

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292020** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(22) Дата подачи заявки
2017.12.14

(51) Int. Cl. **C07D 417/12** (2006.01)
C07D 277/44 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) АМИНОТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ c-Kit

(31) **62/434,845**

(32) **2016.12.15**

(33) **US**

(62) **201991198; 2017.12.14**

(71) Заявитель:
АРИАД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

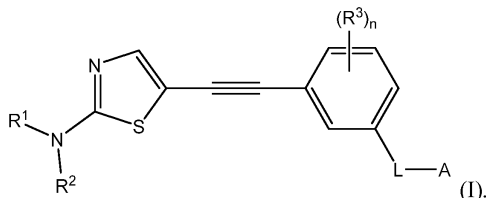
(72) Изобретатель:

**Бенсивенга Николас Э., Далгарно
Дэвид К., Гозгит Джозеф М., Хуан
Вэй-Шэн, Колманн Анна, Ли Фэн, Ци
Цзивэй, Шекспир Уильям К., Томас
Рэнни М., Ван Ихань, Чжу Сяотянь**
(US)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к ингибиторам c-Kit, применяемым в лечении видов рака и других заболеваний, опосредованных серин-треонинкиназой, характеризующимся формулой



где A, L, R¹, R², R³ и n описаны в данном документе.

202292020

A1

A1

202292020

АМИНОТИАЗОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ C-KIT

Перекрестная ссылка на родственные заявки

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/434845, поданной 15 декабря 2016 года, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение направлено на ингибиторы тирозин-протеинкиназы Kit (с-Kit), применяемые в лечении заболеваний или расстройств, ассоциированных с функцией с-Kit. В частности, настоящее изобретение касается соединений и композиций, ингибирующих с-Kit, способов лечения заболеваний или нарушений, ассоциированных с функцией с-Kit, и способов синтеза данных соединений.

Предпосылки изобретения

[0003] Было обнаружено, что ингибитор тирозинкиназы (TKI) иматиниб ингибирует KIT, и его введение в виде лечения трансформировало клиническое применение в лечении гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST) (Corless, C.L. *et al.*, *Nat. Rev. Cancer* 2011, 11: 865-78). Тем не менее, большинство пациентов, которых лечили с помощью иматиниба, в конечном итоге рецидивируют вследствие роста клонов со вторичными мутациями KIT, устойчивыми к лекарственному средству (Heinrich, M.C., *et al.*, *J. Clin. Oncol.* 2006, 24: 4764-74). Вторичные мутации, как правило, происходят в АТР-связывающем кармане, кодируемом экзонами 13 и 14, и петле активации (А-петля), кодируемом экзонами 17 и 18. Проблема лечения видов GIST, устойчивых к иматинибу, заключается в неоднородной гетерогенности, поскольку пациенты могут накапливать несколько разных вторичных мутаций в отдельных опухолевых поражениях или даже в разных участках одного и того же поражения (Wardelmann E., *et al.*, *Clin. Cancer Res.* 2006, 12: 1743-9).

[0004] Пациентов с GIST с опухолями, устойчивыми к иматинибу, подвергали лечению сунитинибом, который подавляет ингибирование мутантных KIT

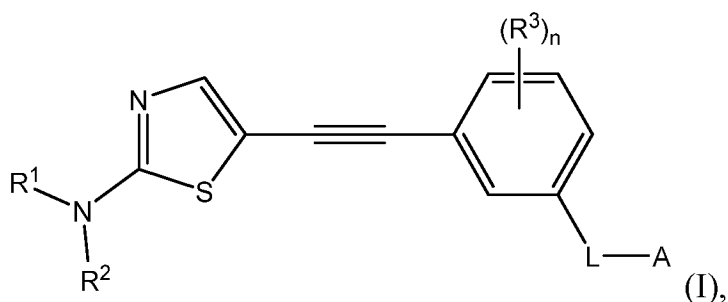
АТР-карманов (Heinrich, M.C., *et al.*, J Clin Oncol 2008; 26: 5352-9). Однако сунитиниб не является эффективным против мутантов А-петли, на которые приходится 50% мутаций устойчивости к иматинибу. Это может объяснить, почему частоты объективного ответа (ORR) являются низкими (7%), а средняя выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS) является короткой (6,2 месяца; Demetri, G.D., *et al.*, Lancet 2006; 368: 1329-38). Регорафениб недавно одобрили в качестве третьей линии терапии, но он также проявляет только умеренную активность с ЧОО, равной 4,5% и средним значением ВВПЗ 4,8 месяца (Demetri, G.D., *et al.*, Lancet 2013; 381: 295-302). Свойства регорафениба в отношении ингибирования КИТ еще не анализировались широко, но как клинические, так и первичные доклинические данные указывают на ограниченный спектр чувствительных мутантов КИТ (George, S., *et al.*, J. Clin. Oncol. 2012, 30: 2401-7; and Serrano-Garcia, C., *et al.*, ASCO Meeting Abstracts 2013; 31(15_suppl): 10510). Таким образом, необходимы дополнительные средства для преодоления мутаций устойчивости в КИТ, в частности, в виде А-петли.

[0005] Ингибиторы КИТ иматиниб, сунитиниб и регорафениб являются эффективными средствами для терапии GIST, хотя большинство пациентов проявляют устойчивость к этим препаратам вследствие соматического приобретения поликлональных вторичных мутантов КИТ. Отсутствие эффективности какого-либо единственного средства из полного набора потенциальных АТР-связывающих карманов и А-петли вторичных мутантов обеспечивает достижение продолжительного полного контроля заболевания на поздних стадиях у пациентов. Для удовлетворения данной нереализованной медицинской потребности в данном документе представлены соединения, которые нацелены на широкий спектр первичных и вторичных мутантов КИТ, в том числе внутри А-петли.

Краткое описание настоящего изобретения

[0006] В настоящем изобретении предусмотрены новые аминотиазольные соединения и фармацевтически приемлемые соли в качестве эффективных ингибиторов с-Kit.

[0007] Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I),



и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам,

где

L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$;

A представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, (C_6-C_{10}) арил или 5–10-членный гетероарил, где циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^4 ;

R^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-(CH_2)_qC(O)OH$ или $-C(O)N(R^7)_2$;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, CN , $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из

(C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из

(C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино,

$-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-OH$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами;

R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и

каждый из p, r и q независимо равен 0, 1 или 2; и

при условии, что если А представляет собой фенил и R₁ представляет собой Н, то R₂ не является –C(O)CH₃.

[0008] Второй аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0009] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0010] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу ингибирования с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0011] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0012] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или расстройства, ассоциированного с ингибированием с-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0013] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

[0014] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство, его стереоизомер или таутомер и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[0015] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, его стереоизомеру или таутомеру для применения в производстве лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0016] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству, его стереоизомеру или таутомеру для применения в производстве лекарственного препарата для предупреждения заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0017] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0018] Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера в предупреждении заболевания, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[0019] Настоящее изобретение дополнительно предусматривает способы лечения или предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включающего рак, метастазирование, воспаление и аутоиммунный патогенез, предусматривающие введение пациенту, страдающему от по меньшей мере одного из указанных заболеваний или нарушения, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера.

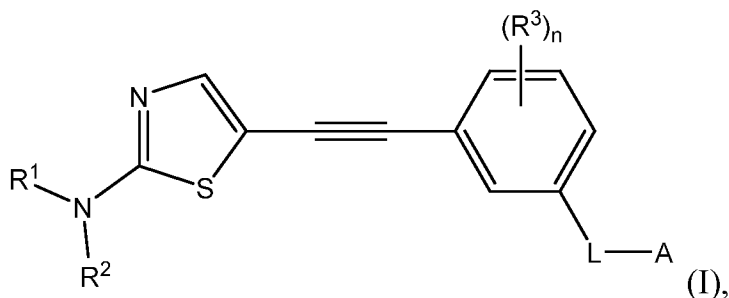
[0020] Настоящее изобретение предусматривает ингибиторы c-Kit, которые являются терапевтическими средствами в лечении заболеваний, таких как рак, метастазирование, воспаление и аутоиммунный патогенез.

[0021] Настоящее изобретение предусматривает средства с новыми механизмами действия в отношении ферментов c-Kit в лечении различных типов заболеваний, в том числе рака и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, мастоцитоза, воспалительных заболеваний, аллергических реакций, фиброзных нарушений, аутоиммунного патогенеза и метаболических расстройств. В конечном счете, настоящее изобретение предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с функцией c-Kit.

Подробное описание изобретения

[0022] Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны ингибировать активность c-Kit. Настоящее изобретение предусматривает способы лечения, предупреждения или облегчения заболевания или нарушения, в которых задействована c-Kit, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства, его стереоизомера или таутомера. Способы согласно настоящему изобретению можно применять в лечение множества c-Kit-зависимых заболеваний и нарушений путем ингибирования активности ферментов c-Kit. Ингибирование c-Kit обеспечивает новый подход в лечении, предупреждении или уменьшении интенсивности заболеваний, в том числе без ограничения рака и метастазов.

[0023] В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры, где A, L, R₁, R₂, R₃ и n описаны в данном документе выше.

[0024] Подробное описание настоящего изобретения изложено в прилагаемом описании ниже. Хотя при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения можно применять любые способы и материалы, сходные или эквивалентные описанным в данном документе, теперь будут описаны предпочтительные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают множественное число, если контекст явно не требует иного. Если не указано иное, все применяемые в данном документе технические и научные термины и фразы имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистом средней квалификации в данной области техники. Все патенты и публикации, цитируемые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте.

Определения

[0025] В настоящем изобретении формы единственного числа относятся к обозначению одного или более чем одного (*т.е.* по меньшей мере одного) грамматического объекта формы единственного числа. В качестве примера, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

[0026] Термин «и/или» используется в данном раскрытии для обозначения либо «и», либо «или», если не указано иное.

[0027] Термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический компонент (*например*, алкильная группа) может быть (но не требуется) связанной с другими заместителями (*например*, гетероатомами). Например, алкильная группа, которая является необязательно замещенной, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (*т.е.* чистый углеводород). В качестве альтернативы, одна и та же замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, в любой точке вдоль цепи она может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим заместителем,

описанным в данном документе. Таким образом, термин «необязательно замещенный» означает, что данный химический компонент характеризуется потенциалом содержать другие функциональные группы, но необязательно имеет какие-либо дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые в необязательной замене описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо, -ОН, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил, (C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)(C₁-C₆)алкил, -OC(O)O(C₁-C₆)алкил, -NH₂, -NH((C₁-C₆)алкил), -N((C₁-C₆)алкил)₂, -NHC(O)(C₁-C₆)алкил, -C(O)NH(C₁-C₆)алкил, -S(O)₂(C₁-C₆)алкил, -S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. «Необязательно замещенный», используемый в данном документе, также относится к замещенному или незамещенному, значение которого описано ниже.

[0028] Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что указанная группа или компонент несет один или более подходящих заместителей, где заместители могут присоединяться к указанной группе или компоненту в одном или более положениях. Например, арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединяется к одному атому арила с помощью связи или посредством слияния с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

[0029] Если конкретно не указано иное, то термин «арил» относится к циклическим ароматическим углеводородным группам, которые имеют 1–3 ароматических кольца, в том числе моноциклическим или бициклическим группам, таким как фенил, бифенил или нафтил. При наличии двух ароматических колец (бициклический и т. д.), ароматические кольца арильной группы могут быть соединенными в одной точке (*например*, бифенил) или слитыми (*например*, нафтил). Арильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями, *например*, от 1 до 5 заместителями в любой точке прикрепления. Иллюстративные заместители включают без ограничения -H, -галоген, -O-(C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкил, -O-(C₂-C₆)алкенил, -O-(C₂-C₆)алкинил,

(C₂-C₆)алкенил, (C₂-C₆)алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(C₁-C₆)алкил, -С(О)(C₁-C₆)алкил,

-ОС(О)О(C₁-C₆)алкил, NH₂, NH((C₁-C₆)алкил), N((C₁-C₆)алкил)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆)алкил,

-S(O)NH(C₁-C₆)алкил и S(O)N((C₁-C₆)алкил)₂. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Кроме того, в случае содержания двух слитых колец арильные группы в настоящем документе могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, слитое с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы этих арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталенил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

[0030] Если конкретно не указано иное, то «гетероарил» означает моновалентный моноциклический ароматический радикал с 5–24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или более гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом оставшиеся атомы в кольце представляют собой С. Как определено в данном документе, гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, где гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно замещен независимо одним или более заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиюфен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено[3,2-*b*]тиофен, триазолил, триазинил, имидазо[1,2-*b*]пиразолил, фуро[2,3-*c*]пиридинил, имидазо[1,2-*a*]пиридинил, индазолил, пирроло[2,3-*c*]пиридинил, пирроло[3,2-*c*]пиридинил, пиразоло[3,4-*c*]пиридинил, тиено[3,2-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*c*]пиридинил, тиено[2,3-*b*]пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиюфенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тioxроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бензо[де]изохинолинил, пиридо[4,3-*b*][1,6]нафтиридинил, тиено[2,3-*b*]пиразинил, хиназолинил, тетразоло[1,5-*a*]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, изоиндолил, пирроло[2,3-*b*]пиридинил, пирроло[3,4-*b*]пиридинил, пирроло[3,2-

b]пиридинил, имидазо[5,4-b]пиридинил, пирроло[1,2-a]пиримидинил, тетрагидропирроло[1,2-a]пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1λ²-пирроло[2,1-b]пиримидин, дибензо[b,d]тиофен, пиридин-2-он, фуоро[3,2-c]пиридинил, фуоро[2,3-c]пиридинил, 1H-пиридо[3,4-b][1,4]тиазинил, бензооксазолил, бензоизоксазолил, фуоро[2,3-b]пиридинил, бензотиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуоро[3,2-b]пиридин, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, бензо[1,2,3]триазолил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазинил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[c][1,2,5]оксадиазол, 1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2H-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3H-индолил и их производные. Кроме того, в случае содержания двух слитых колец арильные группы в настоящем документе могут иметь ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, слитое с полностью насыщенным кольцом. Иллюстративные кольцевые системы таких гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

[0031] Галоген или «гало» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

[0032] Алкил относится к прямой или разветвленной цепи насыщенного углеводорода, содержащего 1–12 атомов углерода. Примеры (C₁–C₆)алкильных групп включают без ограничения, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

[0033] «Алкокси» относится к прямой или разветвленной цепи насыщенного углеводорода, содержащего 1–12 атомов углерода, содержащего концевой «О» в цепи, *т. е.* -О(алкилу). Примеры алкоксильных групп включают без ограничения метокси, этокси, пропокси, бутокси, трет-бутокси или пенокси группы.

