183-194, отличающееся тем, что R^a и R^b представляют собой изопропил.

20 **198.** Соединение по любому из пп. 183-193, отличающееся тем, что R^a представляет собой метил; и R^b представляет собой трет-бутил.

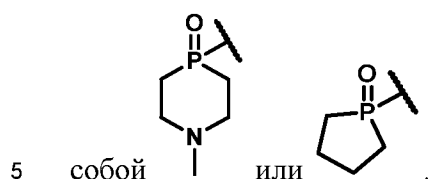
199. Соединение по любому из пп. 183-193, отличающееся тем, что R^a и R^b независимо представляют собой C_{3-6} циклоалкил.

25 **200.** Соединение по любому из пп. 183-193 или 199, отличающееся тем, что каждый R^a и R^b представляет собой циклопропил.

201. Соединение по любому из пп. 183-193, отличающееся тем, что

$P(=O)R^aR^b$ представляет собой , где L^Q представляет собой связь, CH_2 , O, S, NH или $N(C_{1-6}$ алкил).

202. Соединение по п. 201, отличающееся тем, что $P(=O)R^aR^b$ представляет



203. Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой -F.

204. Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой -OH.

10 **205.** Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой NR^cR^d .

206. Соединение по любому из пп. 183-202 или 205, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой $NH(C_{1-3}$ алкил).

15 **207.** Соединение по любому из пп. 183-202 или 205, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой NH_2 .

208. Соединение по любому из пп. 183-202 или 205, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой $N(C_{1-3}$ алкил)₂.

20 **209.** Соединение по любому из пп. 183-202 или 205, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой $NHC(=O)(C_{1-3}$ алкил), $NHC(=O)(C_{3-6}$ циклоалкил) или $NHS(O)_2(C_{1-3}$ алкил).

- 210.** Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(=O)(C_{1-6}$ алкила).
- 5 **211.** Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой C_{1-6} алкокси, необязательно замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов.
- 212.** Соединение по любому из пп. 183-202 или 211, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой $-OMe$, $-OCF_3$ или $-CHF_2$.
- 10 **213.** Соединение по любому из пп. 183-202, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой C_{1-3} алкил, необязательно замещенный 1-6 независимо выбранными атомами галогенов.
- 214.** Соединение по любому из пп. 183-202 или 213, отличающееся тем, что R^{QA} представляет собой метил, $-CF_3$ или CHF_2 .
- 15 **215.** Соединение по любому из пп. 183-214, отличающееся тем, что R^{QC} представляет собой H.
- 216.** Соединение по любому из пп. 183-214, отличающееся тем, что R^{QC} представляет собой $-F$.
- 217.** Соединение по п. 216, отличающееся тем, что R^{QC} находится в *мета*-
20 положении относительно $P(=O)R^aR^b$.
- 218.** Соединение по пп. 216 или 217, отличающееся тем, что R^{QC} находится в *орто*-положении относительно R^{QA} .
- 219.** Соединение по любому из пп. 183-218, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой соединение формулы (S,S,S) -(**II**)

его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 221.

224. Способ лечения сахарного диабета у пациента, включающий:

а) определение того, что пациент страдает от сахарного диабета 2 типа;
5 и

б) введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-220 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 221.

225. Способ по любому из пп. 222–224, отличающийся тем, что указанная
10 стадия определения того, что пациент страдает от сахарного диабета 2 типа, включает проведение исследования для определения уровня анализируемого вещества в образце, полученном у пациента, при этом анализируемое вещество выбрано из группы, состоящей из гемоглобина A1c (HbA1c), глюкозы в плазме натощак, глюкозы в плазме после приема пищи или любой их комбинации.

226. Способ по п. 225, отличающийся тем, что указанный уровень HbA1c
15 составляет примерно 6,5% или более.

227. Способ по любому из пп. 225-226, отличающийся тем, что указанный уровень глюкозы в плазме натощак составляет примерно 126 мг/дл или более.

228. Способ по любому из пп. 225-227, отличающийся тем, что указанный
20 уровень глюкозы в плазме после приема пищи составляет примерно 200 мг/дл или более.

229. Способ по любому из пп. 222-228, дополнительно включающий получение образца у пациента.

230. Способ по п. 229, отличающийся тем, что указанный образец
25 представляет собой образец физиологической жидкости.

231. Способ по любому из пп. 222-230, отличающийся тем, что возраст указанного пациента составляет от примерно 40 до примерно 70 лет, и он страдает от избыточного веса или ожирения.

232. Способ по любому из пп. 222-231, отличающийся тем, что индекс массы тела (ИМТ) указанного пациента составляет примерно 22 кг/м^2 или более.

233. Способ по любому из пп. 222-232, отличающийся тем, что ИМТ указанного пациента составляет примерно 30 кг/м^2 или более.