[0034] «Алкенил» относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2–12 атомов углерода. «Алкенильная» группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь алкенильной группы может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-

бутенил, изо-бутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной. Алкенил, как определено в данном документе, может быть прямым или разветвленным.

[0035] «Алкинил» относится к прямой или разветвленной цепи ненасыщенного углеводорода, содержащего 2–12 атомов углерода. «Алкинильная» группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изо-бутинил, пентинил или гексинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[0036] «Циклоалкил» означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3–18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептан, циклооктан, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

[0037] «Гетероциклические» или «гетероциклоалкильные» моноциклические кольца содержат углерод и гетероатомы, полученные из кислорода, азота или серы, и в них нет делокализованных электронов (ароматичности), совместно используемых кольцевыми атомами углерода или гетероатомами. Гетероциклоалкильная структура кольца может быть замещена одним или более заместителями. Заместители сами по себе могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил-S-оксид, тиоморфолинил-S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил и гомотропанил.

[0038] Термин «гидроксиалкил» означает алкильную группу, определенную выше, где алкильная группа замещена одной или более группами -ОН. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- и CH₃-CH(OH)-.

[0039] Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, определенной в данном документе, которая замещена одним или

более галогеном. Примеры галогеналкильных включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторметокси, трихлорметил и т. д.

[0040] Термин «галогеналкокси», используемый в данном документе, относится к алкоксильной группе, определенной в данном документе, которая замещена один или более атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтокси, трихлорметокси и т. д.

[0041] Термин «амин», используемый в данном документе, относится к первичному ($R-NH_2$, $R \neq H$), вторичному (R_2-NH , $R_2 \neq H$) и третичному (R_3-N , $R \neq H$) амину. Замещенный амин предназначен для обозначения амина, где по меньшей мере один из атомов водорода был заменен заместителем.

[0042] Используемый в данном документе термин «амино» означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота. Конкретно, NH_2 , $-NH(\text{алкил})$ или алкиламино, $-N(\text{алкил})_2$ или диалкиламино, амид-, карбамиамид-, мочевины и сульфамидные заместители включены в термин «амино».

[0043] Термин «алкиламино», применяемый в данном документе, относится аминной или NH_2 -группе, где один из атомов водорода был заменен с помощью алкильной группы, определенной в данном документе выше, *т. е.*, $-NH(\text{алкила})$. Примеры алкиламинных групп включают без ограничения метиламино (*т. е.*, $-NH(CH_3)$), этиламино, пропиламино, изопропиламино, *n*-бутиламино, втор-бутиламино, трет-бутиламино и т. д.

[0044] Термин «диалкиламино», применяемый в данном документе, относится к аминной или NH_2 -группе где оба атома водорода были заменены алкильными группами, определенными в данном документе выше, *т. е.*, $-N(\text{алкилу})_2$. Алкильные группы на аминогруппах могут представлять собой одинаковые или разные алкильные группы. Пример алкиламинных групп включают без ограничения диметиламино (*т. е.*, $-N(CH_3)_2$), диэтиламино, дипропиламино, диизопропиламино, ди-*n*-бутиламино, ди-втор-бутиламино, ди-трет-бутиламино, метил(этил)амино, метил(бутиламино) и т. д.

[0045] Термин «оксо», используемый в данном документе, относится к группе « $=O$ ».

[0046] Термин «сольват» относится к комплексу с переменной стехиометрией, образованному растворенным веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения могут не препятствовать биологической активности растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают без ограничения воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, где вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие переменные количества воды.

[0047] Термин «изомер» относится к соединениям, которые имеют одинаковый состав и молекулярную массу, но отличаются физическими и/или химическими свойствами. Структурное отличие может заключаться в структуре (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут иметь один или более асимметрический атом углерода и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и отдельных энантиомеров или диастереомеров.

[0048] Настоящее раскрытие также включает фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Иллюстративные «фармацевтически приемлемые соли» включают, *например*, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, например, ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальция, кальция эдетат, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавурилат, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эсилат, фумерат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанитат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, аммониевую соль N-метилклюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, паратолуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтиодид и валератные соли.

[0049] «Пациент» или «субъект» представляет собой млекопитающее, *например*, человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, например, обезьяну, шимпанзе, бабуина или макаку-резус.

[0050] «Эффективное количество» при использовании применительно к соединению представляет собой количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, описанного в данном документе.

[0051] Термин «носитель», используемый в настоящем изобретении, охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, например, жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или материал для инкапсулирования, используемый в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела к другому органу или части тела субъекта.

[0052] Используемое в данном документе «лечение» или «лечить» описывает обращение и уход за пациентом с целью способствованию регрессии, подавления или противодействия заболеванию, состоянию или нарушению, и включает введение соединения согласно настоящему изобретению (*т. е.*, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, его метаболита, полиморфа или сольвата) для того, чтобы способствовать регрессии заболевания, состояния или нарушения, устранения заболевания, состояния или нарушения или подавления процесса заболевание, состояния или нарушения.

[0053] Соединение согласно настоящему изобретению (*например*, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, его метаболит, полиморф или сольват) также можно применять для предупреждения заболевания, состояния или нарушения, или одного или более симптомов такого заболевания, состояния или нарушения. Как используется в данном документе, «предупреждение» или «предупреждать» описывает уменьшение или устранение появления симптомов или осложнений заболевания, состояния или нарушения.

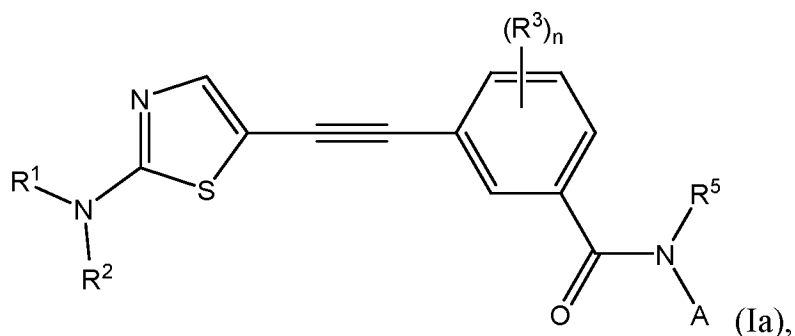
[0054] Термин «нарушение» используется в настоящем изобретении для обозначения, и он используется взаимозаменяемо с терминами состояние или заболевание, если не указано иное.

[0055] Термин «вводить», «осуществление введения» или «введение», используемые в настоящем изобретении, обозначает либо непосредственно осуществление введения раскрытого соединения, или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо осуществление введения производного пролекарства или аналога соединения, или фармацевтически приемлемой соли соединения, или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в теле субъекта.

[0056] Термин «пролекарство», используемый в данном раскрытии, означает соединение, которое преобразовано *in vivo* посредством метаболических средств (*например*, посредством гидролиза) в раскрытое соединения.

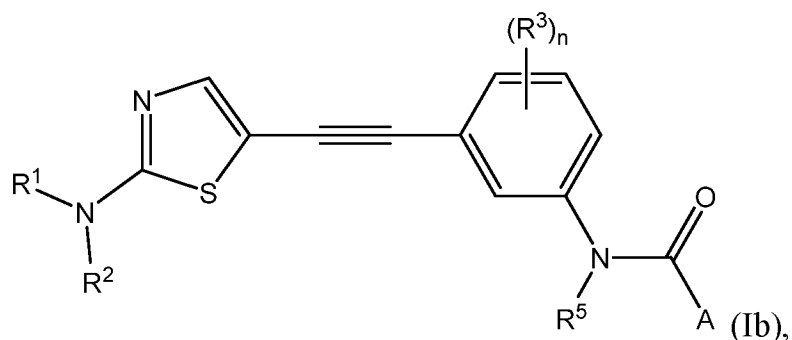
[0057] Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным к ингибированию c-Kit, которые применяются для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модуляцией фермента c-Kit. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, которые применяют для ингибирования c-Kit.

[0058] В одном варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia),



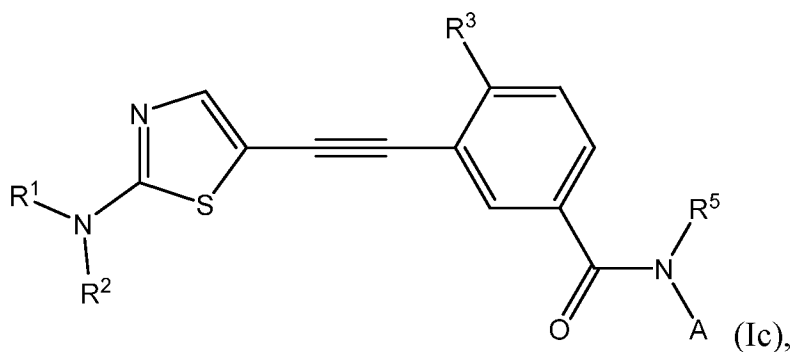
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0059] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib),



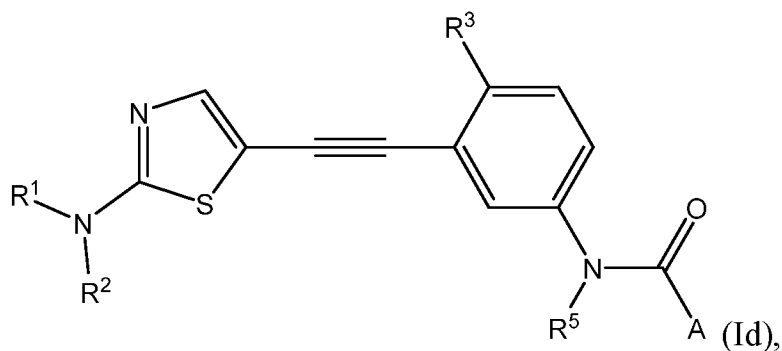
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0060] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ic),



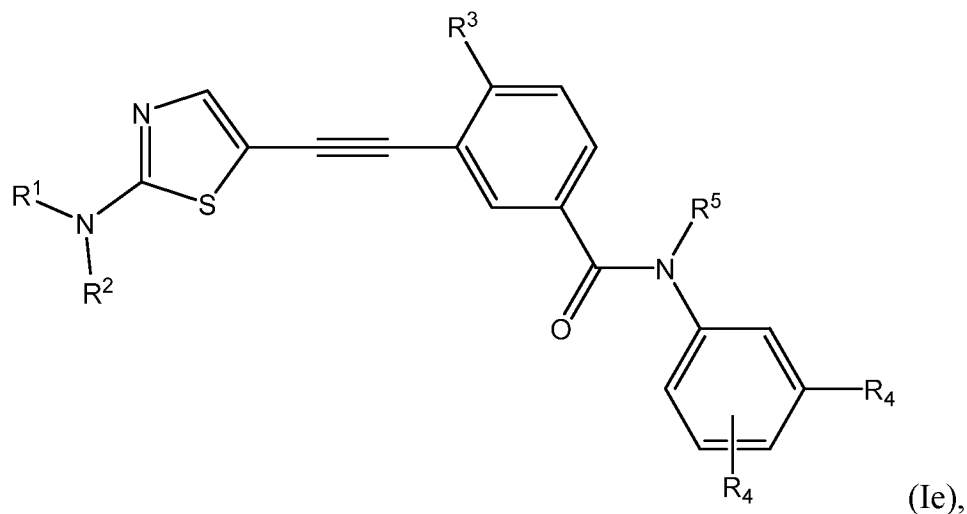
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0061] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Id),



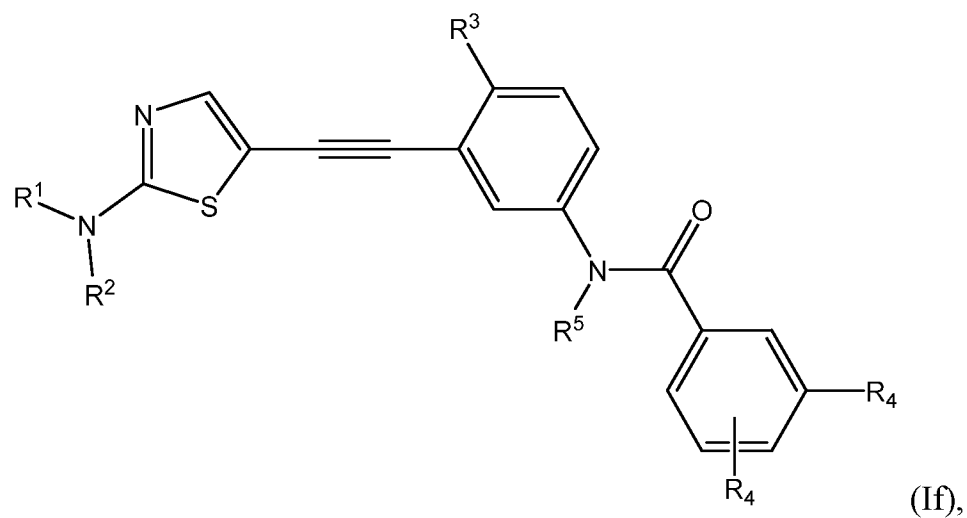
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0062] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ie),



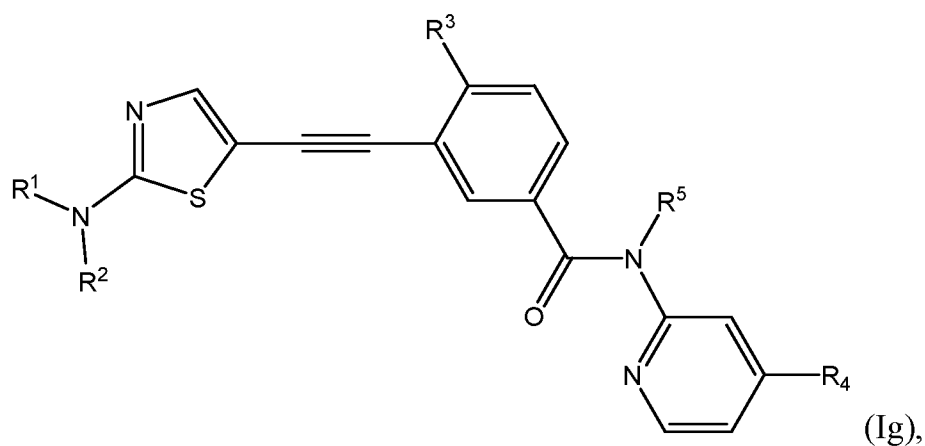
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0063] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (If),



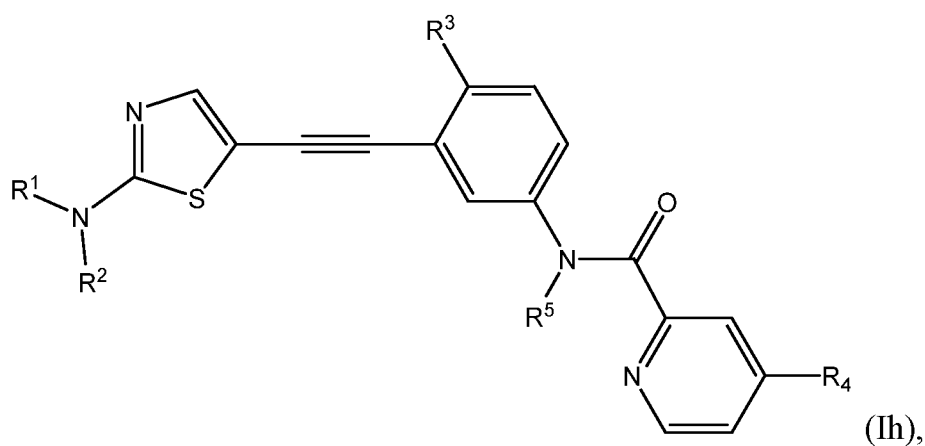
и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0064] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ig),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0065] В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ih),



и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

[0066] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул А представляет собой (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления А представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В еще одном варианте осуществления А представляет собой 6-членный арил. В другом варианте осуществления А представляет собой 6-членный гетероарил. В еще одном варианте осуществления А представляет собой фенил. В дополнительном варианте осуществления А представляет собой пиридирил.

[0067] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$. В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$.

[0068] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$. В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NHC}(\text{O})-$.

[0069] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H, $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H или $-(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{OH}$. В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой H или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2$. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил. В еще одном варианте осуществления R^1 представляет собой H.

[0070] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$. В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил. В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}_8$. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$. В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$. В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})$ -*трет*-бутил.

[0071] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S. В другом варианте осуществления R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил или (C_3-C_7) циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^9 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В еще одном варианте осуществления R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^9 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В другом варианте осуществления R^9 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R^9 представляет собой метил.

[0072] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} . В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} . В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_3-C_7) циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} . В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой H или (C_1-C_6) алкил, где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} . В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил,

необязательно замещенный одним или более R^{11} . В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан, где метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан необязательно замещены одним или более R^{11} . В еще одном варианте осуществления R^{10} представляет собой H. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой метил, этил, н-пропил или н-бутил, где метил, этил, н-пропил или н-бутил необязательно замещен одним или более R^{11} .

[0073] В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой циклопропил или циклогексил, где циклопропил или циклогексил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН.

[0074] В одном варианте осуществления R^{10} представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой азетидинил или пиперидинил, где азетидинил или пиперидинил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН.

[0075] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-

(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами. В другом варианте осуществления R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами. В еще одном варианте осуществления R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинил, морфолинил, пиперидинил или пиперазинил, необязательно замещенный одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами.

[0076] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН. В некоторых вариантах осуществления R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН. В еще одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкиламино или (C₁-C₆)диалкиламино. В другом варианте осуществления R¹¹ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, 4–7-

членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH. В еще одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой OH. В другом варианте осуществления R¹¹ представляет собой -OCH₃. В еще одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂ или -N(CH₂CH₃)₂. В еще одном варианте осуществления R¹¹ представляет собой пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил или пиридинил, где пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил или морфолинил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH.

[0077] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R³ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген или OH. В другом варианте осуществления R³ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, галоген или OH. В еще одном варианте осуществления R³ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил или галоген. В другом варианте осуществления R³ в каждом случае независимо представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В еще одном варианте осуществления R³ в каждом случае независимо представляет собой фтор, хлор, бром или йод. В другом варианте осуществления R³ в каждом случае независимо представляет собой метил или фтор. В другом варианте осуществления R³ представляет собой метил. В другом варианте осуществления R³ представляет собой фтор.

[0078] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R⁴ в каждом случае независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -OH, CN, -(C(R⁶)₂)_p-гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или -(C(R⁶)₂)_p-гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более

заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино. В другом варианте осуществления R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино. В другом варианте осуществления R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-OH$, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой $-CF_3$. В еще одном варианте осуществления R^4 представляет собой $-OCF_3$. В другом варианте осуществления R^4 представляет собой $-OCH_3$. В еще одном варианте осуществления R^4 представляет собой $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит пирролидинил или пиперазинил, где пирролидинил или пиперазинил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила.

[0079] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, или (C_1-C_6) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В еще одном варианте осуществления R^5 представляет собой H или (C_1-C_6) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В другом варианте осуществления R^5 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил. В еще одном варианте осуществления R^5 представляет собой H.

[0080] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^6 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^6 представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^6 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В другом варианте осуществления R^6 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R^6 представляет собой метил.

[0081] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^7 представляет собой H или (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой H, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В другом варианте осуществления R^7 представляет собой H. В еще одном варианте осуществления R^7 представляет собой метил.

[0082] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_3) алкокси. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексан, 2-метилпентан, 3-метилпентан, 2,2-диметилбутан или 2,3-диметилбутан. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой метил или трет-бутил. В еще одном варианте осуществления R^8 представляет собой (C_1-C_3) алкокси. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой метокси.

[0083] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул каждый из p, r, и q независимо равен 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления p равен 0 или 1. В еще одном варианте осуществления p равен 0. В еще одном варианте осуществления p равен 1. В другом варианте осуществления r равен 0 или 1. В еще

одном варианте осуществления p равен 0. В другом варианте осуществления p равен 1. В другом варианте осуществления q равен 0 или 1. В еще одном варианте осуществления q равен 0. В другом варианте осуществления q равен 1.

[0084] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-C(O)NR^5-$.

[0085] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-NR^5C(O)-$.

[0086] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^3 представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген.

[0087] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1, и R^3 представляет собой метил или F.

[0088] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1, и R^3 представляет собой метил.

[0089] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

[0090] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

[0091] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 .

[0092] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул A представляет собой фенил или пиридинил, замещенный одним или более R^4 .

[0093] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^5 представляет собой H.

[0094] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 0.

[0095] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1.

[0096] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1, и R^3 находится в орто-положении относительно алкина.

[0097] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, $-C(O)N(CH_3)_2$ or $-CH_2CH_2C(O)OH$.

[0098] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H.

[0099] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул один R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил, и другой R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[00100] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[00101] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой $-OCH_3$, CN или $-(CH_2)$ -пирролил.

[00102] В другом варианте осуществления R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00103] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил.

[00104] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R_{11} .

[00105] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси.

[00106] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) алкокси представляет собой $-OCH_3$.

[00107] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил.

[00108] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R_{11} .

[00109] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил.

[00110] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^4 представляет собой CF_3 .

[00111] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1, и R^3 представляет собой метил.

[00112] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил.

[00113] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) алкил выбран из метила, этила, *n*-пропила, изопропила, *n*-бутила, втор-бутила, изобутила, трет-бутила, *n*-пентила, изопентила, трет-пентила, неопентила, втор-пентила, 3-пентила, *n*-гексана, 2-метилпентана, 3-метилпентана, 2,2-диметилбутана и 2,3-диметилбутана.

[00114] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) алкил представляет собой этил.

[00115] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) алкил представляет собой метил.

[00116] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)R^8$.

[00117] В другом варианте осуществления R^8 представляет собой (C_1-C_3) алкокси.

[00118] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_3) алкокси представляет собой ONH_3 .

[00119] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00120] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R^{11} .

[00121] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой (C_1-C_6) диалкиламино.

[00122] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) диалкиламино представляет собой $-N(CH_3)_2$ или $-N(CH_2CH_3)_2$.

[00123] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкиламино.

[00124] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_1-C_6) алкиламино представляет собой $-N(H)CH_3$.

[00125] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой $-NH_2$.

[00126] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, необязательно замещенный (C_1-C_6) алкилом или OH.

[00127] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S.

[00128] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^{11} представляет собой -OH.

[00129] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, необязательно замещенный -OH или $-NH_2$.

[00130] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (C_3-C_7) циклоалкил представляет собой циклопропил или циклогексил, необязательно замещенный -OH или $-NH_2$.

[00131] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкил,

содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, необязательно замещенный метилом.

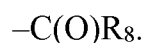
[00132] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, необязательно замещенный метилом.

[00133] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, OH или 6-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного (C_1-C_6) алкилом.

[00134] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул (R^1 представляет собой $-C(O)N(R^7)_2$, и R^2 представляет собой



[00135] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой $-(CH_2)_qC(O)OH$, и R^2 представляет собой



[00136] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^8 представляет собой (C_2-C_3) алкенил.

[00137] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 1, и R^3 представляет собой F.

[00138] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00139] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул n равен 0, R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

[00140] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул если А представляет собой фенил и R^1 представляет собой Н, то R^2 не является $-C(O)CH_3$.

[00141] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул А представляет собой фенил и R^1 представляет собой Н, R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$, и R^8 представляет собой (C_2-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

[00142] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$, А представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, (C_6-C_{10}) арил или 5–10-членный гетероарил, где циклоалкил, арил или гетероарил необязательно замещен одним или более R^4 , R^1 представляет собой Н, (C_1-C_6) алкил, $-(CH_2)_qC(O)OH$ или $-C(O)N(R^7)_2$, R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$, каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или ОН, каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, CN , $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, и (C_1-C_6) диалкиламино, R^5 представляет собой Н, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил, каждый R^6 независимо представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, каждый R^7 независимо представляет собой Н или (C_1-C_6) алкил, R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R^9 представляет собой Н, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R^{10} представляет собой Н, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-

членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -OH и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и каждый из p, r и q независимо равен 0, 1 или 2; и при условии, что если A представляет собой фенил и R¹ представляет собой H, то R² не является -C(O)CH₃.

[00143] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой -C(O)NR⁵-, A представляет собой (C₆-C₁₀)арил, где арил необязательно замещен одним или более R⁴, R¹ представляет собой H, R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, -C(O)R₈ или -C(O)NR⁹R¹⁰, R³ представляет собой (C₁-C₆)алкил, R⁴ представляет собой (C₁-C₆)галогеналкил, R⁵ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R⁹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил

необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН; и n равен 1.

[00144] В некоторых вариантах осуществления приведенных выше формул L представляет собой -C(O)NR⁵-, А представляет собой 5–10-членный гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним или более R⁴, R¹ представляет собой H, R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, -C(O)R₈ или -C(O)NR⁹R¹⁰, R³ представляет собой (C₁-C₆)алкил, R⁴ представляет собой (C₁-C₆)галогеналкил, R⁵ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил или (C₁-C₆)галогеналкил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R⁹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное

гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН; и n равен 1.

[00145] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, -C(O)R₈ или -C(O)NR⁹R¹⁰, R³ представляет собой метил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R⁹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -ОН и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного

одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН; и n равен 1.

[00146] В другом варианте осуществления L представляет собой –C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой –CF₃, R¹ представляет собой H, R² представляет собой –C(O)R₈, R³ представляет собой метил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и n равен 1.

[00147] В другом варианте осуществления L представляет собой –C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой –CF₃, R¹ представляет собой H, R² представляет собой –C(O)R₈, R³ представляет собой метил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или (C₁-C₃)алкокси и n равен 1. В другом варианте осуществления R⁸ представляет собой метокси. В другом варианте осуществления R⁸ представляет собой метил. В другом варианте осуществления R⁸ представляет собой *трет*-бутил. В другом варианте осуществления R⁸ представляет собой циклопропил.

[00148] В другом варианте осуществления L представляет собой –C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой –CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой –C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, или (C₃-C₇)циклоалкил, где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен

одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00149] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H, метил, этил, пропил, н-бутил, изобутил или циклопропил, где метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6- членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой H. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой циклопропил.

[00150] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил, где метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6- членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00151] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹

представляет собой H, и R^{10} представляет собой метил, где метил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой метил. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой метил, где метил замещен R^{11} , где R^{11} представляет собой N-метилпиперидинил. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой метил, где метил замещен R^{11} , где R^{11} представляет собой пиридинил.

[00152] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой этил, где этил замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-NH_2$, (C_1-C_6) диалкиламино или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой этил, где этил замещен R^{11} , где R^{11} представляет собой метокси. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой этил, где этил замещен R^{11} , где R^{11} представляет собой диметиламино. В другом варианте осуществления R^{10} представляет собой этил, где этил замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой $-NH_2$ и n равен 1.

[00153] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой этил, где этил замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из

(C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой этил, где этил замещен R¹¹, и где R¹¹ представляет собой морфолинил. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой этил, где этил замещен R¹¹, и где R¹¹ представляет собой пирролидинил. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой этил, где этил замещен R¹¹, и где R¹¹ представляет собой N-метилпиперазинил. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой этил, где этил замещен R¹¹, и где R¹¹ представляет собой 3-гидрокси-пирролидинил.

[00154] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H, метил, этил, пропил, н-бутил, изобутил или циклопропил, где метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой -OH или -NH₂ и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой изобутил, где изобутил замещен R¹¹, где R¹¹ представляет собой -OH. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой н-бутил, где н-бутил замещен R¹¹, где R¹¹ представляет собой -NH₂. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой н-пропил, где н-пропил замещен R¹¹, где R¹¹ представляет собой -NH₂.

[00155] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3

гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00156] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил, где метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6- членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00157] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой метил, этил или изобутил, где метил, этил или изобутил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой метил, где метил замещен R¹¹, где R¹¹ представляет собой 2-метилпирролидинил. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой изобутил, где изобутил замещен R¹¹, где R¹¹ представляет собой -OH. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой метил. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой этил.

[00158] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой этил, где этил замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1.

[00159] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой этил, где этил замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой метокси. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой диметиламино. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой $-OH$. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой $-NHCH_3$. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой N-метилпиперазинил. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой пирролидинил.

[00160] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S,

где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -ОН, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и ОН; и n равен 1.

[00161] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, где циклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и n равен 1.

[00162] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой циклогексил, где циклогексил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -ОН, и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой циклогексил, где циклогексил замещен -ОН. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой циклогексил, где циклогексил замещен -NH₂.

[00163] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил,

содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и n равен 1.

[00164] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой пиперидинил, где пиперидинил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой пиперидинил, где пиперидинил замещен метилом. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой азетидинил, где азетидинил замещен метилом.