234. Способ по любому из пп. 222-233, отличающийся тем, что указанный способ лечения сахарного диабета 2 типа включает снижение уровня глюкозы в плазме натощак.

235. Способ по п. 234, отличающийся тем, что указанный уровень глюкозы в плазме натощак снижают примерно до 100 мг/дл или менее.

236. Способ по любому из пп. 222-235, отличающийся тем, что указанный способ лечения сахарного диабета 2 типа включает снижение уровня HbA1c.

237. Способ по п. 236, отличающийся тем, что указанный уровень HbA1c снижают примерно до $5,7\%$ или менее.

238. Способ по любому из пп. 222-237, отличающийся тем, что указанный способ лечения сахарного диабета 2 типа включает снижение уровня глюкагона.

239. Способ по любому из пп. 222-238, отличающийся тем, что указанный способ лечения сахарного диабета 2 типа включает повышение уровня инсулина.

240. Способ по любому из пп. 222-239, отличающийся тем, что указанный способ лечения сахарного диабета 2 типа включает снижение ИМТ.

241. Способ по п. 240, отличающийся тем, что ИМТ снижают примерно до 25 кг/м^2 или менее.

242. Способ по любому из пп. 222-241, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-190 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию по п. 191 вводят перорально.

243. Способ по любому из пп. 222-242, дополнительно включающий
5 проведение дополнительной терапии или введение дополнительного терапевтического агента пациенту.

244. Способ по п. 243, отличающийся тем, что указанный дополнительный способ терапии или терапевтический агент выбран из группы, состоящей из
10 противодиабетического агента, агента против ожирения, агониста рецептора ГПП-1, агента для лечения неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), электростимуляции желудка, мониторинга диеты, физической активности или любых их комбинаций.

245. Способ по п. 244, отличающийся тем, что указанный противодиабетический агент выбран из группы, состоящей из бигуанида, сульфонилмочевины, глитазара, тиазолидиндиона, ингибитора
15 дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4), меглитинида, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2), глитазона, агониста GRP40, глюкозозависимого инсулиноотропного пептида (ГИП), инсулина или аналога инсулина, ингибитора альфа-глюкозидазы, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 1 (SGLT1) или любых их комбинаций.

246. Способ по п. 245, отличающийся тем, что указанный бигуанид
20 представляет собой метформин.

247. Способ по п. 244, отличающийся тем, что указанный агент против ожирения выбран из группы, состоящей из агониста рецептора нейропептида Y 2 типа (NPYR2), антагониста NPYR1 или NPYR5, пропептида островковых клеток
25 человека (HIP, human proislet peptide), антагониста каннабиноидного рецептора типа 1 (CB1R), ингибитора липазы, агониста рецептора меланокортина 4, агониста фарнезоидного рецептора X (FXR), фентермина, зонисамида, ингибитора обратного захвата норэпинефрина/дофамина, аналога GDF-15, антагониста опиоидного

рецептора, агониста холецистокинина, серотонинергического агента, ингибитора метионинаминопептидазы 2 (MetAP2), диэтилпропиона, фендиметразина, бензфетамина, модулятора рецептора фактора роста фибробластов (FGFR), активатора АМФ-активированной протеинкиназы (AMPK) ингибитора натрий-
5 глюкозного котранспортера 1 (SGLT-1) или любых их комбинаций.

248. Способ по п. 244, отличающийся тем, что указанный агонист рецептора ГПП-1 выбран из группы, состоящей из лираглутида, эксенатида, дулаглутида, албиглутида, таспоглутида, ликсисенатида, семаглутида или любых их комбинаций.

10 **249.** Способ по п. 244, отличающийся тем, что указанный агент для лечения НАСГ выбран из группы, состоящей из агониста FXR, PF-05221304, синтетического конъюгата жирных кислот и желчных кислот, моноклонального антитела к гомологу 2 лизилоксидазы (LOXL2), ингибитора каспазы, ингибитора MAPK5, ингибитора галектина 3, агониста фактора роста фибробластов 21 (FGF21), аналога ниацина,
15 антагониста рецептора лейкотриена D4 (LTD4), ингибитора ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC), ингибитора кетогексокиназы (КНК), ингибитора транспортера желчных кислот подвздошной кишки (IBAT), ингибитора киназы 1, регулирующей апоптотический сигнал (ASK1), агониста рецептора, активируемого пероксисомными пролифераторами (PPAR), ингибитора диацилглицерил-
20 ацилтрансферазы (DGAT2) или любых их комбинаций.

250. Способ по любому из пп. 243-249, отличающийся тем, что указанное соединение по любому из пп. 1-220 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтическую композицию по п. 221, и указанный дополнительный терапевтический агент вводят в виде отдельных дозировок
25 последовательно в любом порядке.

251. Способ модуляции уровня инсулина у пациента, нуждающегося указанной модуляции, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-220 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 221.