[00165] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, R³ представляет собой метил, R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -OH и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, и n равен 1. В другом варианте осуществления R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидиновое кольцо, где азетидиновое кольцо замещено метилом. В другом варианте осуществления R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, где пирролидиновое кольцо замещено диметиламином.

[00166] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно

замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, R^3 представляет собой метил, R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ алкиламино, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ диалкиламино, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{OH}$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N , O и S , и необязательно замещенного одним или более $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилами, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, где пиперазиновое кольцо замещено метилом. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, где пиперазиновое кольцо замещено гидроксиэтилом. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперазиновое кольцо, где пиперазиновое кольцо замещено $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$.

[00167] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5$ -, где R^5 представляет собой H , A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, R^3 представляет собой метил, R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ алкиламино, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6)$ диалкиламино, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила, $-\text{OH}$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N , O и S , и необязательно замещенного одним или более $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкилами, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо, где пиперидиновое кольцо замещено метилом. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо, где пиперидиновое кольцо замещено N -метилпиперазином.

[00168] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, R^3 представляет собой метил, R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-OH$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо. В другом варианте осуществления R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют морфолиновое кольцо, где морфолиновое кольцо замещено $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, где q равен 1, и $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино представляет собой $-CH_2N(CH_3)_2$.

[00169] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$, R^3 представляет собой фтор, R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} , или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более

заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиламино}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)диалкиламино}$, $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-\text{OH}$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00170] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{C(O)NR}^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-\text{CF}_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой фтор, R² представляет собой $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00171] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{C(O)NR}^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-\text{CF}_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой фтор, R² представляет собой $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой H. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой метил.

[00172] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{C(O)NR}^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-\text{CF}_3$, R¹ представляет собой H, R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, $-\text{C(O)R}_8$ или $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, R⁸

представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R⁹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, -(CH₂)_q-NH₂, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)алкиламино, -(CH₂)_q-(C₁-C₆)диалкиламино, -C(O)(C₁-C₆)алкила, -OH и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 0.

[00173] В другом варианте осуществления L представляет собой -C(O)NR⁵-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H или (C₁-C₆)алкил, где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил

необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 0.

[00174] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой (C₁-C₆)алкил, и n равен 0. В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-CF_3$, R¹ представляет собой H, R² представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой метил, и n равен 0.

[00175] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси, галоген, -OH, CN, $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино и (C₁-C₆)диалкиламино, R¹ представляет собой H, R² представляет собой (C₁-C₆)алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$, R³ представляет собой метил, R⁸ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, (C₂-C₆)алкенил, (C₁-C₃)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₁-C₆)галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R⁹ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и где (C₁-C₆)алкил необязательно

замещен одним или более R^{11} , или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-OH$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами, R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH ; и n равен 1.

[00176] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, CN , $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой $-C(O)R_8$, R^3 представляет собой метил, R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и n равен 1.

[00177] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 выбран из $-CF_3$ и $-CH_2-N$ -метилпиперазина, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой $-C(O)R_8$, R^3

представляет собой метил, R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или (C_1-C_3) алкокси, и n равен 1.

[00178] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H , A представляет собой, фенил необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 выбран из $-CF_3$ и $-CH_2-N$ -метилпиперазина, R^1 представляет собой H , R^2 представляет собой $-C(O)R_8$, R^3 представляет собой метил, R^8 представляет собой (C_3-C_7) циклоалкил, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^8 представляет собой циклопропил.

[00179] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H , A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, CN , $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N , O и S , или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N , O и S , и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино, R^1 представляет собой H , R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N , O или S , R^{10} представляет собой H , (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N , O или S , где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N , O или S , или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N , O или S , где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH ; и n равен 1.

[00180] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1.

[00181] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 выбран из $-CF_3$, CN, метокси, и $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкила, где p равен 1, и $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил представляет собой CH_2 -пирролидинил, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH; и n равен 1.

[00182] В другом варианте осуществления L представляет собой $-C(O)NR^5-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 выбран из $-CF_3$, CN, метокси и $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкила, где p равен 1, и $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил представляет собой CH_2 -пирролидинил, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой этил, где этил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой метокси, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^4 выбран из $-CF_3$ и $-CH_2$ -пирролидинила. В другом варианте осуществления R^4 выбран из $-CF_3$ и метокси. В другом варианте осуществления R^4 выбран из $-CF_3$ и $-CN$.

[00183] В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой, фенил необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-OCF_3$, R^1 представляет собой H, R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$, где R^9 представляет собой метил, и R^{10} представляет собой метил, и n равен 1.

[00184] В другом варианте осуществления L представляет собой $-NR^5C(O)-$, где R^5 представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-CF_3$, R^1 представляет собой H, R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$, R^3 представляет собой метил, R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} , или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более

заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)гидроксиалкила, $-(\text{CH}_2)_q\text{-NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)алкиламино}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{)диалкиламино}$, $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6\text{)алкила}$, $-\text{OH}$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C₁-C₆)алкилами, R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00185] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C(O)-}$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-\text{CF}_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой H, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)галогеналкил, (C₃-C₇)циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, $-\text{NH}_2$, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и $-\text{OH}$, и где (C₁-C₆)алкил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой H.

[00186] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C(O)-}$, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой $-\text{CF}_3$, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой $-\text{C(O)NR}^9\text{R}^{10}$, где R⁹ представляет собой метил, и R¹⁰ представляет собой 4–7-членный гетероциклоалкил,

содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино и -OH, и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹⁰ представляет собой N-метилпиперидинил.

[00187] В другом варианте осуществления L представляет собой -NR⁵C(O)-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой H, метил, этил, пропил, н-бутил, изобутил или циклопропил, где метил, этил, пропил, н-бутил или изобутил необязательно замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6- членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1.

[00188] В другом варианте осуществления L представляет собой -NR⁵C(O)-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R⁴, где R⁴ представляет собой -CF₃, R¹ представляет собой H, R³ представляет собой метил, R² представляет собой -C(O)NR⁹R¹⁰, где R⁹ представляет собой H, и R¹⁰ представляет собой этил, где этил замещен одним или более R¹¹, где R¹¹ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, -OH, -NH₂, (C₁-C₆)алкиламино, (C₁-C₆)диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и OH; и n равен 1. В другом варианте осуществления R¹¹ представляет собой метокси. В другом варианте осуществления R¹¹ представляет собой N-пиперазинил. В другом варианте осуществления R¹¹ представляет собой -OH.

[00189] В другом варианте осуществления L представляет собой -NR⁵C(O)-, где R⁵ представляет собой H, A представляет собой пиридинил, замещенный одним

или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^3 представляет собой метил, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 представляет собой H , и R^{10} представляет собой этил, где этил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ диалкиламино, и n равен 1. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой диметиламино. В другом варианте осуществления R^{11} представляет собой диэтиламино.

[00190] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, где R^5 представляет собой H , A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^3 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси, галоген или OH , R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 представляет собой H , и R^{10} представляет собой этил, где этил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой метокси, и n равен 0 или 1.

[00191] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, где R^5 представляет собой H , A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^3 представляет собой фтор, R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 представляет собой H , и R^{10} представляет собой этил, где этил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой метокси, и n равен 1.

[00192] В другом варианте осуществления L представляет собой $-\text{NR}^5\text{C}(\text{O})-$, где R^5 представляет собой H , A представляет собой пиридинил, замещенный одним или более R^4 , где R^4 представляет собой $-\text{CF}_3$, R^1 представляет собой H , R^2 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$, где R^9 представляет собой H , и R^{10} представляет собой этил, где этил необязательно замещен одним или более R^{11} , где R^{11} представляет собой метокси, и n равен 0.

[00193] Неограничивающие иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению включают:

3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-1**);

4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-3-((2-уреидотиазол-5-ил)этинил)бензамид (**I-2**);

метил-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)карбамат (**I-3**);

4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-4**);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-5**);

4-метил-3-((2-(3-(2-морфолиноэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-6**);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-7**);

3-((2-(3-этил-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-8**);

3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-9**);

3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-10**);

3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-11**);

4-метил-3-((2-(3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-12**);

4-метил-3-((2-(3-((1-метилпиперидин-4-ил)метил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-13**);

4-метил-3-((2-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-14**);

3-((2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-15**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-16**);

3-((2-(3-циклопропилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-17**);

3-((2-(3-(2-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-18**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(пирролидин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-19**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-20**);

3-((2-(3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-21**);

3-((2-(3-(4-гидроксициклогексил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-22**);

4-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (**I-23**);

3-гидрокси-3-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)азетидин-1-карбоксамид (**I-24**);

4-метил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (**I-25**);

4-метил-3-((2-(3-(пиридин-4-илметил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-26**);

4-(2-гидроксиэтил)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (**I-27**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(метиламино)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-28**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-29**);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (**I-30**);

3-((2-(3-(4-аминобутил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-31**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-3-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-32**);

3-((2-(3-(4-аминоциклогексил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-33**);

2-((диметиламино)метил)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (**I-34**);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)морфолин-4-карбоксамид (**I-35**);

3-((2-(3-(3-аминопропил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-36**);

4-ацетил-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пиперазин-1-карбоксамид (**I-37**);

3-((2-(3-(2-аминоэтил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-38**);

4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-39**);

3-(диметиламино)-N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)пирролидине-1-карбоксамид (**I-40**);

N-(5-((2-метил-5-((4-(трифторметил)пиридин-2-ил)карбамоил)фенил)этинил)тиазол-2-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид (**I-41**);

2-фтор-5-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-42**);

2-фтор-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)-5-((2-уреидотиазол-5-ил)этинил)бензамид (**I-43**);

3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-44**);

4-фтор-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-45**);

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (**I-46**);

N-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамид (**I-47**);

N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамид (**I-48**);

3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-49**);

3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамид (**I-50**);

3-((2-ацетамидотиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-51**);

4-метил-3-((2-пиваламидотиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-52**);

N-(4-метил-3-((2-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-53**);

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-54**);

N-(4-метил-3-((2-(3-метил-3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)уреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-55**);

N-(3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамид (**I-56**);

N-(4-метил-3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-57**);

N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-58**);

N-(3-((2-(3-(2-(диэтиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-59**);

N-(3-((2-(3-(2-гидроксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-60**);

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-61**); и

N-(4-фтор-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-62**).

[00194] В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) представляют собой энантиомеры. В некоторых вариантах осуществления соединения представляют собой (*S*)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (*R*)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения формулы (I) могут представлять собой (+) или (-)-энантиомеры.

[00195] Следует понимать, что все изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в *E*- или *Z*-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

[00196] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде простых амидных или иминоэфиров). Все такие таутомерные формы предусмотрены в данном документе как часть настоящего изобретения.

[00197] Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существовать в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений согласно настоящему изобретению, а также их смеси, в том числе рацемические смеси, образуют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если

соединение согласно настоящему изобретению включает двойную связь или сочлененное кольцо, то как цис-, так и транс-формы, а также смеси охватываются объемом настоящего изобретения. Каждое соединение, раскрытое в данном документе, включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. Соединения могут иметь рацемически или энантиомерно чистую форму или любую другую форму в отношении стереохимии. Результаты анализа могут отражать данные, собранные для рацемической формы, энантиомерной чистой формы или любой другой формы в отношении стереохимии.

[00198] Диастереомерные смеси можно разделить на отдельные диастереомеры на основании их физических химических отличий с помощью способов, хорошо известных специалистам в данной области, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять путем преобразования энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем реакции с соответствующим оптически активным соединением (*например*, хиральным вспомогательным агентом, таким как хиральный спирт или хлорид кислоты Мошера), для разделения диастереомеров и превращения (*например*, гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Также, некоторые из соединений согласно настоящему изобретению могут представлять собой атропизомеры (*например*, замещенных биарилов) и рассматриваться как часть настоящего изобретения. Энантиомеры также можно разделять с помощью колонки для хиральной HPLC.

[00199] Также возможно, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все таковые формы охватываются объемом настоящего изобретения. Также, например, все формы кетенола и имин-енамина включены в настоящее изобретение.

[00200] Все стереоизомеры (*например*, геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) согласно настоящему изобретению (в том числе таковые из солей, сольватов, сложных эфиров и пролекарств на основе соединений, а также их соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), как, например, таковые, которые могут существовать из-за асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропизомеры и

диастереомерные формы, рассматриваются в рамках настоящего изобретения как позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). Например, если соединение формулы (I) включает двойную связь или сочлененное кольцо, как цис-, так и транс-формы, а также смеси попадают в объем настоящего изобретения. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение. Отдельные стереоизомеры соединений согласно настоящему изобретению могут, например, практически не содержать другие изомеров или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры согласно настоящему изобретению могут иметь S- или R- конфигурацию, как определено в рекомендациях IUPAC 1974 года. Применение терминов «соль», «сольват», «сложный эфир», «пролекарство» и т. п. подразумевается в равной степени по отношению к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству на основе энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств на основе соединений согласно настоящему изобретению.

[00201] Соединения формулы (I) могут образовывать соли, которые также охватываются объемом настоящего изобретения. Ссылка на соединение формулы в данном документе рассматривается как включающая ссылку на его соли, если не указано иное.

[00202] Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами c-Kit. В одном варианте осуществления соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы c-Kit.

[00203] Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или более соединений, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Способ синтеза соединений

[00204] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать с помощью ряда способов, в том числе стандартных способов химии. Подходящие пути синтеза приведены на схемах, представленных ниже.

[00205] Соединения формулы (I) можно получать с помощью способов органического синтеза, известных из уровня техники, частично изложенных с помощью следующих схем синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используются в случае необходимости в соответствии с общими принципами или химическими составами. Защитные группы обрабатывают согласно стандартным способам органического синтеза (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на удобной стадии синтеза соединения с применением способов, которые хорошо известны специалистам в данной области техники. Процессы отбора, а также условия реакции и порядок их выполнения должны соответствовать получению соединений формулы (I).

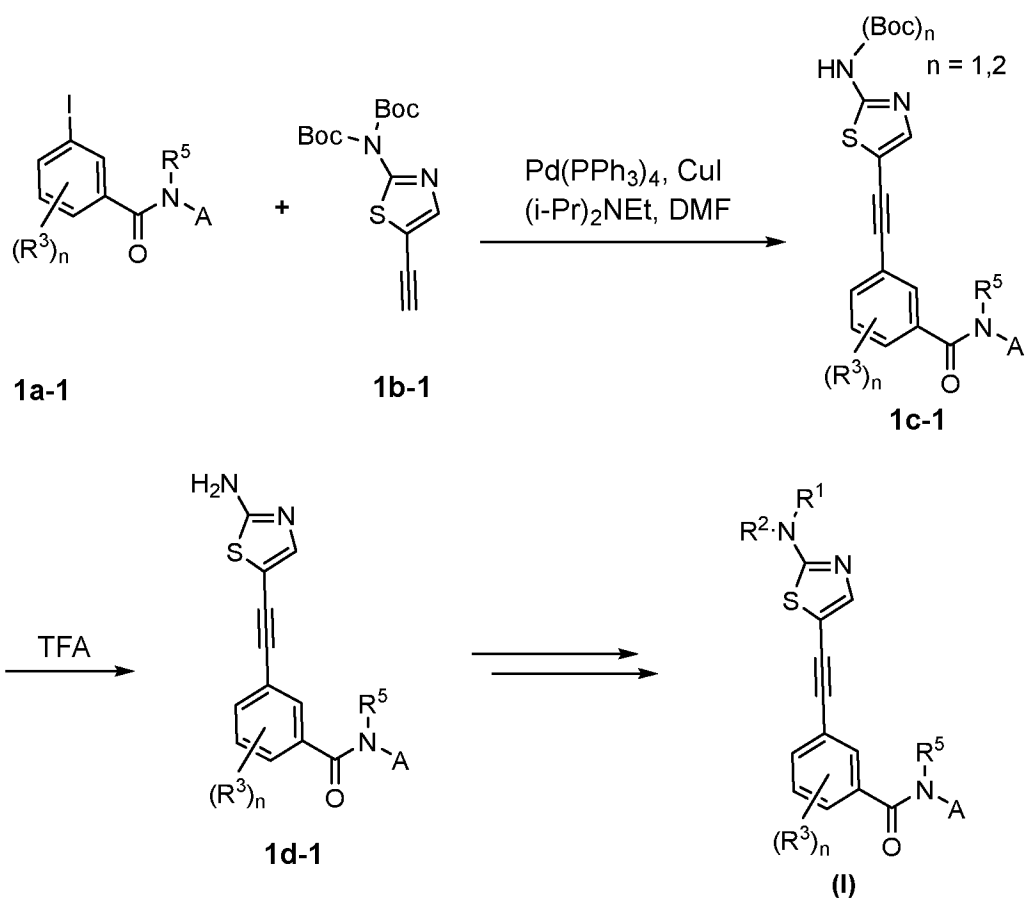
[00206] Специалистам в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает как возможные стереоизомеры (если не указано при синтезе), так и включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение является желательным в качестве одного энантиомера или диастереомера, его можно получить с помощью стереоспецифического синтеза или разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. На разделение окончательного продукта, промежуточного или исходного материала может влиять любой подходящий способ, известный из уровня техники. См., например, «Stereochemistry of Organic Compounds» by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

[00207] Соединения, описанные в данном документе, могут быть изготовлены из коммерчески доступных исходных материалов или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Получение соединений

[00208] Соединения согласно настоящему изобретению можно получать рядом способов, хорошо известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать с помощью способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными из уровня техники синтетической химии, или с учетом их вариантов, что очевидно специалистам в данной области техники. Предпочтительные способы включают без ограничения следующие способы, описанные ниже. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано. Соединения согласно настоящему изобретению можно синтезировать путем выполнения этапов, приведенных на общей схеме 1, которая включает сборку (тиазол-2-ил)-карбаматов или -мочевины. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо изготовленными с использованием известных процедур, описанных в литературе, или как проиллюстрировано.

Общая схема 1



где L представляет собой $\text{-C(O)NR}^5\text{-}$

где A, $\text{R}^1\text{-R}^3$ и R^5 и n определены в формуле (I).

[00209] Общий способ получения целевых соединений формулы (I), где L представляет собой

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-$, с применением промежуточных соединений **1a-1** и **1b-1** указан выше на общей схеме 1. Связывание **1a-1** и **1b-1** в присутствии палладиевого (0) катализатора и основания, *например*, диизопропилэтиламина (DIPEA), в растворителе (*например*, диметилформамиде (DMF), диметилсульфоксиде (DMSO) и т. д.) необязательно при повышенной температуре обеспечивает получение промежуточного соединения **1c-1**. Удаление защитной группы происходит в присутствии сильной кислоты (*например*, трифторуксусной кислоты) и растворителя (*например*, дихлорметана (DCM)). Получение перед этапом связывания или после этапа связывания обеспечивает получение желаемого продукта формулы (I).

[00210] Соединения формулы (I) могут существовать в виде энантиомерных или диастереомерных стереоизомеров. Энантимерно чистые соединения формулы (I) можно получать с применением энантимерно чистых хиральных структурных элементов. В качестве альтернативы, рацемические смеси конечных соединений или рацемическую смесь дополнительного промежуточного соединения можно подвергать хиральной очистке, как описано в данном документе, для доставки требуемых энантимерно чистых промежуточных соединений или конечных соединений. В случаях, когда дополнительного промежуточного соединения очищают на отдельные энантиомеры, каждый отдельный энантиомер можно обрабатывать по отдельности для доставки готовых энантимерно чистых соединений формулы (I).

[00211] Следует понимать, что в описании и формуле, показанных выше, различные группы $\text{R}^1\text{-R}^{11}$, L, A, n, p и q и другие переменные являются такими же, что и выше, за исключением тех случаев, когда указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения из общей схемы 1 являются лишь иллюстративными с выборочными радикалами для иллюстрации общей методики синтеза соединений формулы (I), как определено в данном документе.

Способы применения раскрытых соединений

[00212] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit. Способ

предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00213] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00214] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00215] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модуляцией c-Kit, эффективного количества композиций и соединений формулы (I).

[00216] В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования c-Kit. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00217] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения у пациента заболевания или нарушения, связанного с ингибированием c-Kit, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I). В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из раковых и нарушений пролиферации клеток, рассеянного склероза, астмы, мастоцитоза, воспалительных нарушений, аллергических реакций, фиброзных нарушений и метаболических нарушений.

[00218] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу предупреждения у пациента заболевания или нарушения, ассоциированного с

ингибированием c-Kit, при этом способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00219] Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора c-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении и устранении заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[00220] В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I).

[00221] Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00222] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в лечение заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00223] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) в предупреждении заболевания или нарушения, ассоциированного с ингибированием c-Kit.

[00224] В некоторых вариантах осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из рака, метастазирования, воспаления и аутоиммунного патогенеза.

[00225] В некоторых вариантах осуществления способов выше заболевание или нарушение выбрано из группы, состоящей из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

[00226] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой рассеянный склероз.

[00227] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляют собой астму. В другом варианте

осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляет собой мастоцитоз.

[00228] В одном из вариантов осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляет собой аллергическую реакцию.

[00229] В одном варианте осуществления представленных выше способов заболевание или нарушение представляет собой воспалительный артрит.

[00230] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00231] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, аденокортикального рака, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, орофарингеального рака, рака полового члена, рака анального канала, рака щитовидной железы, рака влагалища, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомы.

[00232] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом.

[00233] В некоторых вариантах осуществления рак выбран из мелкоклеточного рака легкого, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), карциномы вилочковой железы, десмоидной опухоли, нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GISTs).

[00234] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения ареста клеточного цикла, апоптоза в опухолевых клетках и/или усиления опухолеспецифичного Т-клеточного иммунитета. Способ предусматривает приведение в контакт клеток с эффективным количеством соединения формулы (I).

[00235] В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора c-Kit для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, ассоциированного с раком и метастазированием.

[00236] В некоторых вариантах осуществления введение соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, содержащий соединение по настоящему изобретения и фармацевтически приемлемый носитель индуцирует изменение клеточного цикла или жизнеспособности клеток.

[00237] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения воспаления. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00238] Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения аутоиммунного патогенеза. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I).

[00239] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00240] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включающего рак, воспаление и аутоиммунный патогенез, предусматривающие введение пациенту, страдающему по меньшей мере от одного из указанных заболеваний или нарушений, соединения формулы (I).

[00241] В одном варианте осуществления предусмотрены способы лечения заболевания или нарушения, ассоциированного с модуляцией c-Kit, включающего рак и метастазирование, предусматривающие введение пациенту, страдающему от по меньшей мере одного из указанных заболевания или нарушения, соединения формулы (I).

[00242] Одно терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака, метастазирования, воспаления и аутоиммунного патогенеза.

[00243] Другое терапевтическое применение соединений или композиций согласно настоящему изобретению, которые ингибируют c-Kit, заключается в обеспечении лечения пациентов или субъектов, страдающих от рака и метастазирования.

[00244] Раскрытые соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

[00245] Введение раскрытых соединений можно осуществлять посредством любого режима введения терапевтических средств. Эти режимы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, трансдермальное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местные режимы введения.

[00246] В зависимости от предполагаемого режима введения раскрытые композиции могут быть в форме твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, инъекционные растворы, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, элюенты, эликсиры, настои, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или подобные, иногда в единичных дозах и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их можно вводить при внутривенном (как болюсно, так и в виде инфузии), интраперитонеально, подкожно или внутримышечно, и все с применением форм, хорошо известных специалистам в области фармацевтического производства.

[00247] Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, *например*, очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такое

как ЭПК или ДГК, или их сложные эфиры, триглицериды или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, натрий, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее средство, *например*, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая соль или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; также для таблеток; с) связующее, *например*, алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические камеди, такие как акация, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, при необходимости; d) разрыхлитель, *например*, крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, агиводная кислота или его натриевая соль, или вспенивающие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул MCM, капмул PG-12, каптекс 355, гелусир, витамин E TGPS или другой подходящий эмульгатор; и/или, g) средство, усиливающее абсорбцию соединения, например, циклодекстрин, гидроксипропил-циклодекстрин, PEG 400, PEG 200.

[00248] Жидкие композиции, в частности для инъекций, можно, например, получать путем растворения, диспергирования и т. д. Например, раскрытое соединение растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе или смешивают с ним, как, например, в воде, солевом растворе, водной декстрозе, глицерине, этаноле и т. п., с тем, чтобы таким образом образовался изотонический раствор для инъекций или суспензия. Для солюбилизации раскрытых соединений можно применять белки, такие как альбумин, частицы хиломикрона или белки сыворотки крови.

[00249] Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозиториев, которые можно получать из эмульсий или суспензии жирных кислот; с использованием в качестве носителя полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль.

[00250] Раскрытые соединения можно также вводить в форме систем липосомной доставки, таких как моноламеллярные везикулы небольших размеров,

моноламеллярные везикулы крупных размеров и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратирована с помощью водного раствора лекарственного средства с образованием липида, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

[00251] Раскрытые соединения также можно доставлять с помощью моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены раскрытые соединения. Раскрытые соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве целевых сред-носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиламинопирфенол или полиэтиленоксинолизин, замещенный пальмитоиловыми остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть связаны с классом биоразлагаемых полимеров, применяемых для обеспечения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэpsilon-капролактоном, полигидроксibuтановой кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения не связаны ковалентной связью с полимером, *например*, полимером на основе поликарбоновой кислоты или полиакрилата.

[00252] Парентеральное инъекционное введение в общем применяют для инъекционных и инфузионных растворов для подкожного, внутримышечного или внутривенного введения. Инъекционные препараты можно получать в обычных формах либо в виде жидких растворов, либо в виде суспензии или твердых форм, подходящих для растворения жидкости перед инъекцией.

[00253] Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель

может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

[00254] Композиции могут быть получены в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытий соответственно, и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

[00255] Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с рядом факторов, включая тип, виды, возраст, вес, пол и состояние пациента; тяжесть подлежащего лечению состояния; путь введения; функционирование почек или печени пациента и конкретное раскрытое соединение. Врач или ветеринар с обычной квалификацией в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предотвращения, противодействия или остановки прогрессирования состояния.

[00256] Эффективные величины дозы раскрытых соединений при использовании в отношении указанных эффектов варьируют от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения при необходимости для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или, в диапазоне от одного значения до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции представлены в форме таблетки, которую можно оценивать.

Примеры

[00257] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами и схемами синтеза, которые не должны рассматриваться как ограничивающие настоящее изобретение в объеме или сущности конкретных процедур, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации определенных вариантов осуществления и что никакое ограничение объема изобретения не подразумевается. Следует также понимать, что

можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, которые могут предложить специалистам в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и или объема прилагаемой формулы изобретения.

Аналитические методы, материалы и приборы

[00258] Если не указано иное, реагенты и растворители были использованы в том виде, как были получены от коммерческих поставщиков. Спектры протонов ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали на спектрометрах Bruker при 400 МГц. Спектры представлены в ppm (δ) и постоянные соединения J, J, представлены в Герц. Тетраметилсилан (TMS) применяли в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры собирали с использованием масс-спектрометра с одной квадрупольной линзой Waters ZQ (электрораспылительная ионизация с ионной ловушкой (ESI)). Масс-спектральные данные чистоты и низкого разрешения измеряли с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (UPLC) с фотодиодным детектором с фотодиодом Acquity, испарительным детектором светорассеяния Acquity (ELSD) и масс-спектрометром Waters ZQ. Данные получали с применением программного обеспечения Waters MassLynx 4.1 и его чистоты, характеризующейся длиной волны УФ-излучения 220 нм, с испарительной детекцией светорассеяния (ELSD) и электрораспылением положительно заряженных ионов (ESI). (Колонка: Acquity UPLC BEH C18 1,7 мкм 2,1 x 50 мм; Скорость потока 0,6 мл/мин; Растворитель А (95/5/0,1%: 10 мкМ Формиат амония/Ацетонитрил/Муравьиная кислота), Растворитель В (95/5/0,09%: Ацетонитрил/Вода/Муравьиная кислота); градиент: 5-100% В от 0 до 2 мин., удерживание 100% В до 2,2 мин. и 5% В при 2,21 мин. В следующих примерах и в другом месте используются следующие сокращения:

br	широкий
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DCM	дихлорметан
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAP	4-(диметиламино)пиридин