252. Способ по п. 251, отличающийся тем, что указанная модуляция приводит к повышению уровня инсулина.

253. Способ модуляции уровня глюкозы у пациента, нуждающегося указанной модуляции, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-220 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 221.

254. Способ по п. 253, отличающийся тем, что указанная модуляция приводит к снижению уровня глюкозы.

255. Способ лечения заболевания, нарушения или состояния, связанного с ГПП-1, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-220 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции по п. 221.

256. Способ по п. 255, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета 1 типа, сахарного диабета 2 типа, юношеского сахарного диабета 2 типа, идиопатического сахарного диабета 1 типа (тип 1b), атипичного диабета молодых (YOAD), юношеского диабета взрослого типа (MODY), латентного аутоиммунного диабета у взрослых (LADA), ожирения, увеличения массы тела при применении других агентов, идиопатической внутричерепной гипертензии, синдрома Вольфрама, подагры, чрезмерной тяги к сахару, гипертриглицеридемии, дислипидемии, сахарного диабета, связанного с нарушением питания, гестационного диабета, заболевания почек, дисфункции адипоцитов, апноэ во сне, отложения висцерального жира, расстройств пищевого поведения, сердечно-сосудистого заболевания, застойной сердечной недостаточности, инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, заболевания периферических артерий, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, травматического повреждения мозга, заболевания периферических сосудов, дисфункции эндотелия, нарушения эластичности сосудов, рестеноза сосудов,

тромбоза, гипертензии, легочной гипертензии, рестеноза после ангиопластики, перемежающейся хромоты, гипергликемии, постпрандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперинсулинемии, нарушения метаболизма глюкозы, инсулинорезистентности, печеночной инсулинорезистентности, 5 злоупотребления алкоголем, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, синдрома Х, отказа от курения, предменструального синдрома, стенокардии, диабетической нефропатии, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, катаракты, гломерулосклероза, артрита, остеопороза, лечения 10 зависимости, кокаиновой зависимость, биполярного расстройства/большого депрессивного расстройства, нарушений кожи и соединительной ткани, изъязвления стоп, псориаза, первичной полидипсии, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), язвенного колита, воспалительного заболевания кишечника, колита, синдрома раздраженного 15 кишечника, болезни Крона, синдрома короткой кишки, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, нарушения когнитивной деятельности, шизофрении, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) или любой их комбинации.

257. Способ по п. 256, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние выбрано из группы, состоящей из сахарного диабета 20 2 типа, юношеского сахарного диабета 2 типа, ожирения, увеличения массы тела при применении других агентов, подагры, чрезмерной тяги к сахару, гипертриглицеридемии, дислипидемии, гестационного диабета, заболевания почек, дисфункции адипоцитов, апноэ во сне, отложения висцерального жира, нарушений пищевого поведения, сердечно-сосудистого заболевания, застойной сердечной 25 недостаточности, инфаркта миокарда, гипертрофии левого желудочка, заболевания периферических артерий, инсульта, геморрагического инсульта, ишемического инсульта, транзиторных ишемических атак, атеросклеротического сердечно-сосудистого заболевания, гипергликемии, постпрандиальной липемии, метаболического ацидоза, кетоза, гиперинсулинемии, нарушения метаболизма 30 глюкозы, инсулинорезистентности, печеночной инсулинорезистентности,

злоупотребления алкоголем, хронической почечной недостаточности, метаболического синдрома, синдрома Х, отказа от курения, предменструального синдрома, стенокардии, диабетической нефропатии, нарушения толерантности к глюкозе, диабетической нейропатии, диабетической ретинопатии, биполярного расстройства/большого депрессивного расстройства, нарушений кожи и соединительной ткани, изъязвления стоп, псориаза, первичной полидипсии, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), синдрома короткой кишки, болезни Паркинсона, синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), идиопатической внутричерепной гипертензии, синдрома Вольфрама или любой их комбинации.

258. Способ по п. 257, отличающийся тем, что указанное заболевание, нарушение или состояние включает, но не ограничивается указанными, сахарный диабет 2 типа, юношеский сахарный диабет 2 типа, ожирение, увеличение массы тела при применении других агентов, подагру, чрезмерную тягу к сахару, гипертриглицеридемию, дислипидемию, гестационный диабет, дисфункцию адипоцитов, отложение висцерального жира, инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий, инсульт, транзиторные ишемические атаки, гипергликемию, постпрандиальную липемию, метаболический ацидоз, кетоз, гиперинсулинемию, нарушение метаболизма глюкозы, инсулинорезистентность, печеночную инсулинорезистентность, хроническую почечную недостаточность, синдром Х, стенокардию, диабетическую нефропатию, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическую нейропатию, диабетическую ретинопатию, нарушения кожи и соединительной ткани, изъязвление стоп, идиопатическую внутричерепную гипертензию, синдром Вольфрама или любую их комбинацию.

25