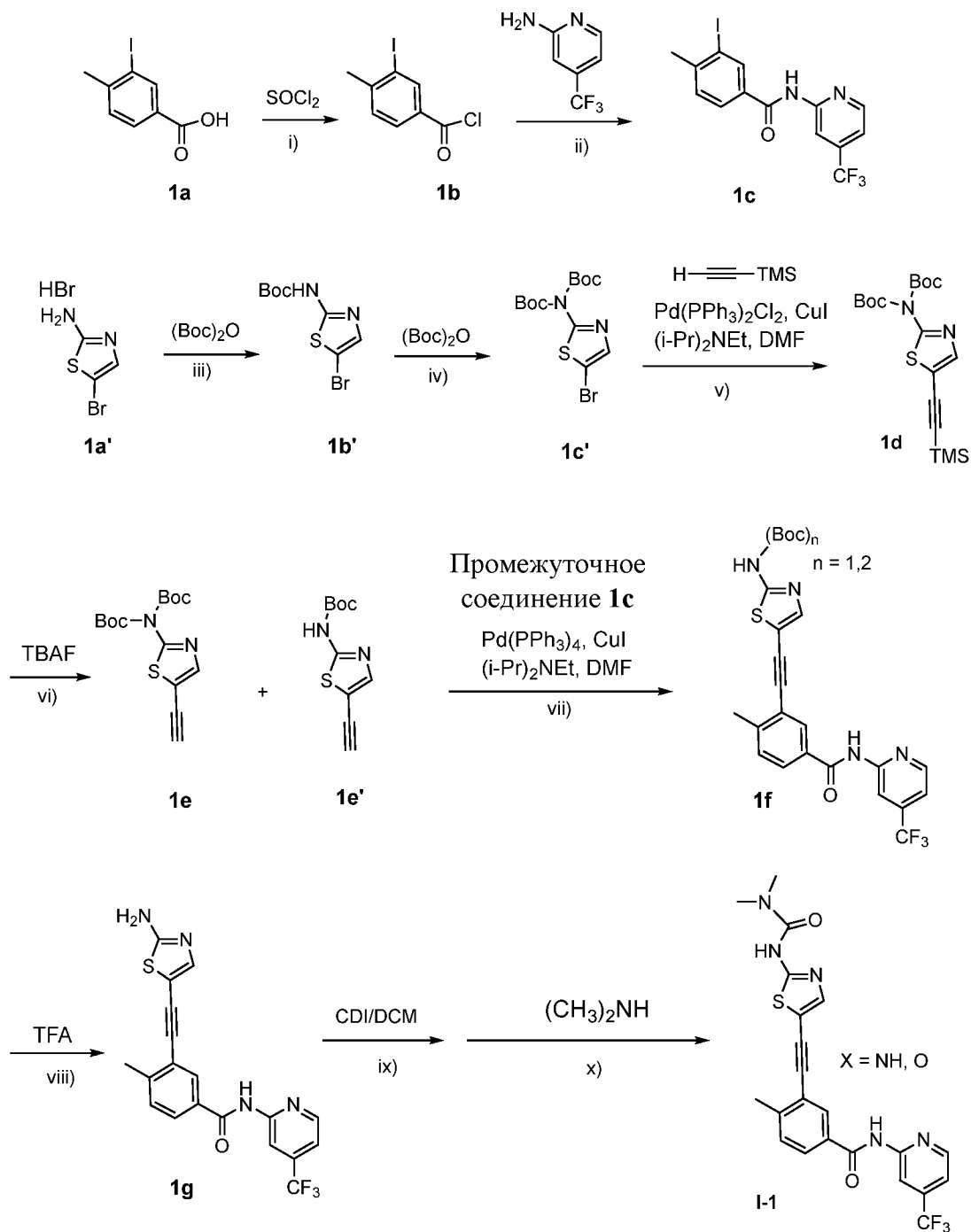
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EI	электронная ионизация
ESI	электроспрей-ионизация
Et	этил
Et ₃ N	триэтиламин
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
GCMS	газовая хроматография–масс-спектрометрия
ч	час(ы)
HATU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний
гексафторфосфат	
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LCMS	жидкостная хроматография–масс-спектрометрия
m	мультиплет
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин.	минуты
MS	молекулярные сита
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ppm	частей на миллион
PSI	Фунтов на квадратный дюйм
s	синглет
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TFA	трифторуксусная кислота

THF тетрагидрофуран

Способы синтеза соединений формулы (I)

Способ А

Пример 1: 3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-1)



Стадии i и ii. 3-йод-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (1c)

[00259] 15,72 г (0,06 моль, 1,0 экв) 3-йод-4-метилбензойной кислоты (**1a**) в 60 мл тионилхлорида нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали ротационным выпариванием с получением твердого вещества коричневого цвета, **1b**, которое дополнительно высушивали под высоким вакуумом в течение 1 ч. Твердое вещество **1b** затем растворяли в 36 мл THF и переносили на следующую стадию без очистки.

[00260] В колбу в атмосфере N₂ и при перемешивании добавляли DMAP (366 мг, 3,0 ммоль, 0,05 экв.), DIPEA (12,6 мл, 9,36 г, 72 ммоль, 1,2 экв.), 2-амино-4-(трифторметил)пиридин (9,9 г, 61,2 ммоль, 1,02 экв.) и THF (120 мл). Затем к данному раствору медленно добавляли раствор хлорида кислоты (**1b**, свежеприготовленный как описано выше) с применением трубки в атмосфере N₂ и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду (60 мл), с последующим добавлением EtOAc (150 мл). Органические слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 100 мл). Объединенные органические слои высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 20%) с получением промежуточного соединения **1c** в виде твердого вещества белого цвета.

Стадии iii–vi. Ди-Вос-5-этинилтиазол-2-амин (1d)

[00261] Ди-трет-бутил дикарбонат [(Вос)₂O, 100,7 г, 0,461 моль, 1,2 экв.] добавляли в колбу, содержащую смесь 2-амино-5-бромтиазол моногидробромида (**1a'**, 100 г, 0,385 моль, 1,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP, 1,18 г, 9,7 ммоль, 0,025 экв.) в 900 мл в THF и 135 мл Et₃N и охлаждали до 0 °C с применением ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток перемешивали в EtOAc/гептан (1:10, 250 мл) при к. т. в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения **1b'** в виде твердого вещества желтого цвета (выход 91%).

[00262] Ди-трет-бутилдикарбонат [(Boc)₂O, 90,4 г, 0,414 моль, 1,2 экв.] добавляли в колбу, содержащую смесь промежуточного соединения **1b'** (97,9 г, 0,351 моль, 1,0 экв.) и 4-(диметиламино)пиридина (DMAP, 1,07 г, 8,7 ммоль, 0,025 экв.) в 880 мл THF и 121 мл Et₃N и охлаждали до 0 °C с применением ледяной бани. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Добавляли воду (200 мл) и DCM и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали DCM (2 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток очищали с помощью короткой колонки с диоксидом кремния (элюирование с EtOAc/гептан 1:20) с получением промежуточного продукта **1c'** в виде твердого вещества грязно-белого цвета (113 г, выход 85%).

[00263] Смесь материала на основе ди-Вос **1b'** (48,5 г, 0,128 моль, 1,0 экв.), триметилсилилацетилена (21,8 мл, 15,1 г, 154 ммоль, 1,29 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (4,7 г), CuI (1,5 г) и Et₃N (50 мл) в 200 мл DMF нагревали при 70°C в герметизированной пробирке под N₂ и полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. После концентрирования реакционной смеси *in vacuo* нас. водн. Na₂CO₃ и DCM добавляли к неочищенному остатку. Органические слои разделяли и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:10) обеспечивала получение промежуточного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета **1d** (37 г, выход 78%).

[00264] TBAF (1,0 М в THF, 108 мл) медленно добавляли по каплям в раствор **1d** (37 г, 0,1 моль) в 108 мл DCM при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, а затем добавляли воду и DCM. Органические слои разделяли и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан от 10% до 30%) обеспечивала получение смеси промежуточных соединений **1e** (ди-Вос-5-этинилтиазол-2-амин, 24,5 г, выход 75%) и **1e'** (Вос-5-этинилтиазол-2-амин, 2,1 г, выход 9%).

Стадии vii-x. 3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (**I-1**)

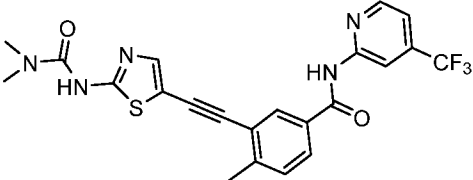
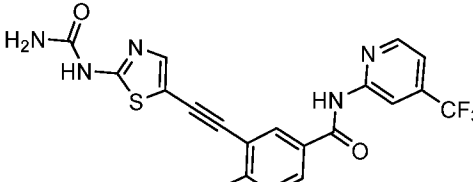
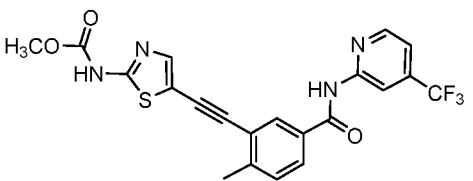
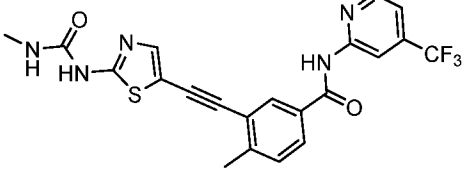
[00265] Смесь **1e** и **1e'** (24,5 г, 75,5 ммоль, 1,0 экв.), промежуточное соединение **1c** (31,4 г, 77,3 ммоль, 1,02 экв.), Pd(PPh₃)₄ (7,2 г), CuI (2,05 г) и DIPEA (72,5 мл) в 153 мл DMF нагревали при 100°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 3 ч. После охлаждения до к.т., смесь выпаривали *под вакуумом*. Добавляли воду и DCM при перемешивании. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением твердого вещества желтого цвета (**1f**, 50 г).

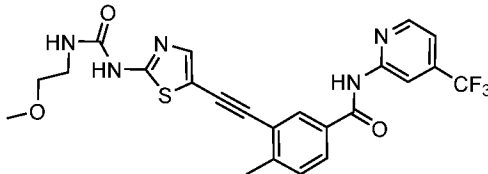
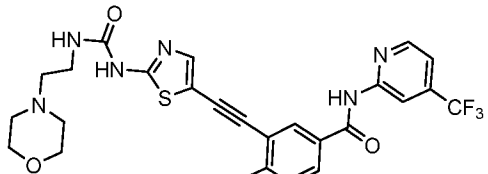
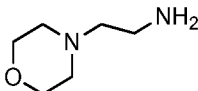
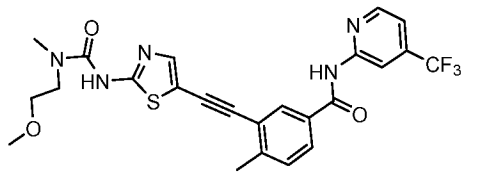
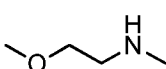
[00266] Твердое вещество желтого цвета **1f**, полученное выше, растворяли в 200 мл DCM и затем добавляли 200 мл TFA. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч и затем концентрировали *in vacuo*. DCM и добавляли нас. водн. Na₂CO₃ при перемешивании и охлаждали с применением ледяной бани до достижения pH 9 – 10. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали, фильтровали и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета, которое очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле (MeOH/DCM 1:20) с получением промежуточного соединения **1g** в виде твердого вещества желтого цвета (20 г, выход 62% для двух стадий). ¹H ЯМР (CD₃OD): δ 2,33 (3H, s), 7,03 (1H, s), 7,21 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,67 (1H, d), 7,85 (1H, d), 8,39 (2H, d). ESI-MS масса/заряд: 401,1 [M-1]⁻.

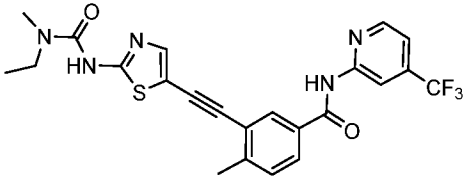
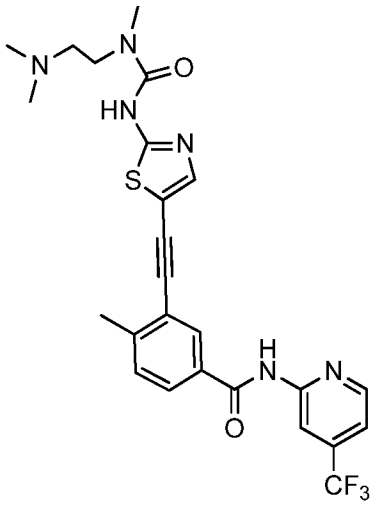
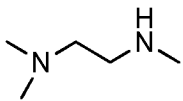
[00267] Раствор промежуточного соединения **1g** (80 мг) и 1,1'-карбондиимидазозола (CDI, 80 мг) в DCM (4 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи и затем охлаждали до к.т. К полученной суспензии добавляли диметиламин (2,0 М в THF, 5 экв.). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и затем очищали посредством препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения **I-1** (выход 52%).

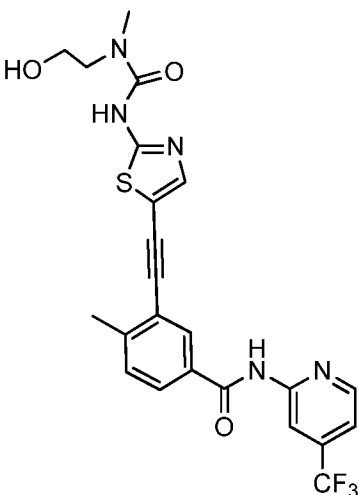
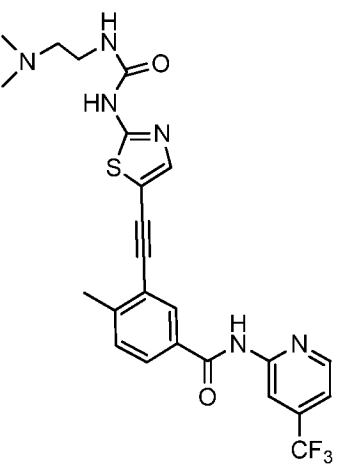
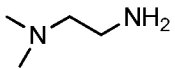
[00268] Соединения, указанные в таблице 1, синтезировали, как описано в способе А выше с использованием соответствующих йодпиридинил- или йодфенилбенамидов и ди-Вос-5-этинилтиазол-2-амин на стадии vii и соответствующих спирта или амина на стадии x.

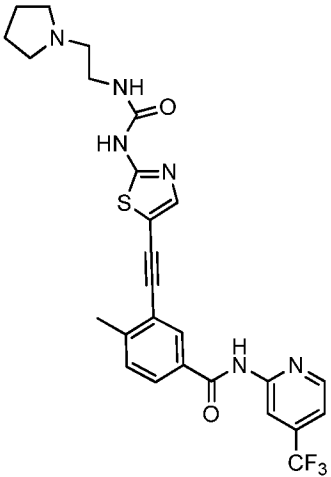
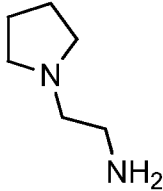
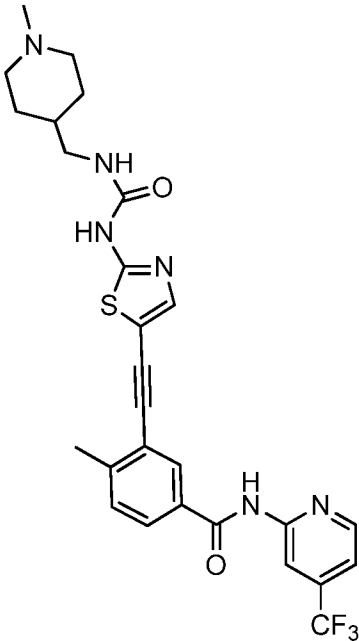
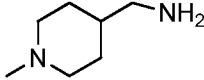
ТАБЛИЦА 1:

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-1		(CH ₃) ₂ NH	53	(CD ₃ OD): 8,45–8,51 (m, 2 H), 7,98 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,78 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,44 Гц, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 5,30 Гц, 1 H), 2,95 (s, 6 H), 2,44 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 474.
I-2		NH ₃	21	(CD ₃ OD): 8,61 (d, <i>J</i> = 4,69 Гц, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 5,21 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,55 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42–7,51 (m, 2 H), 2,58 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 446.
I-3		CH ₃ OH	25	(CD ₃ OD): 8,61 (d, <i>J</i> = 3,68 Гц, 2 H), 8,13 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 7,47 (s, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 4,86 Гц, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 461.
I-4		CH ₃ NH ₂	51	(CD ₃ OD): 8,44 (br s, 2 H), 7,95 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,32 (d, <i>J</i> = 8,44

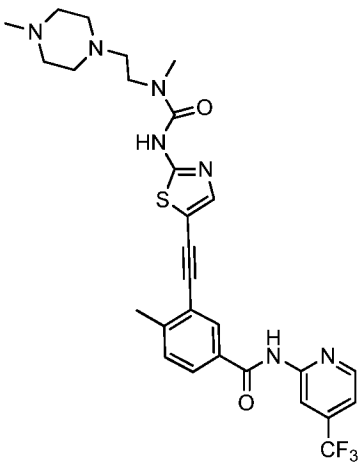
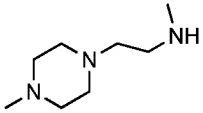
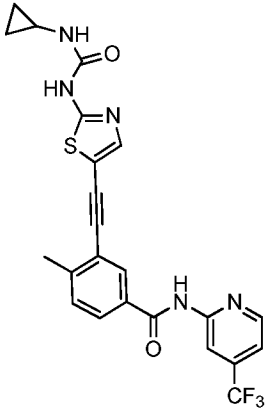
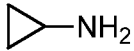
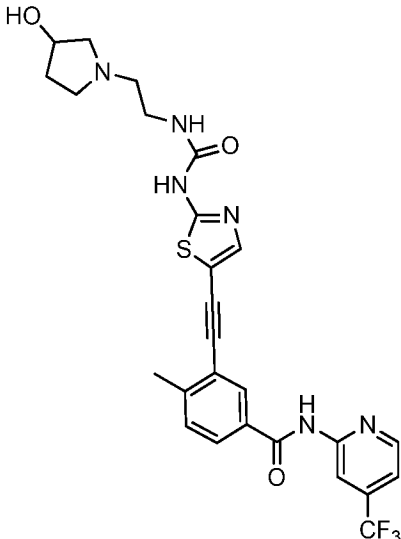
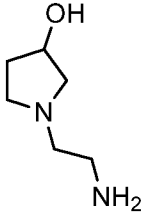
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				Гц, 1 H), 7,26 (d, $J = 5,30$ Гц, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H); $[M+H]^+$ 460.
I-5		CH ₃ OCH ₂ CH ₂ NH ₂	39	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,12 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,87–7,93 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (d, $J = 8,03$ Гц, 1 H), 7,43 (d, $J = 5,65$ Гц, 1 H), 3,55 (d, $J = 7,98$ Гц, 2H), 3,46 (d, $J = 7,99$ Гц, 2 H), 3,41 (s, 3H), 2,58 (s, 3 H); $[M+H]^+$ 504.
I-6			51	(CD ₃ OD): 8,61 (s, 1 H), 8,11 (d, $J = 2,01$ Гц, 1 H), 7,92 (dd, $J = 8,20$ Гц, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,41–7,49 (m, 2 H), 4,09 (br s, 2 H), 3,81 (br s., 2 H), 3,71 (t, $J = 5,77$ Гц, 4 H), 3,38 (t, $J = 5,70$, 2 H), 3,23 (br s, 2 H), 2,57 (s, 3 H); $[M+H]^+$ 559.
I-7			63	(CDCl ₃): 9,58 (br s, 1H), 8,76 (br s., 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,40 (d, $J = 5,14$ Гц, 1 H), 7,93 (d, $J = 1,88$ Гц, 1 H), 7,72 (dd, $J = 7,97$, 1,94 Гц, 1 H),

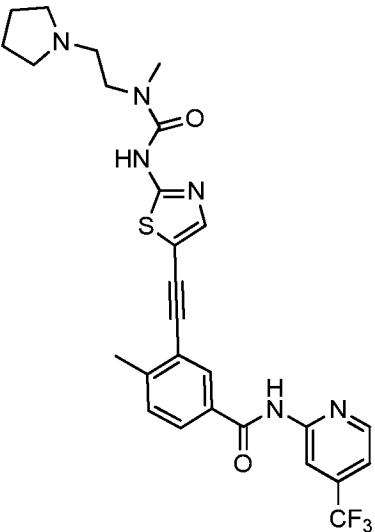
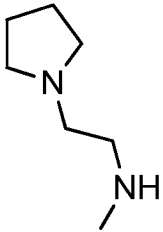
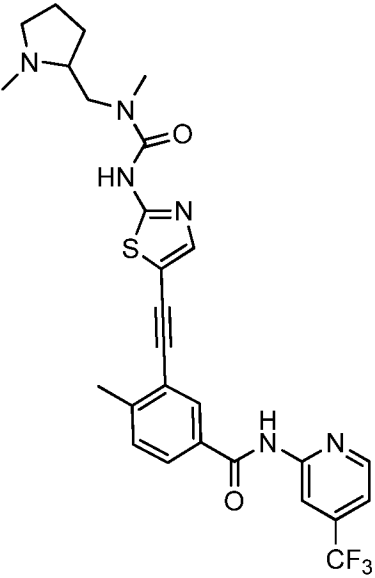
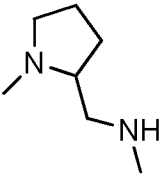
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				7,51 (s, 1 H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5, 19 Гц, 1 H), 3,51–3,59 (m, 2 H), 3,42–3,49 (m, 2 H), 3,39 (s, 3 H), 3,00 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 518.
I-8		CH ₃ CH ₂ NHCH ₃	55	(CDCl ₃): 9,01 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,40 (d, <i>J</i> = 5,02 Гц, 1 H), 7,94 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1 H), 7,23 (d, <i>J</i> = 5,36 Гц, 1 H), 3,30–3,46 (q, <i>J</i> = 7,96 Гц, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,14 (t, <i>J</i> = 7,96 Гц, 3 H); [M+H] ⁺ 488.
I-9			57	(CDCl ₃): 8,85 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,49 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,81 (dd, <i>J</i> = 7,91, 2,01 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,39 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,29 (d, <i>J</i> = 5,46 Гц, 1 H), 3,32–3,46 (m, 2 H), 3,07 (s,

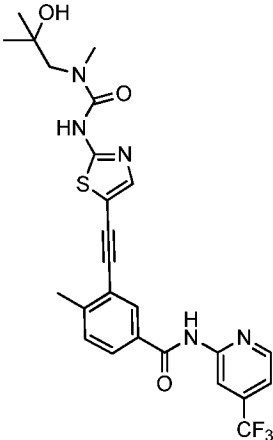
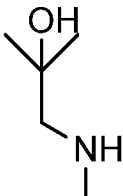
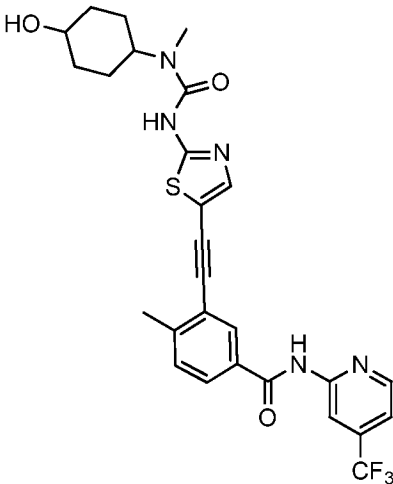
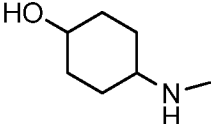
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				3 H), 2,61–2,74 (m, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,47 (s, 6 H); [M+H] ⁺ 531.
I-10		HO(CH ₂) ₂ NHCH ₃	38	(CDCl ₃): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,41 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,74 (dd, <i>J</i> = 7,78, 2,01 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,31 (d, <i>J</i> = 7,99 Гц, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 5,42 Гц, 1 H), 3,88 (t, <i>J</i> = 7,89 Гц, 2 H), 3,49 (t, <i>J</i> = 7,99 Гц, 2 H), 3,04 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 504.
I-11			23	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,44–7,50 (m, 2 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 5,65 Гц, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,38–2,47 (m, 2 H), 2,17–2,30 (m, 6 H); [M+H] ⁺ 517.

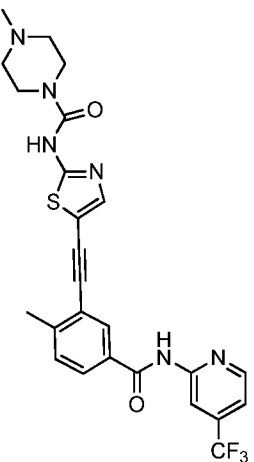
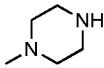
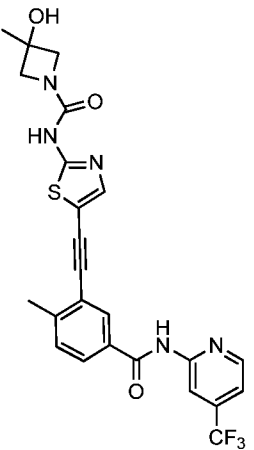
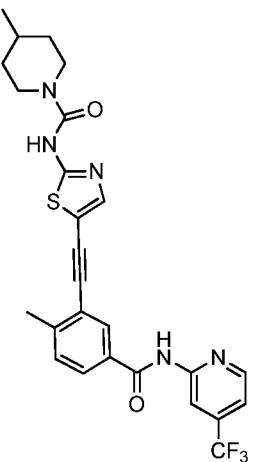
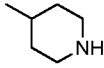
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-12			10	(CD ₃ OD): 12,04–12,16 (m, 2 H), 9,50 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,00 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 8,78 (dd, <i>J</i> = 6,16 Гц, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,29–8,38 (m, 2 H), 7,86 (br s, 1 H), 4,30–4,37 (m, 4 H), 3,85 (br s, 2 H), 2,82 (br s, 2 H), 2,69 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 543.
I-13			22	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 10,70 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1H), 8,53 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,82 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,58 (d, <i>J</i> = 2,08 Гц, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 7,99 Гц, 1 H), 6,67 (br s, 1 H), 3,06 (t, <i>J</i> = 8,01 Гц, 2 H), 2,77 (d, <i>J</i> = 8,00, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,81 (t, d=8,06 Гц, 2 H), 1,61 (d, <i>J</i> = 8,05 Гц, 2 H), 1,40 (m, 1 H), 1,11–1,24 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.

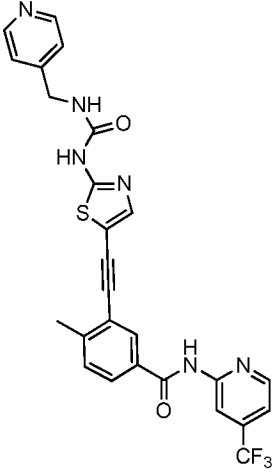
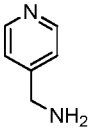
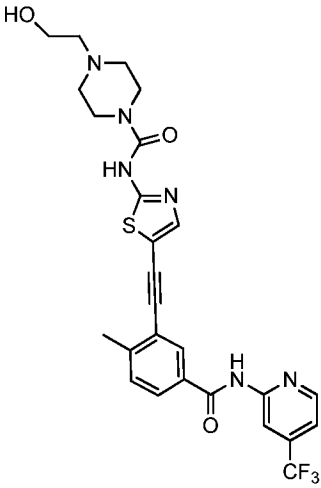
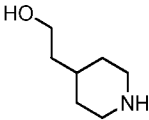
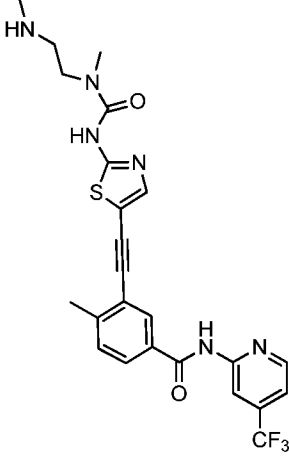
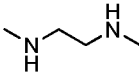
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-14			47	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 10,92 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,54 (dd, <i>J</i> = 5,02, 1,00 Гц, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,20–3,29 (m, 4 H), 2,28–2,37 (m, 8 H), 2,17 (s, 3 H) ; [M+H] ⁺ 572.
I-15			23	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,03, 1,88 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (d, <i>J</i> = 2,02 Гц, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,98 Гц, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 3,10 (d, <i>J</i> = 5,65 Гц, 2 H), 1,11 (s, 6 H); [M+H] ⁺ 518.

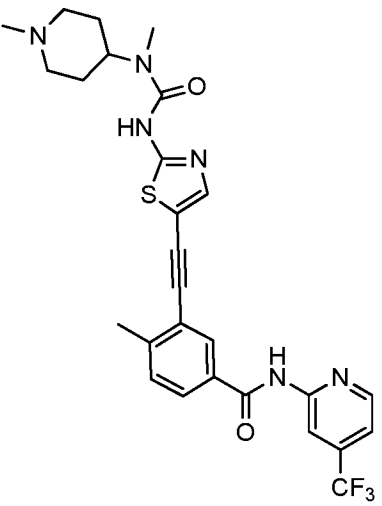
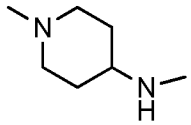
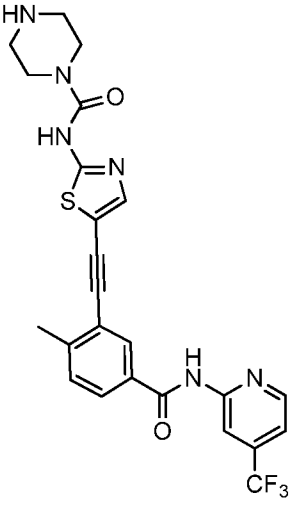
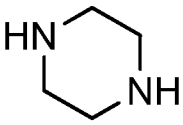
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-16			65	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,62 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,27 Гц, 1 H), 3,52 (m, 2 H), 3,06 (s, 3 H) 2,63–2,82 (m, 8 H), 2,58 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 586.
I-17			54	(CD ₃ OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,78, 2,01 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,42 - 7,50 (m, 2 H), 2,63–2,69 (m, 1 H), 2,58 (s, 3 H), 0,78–0,83 (m, 2 H), 0,58 (dd, <i>J</i> = 3,51, 2,01 Гц, 2 H); [M+H] ⁺ 486.
I-18			36	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,31 (s, 1H), 10,85 (s., 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 7,92–7,98 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,47–7,56 (m, 2 H), 6,66 (s, 1 H), 4,72 (br s, 2 H), 4,23 (br s, 2 H), 2,78 (br s, 2 H), 2,62–2,72

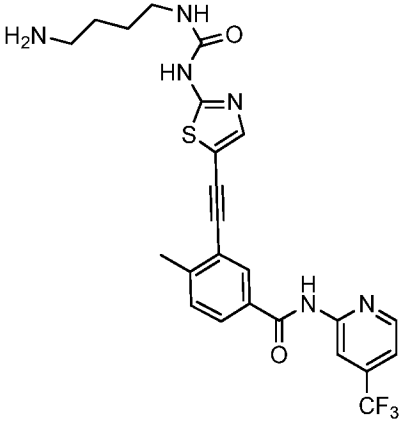
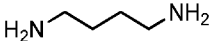
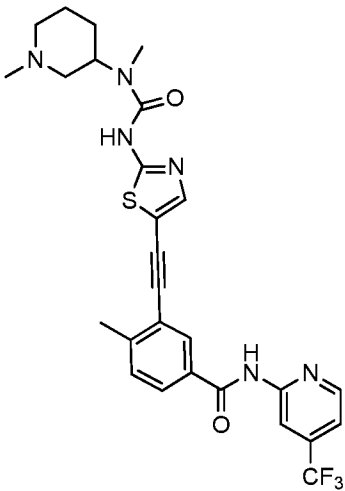
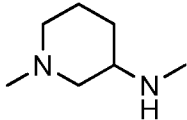
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				(m, 2 H), 2,40 (br s, 3 H), 2,34 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 1,58 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 586.
I-19			32	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,54 (d, <i>J</i> = 5,07 Гц, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1 H), 3,46 (t, <i>J</i> = 5,33 Гц, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,75 (s, 2 H), 2,67 (br s, 4 H), 1,81 (br s, 4 H); [M+H] ⁺ 557.
I-20			55	(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,19 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,95 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,55 (d, <i>J</i> = 5,23 Гц, 1 H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,16 Гц, 1 H), 3,60 (br s, 1H), 3,06 (br s, 2H) 2,98 (s, 3 H), 1,94 (br s, 2H), 1,79 (br s, 2 H), 1,63 (br s, 2 H); [M+H] ⁺ 557.

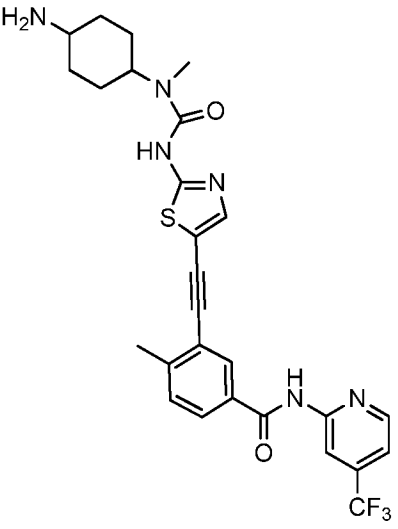
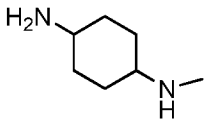
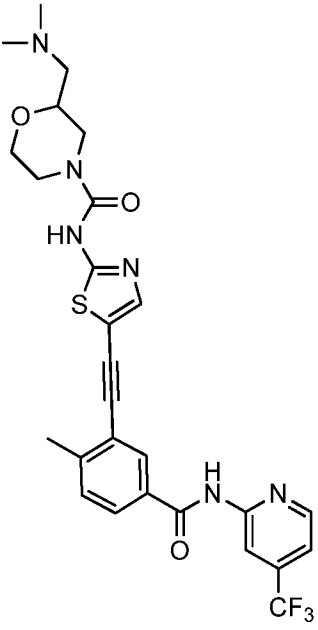
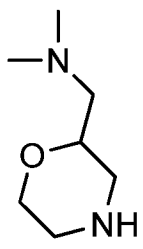
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-21			76	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,47–7,56 (m, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 3,04 (br s, 3 H), 1,08–1,26 (m, 6 H); [M+H] ⁺ 532.
I-22			47	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,31 (s, 1 H), 11,20 (s, 1H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,48–7,56 (m, 2 H), 4,55 (d, <i>J</i> = 4,64 Гц, 1 H), 3,28 (s, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 1,87 (d, <i>J</i> = 11,54 Гц, 2 H), 1,55 (d, <i>J</i> = 7,03 Гц, 4 H), 1,30 (dd, <i>J</i> = 11,29, 4,52 Гц, 2 H); [M+H] ⁺ 558.

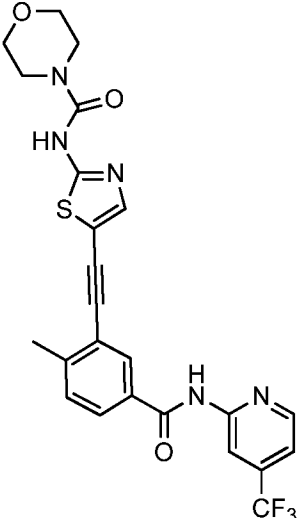
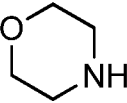
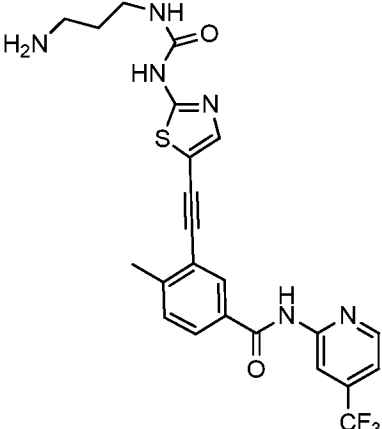
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-23			28	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,56 (s, 1 H), 7,41–7,49 (m, 2 H), 4,53 (br s, 2 H), 3,57 (br s, 2 H), 3,15 (br s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 529.
I-24			29	(CD ₃ OD): 8,59 (s, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,95 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42–7,48 (m, 2 H), 4,01 (s, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 1,52 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 516
I-25			29	(CD ₃ OD): 8,48–8,56 (m, 2 H), 8,02 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,45 (s, 2 H), 7,30–7,43 (m, 2 H), 3,77–3,87 (m, 1 H), 3,46–3,57 (m, 2 H), 3,02–3,23 (m, 2 H), 2,85 (s, 3H), 2,48 (s, 3 H), 2,19 (d, <i>J</i> = 14,93 Гц, 2 H), 1,73(m, 2 H); [M+H] ⁺ 543.

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-26			29	(CD ₃ OD): 8,60 (d, <i>J</i> = 4,81 Гц, 2 H), 8,51 (d, <i>J</i> = 5,03 Гц, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1 H), 7,41–7,44 (m, 3 H), 4,53–4,55 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 537.
I-27			41	(CD ₃ OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,73 Гц, 1 H), 7,42–7,44 (m, 1 H), 3,69–3,91 (m, 6 H), 2,99 (br s, 6 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 559.
I-28			33	(CD ₃ OD): 8,61 (d, <i>J</i> = 4,52 Гц, 2 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,48 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1 H), 7,42–7,45 (m, 1 H), 3,77 (t, <i>J</i> = 5,52 Гц, 2 H), 3,27 (t, <i>J</i> = 5,52 Гц, 2 H), 3,15 (s, 3 H), 2,77 (s, 3 H);

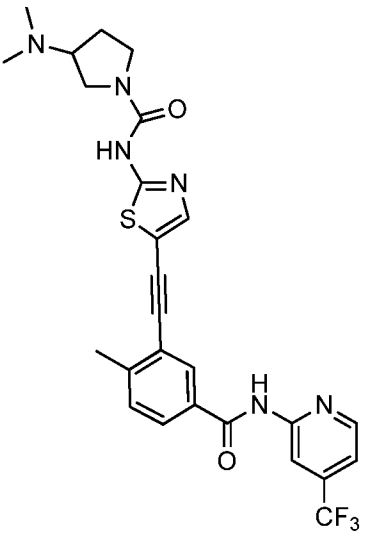
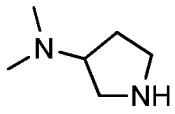
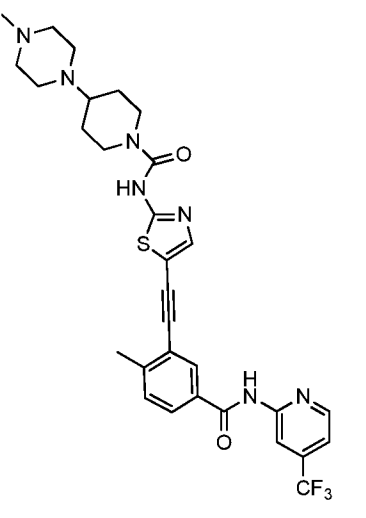
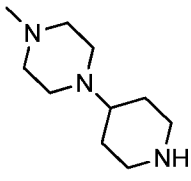
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 517.
I-29			28	(CD ₃ OD): 8,37–8,41 (m, 2 H), 7,89 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,25 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1 H), 7,21 (d, <i>J</i> = 5,20 Гц, 1 H), 3,93–4,02 (m, 1 H), 2,73–2,80 (m, 5 H), 2,36 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,93–2,05 (m, 2 H), 1,60–1,74 (m, 2 H), 1,37–1,54 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.
I-30			29	(CD ₃ OD): 8,60 (d, <i>J</i> = 4,70 Гц, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,35 Гц, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,31 Гц, 1 H), 3,85–3,95 (m, 4 H), 3,33 (s, 3H), 3,28–3,31 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 515.

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-31			21	(CD ₃ OD): 8,61 (s, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 8,03, 1,88 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,75 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,16 Гц, 1 H), 3,00 (t, <i>J</i> = 7,28 Гц, 2 H), 2,57 (s, 3 H), 1,62–1,78 (m, 4 H); [M+H] ⁺ 517.
I-32			33	(CD ₃ OD): 8,58–8,63 (s, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,39–7,52 (m, 2 H), 4,51 (m, 1 H), 3,50 (m, 2 H), 3,20 (t, <i>J</i> = 11,92 Гц, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 2,15 (d, <i>J</i> = 8,28 Гц, 1 H), 1,81–2,02 (m, 3 H); [M+H] ⁺ 557.

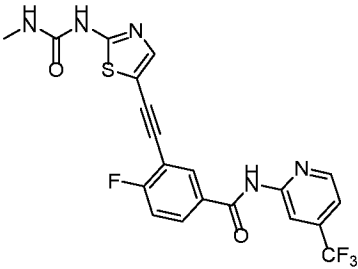
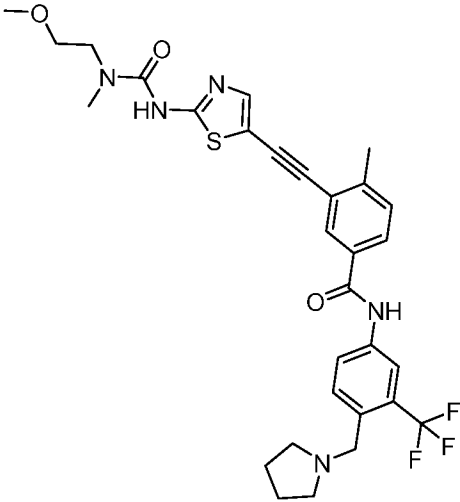
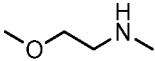
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-33			58	(CD ₃ OD): 8,50–8,54 (m, 2 H), 8,03 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,83 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,34–7,42 (m, 2 H), 4,06–4,15 (m, 1 H), 3,01–3,23 (m, 1 H), 2,94 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H), 2,08 (d, <i>J</i> = 12,55 Гц, 2 H), 1,72–1,90 (m, 4 H), 1,53–1,65 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 557.
I-34			12	(DMSO- <i>d</i> ₆) 11,71 (br s, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 8,69 (d, <i>J</i> = 5,14 Гц, 1 H), 8,52–8,58 (m, 1 H), 8,20 (d, <i>J</i> = 1,88 Гц, 1 H), 7,96 (dd, <i>J</i> = 8,03, 1,88 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,43–7,57 (m, 2 H), 6,99–7,05 (br s, 1 H), 4,16 (d, <i>J</i> = 12,92 Гц, 1 H), 4,04 (d, <i>J</i> = 12,92 Гц, 1 H), 3,86 (dd, <i>J</i> = 11,61, 2,20 Гц, 1 H), 3,34–3,57 (m, 3 H), 2,92–3,14 (m, 1 H), 2,68 (dd, <i>J</i> = 13,05, 10,67 Гц,

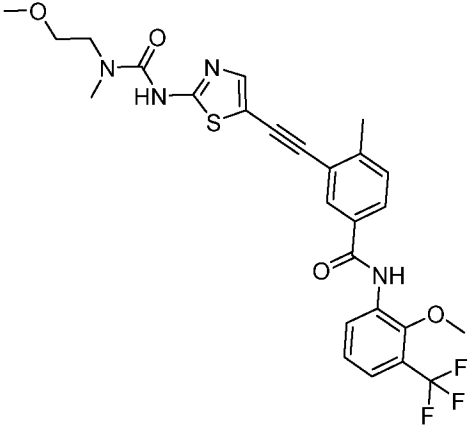
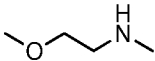
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				1 H), 2,28–2,39 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 585.
I-35			25	(CD ₃ OD): 8,57– 8,64 (m, 2 H), 8,11 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,42–7,45 (m, 2 H), 3,68–3,77 (m, 4 H), 3,55– 3,64 (m, 4 H), 2,57 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 516.
I-36			37	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 7,76 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,27 Гц, 1 H), 3,40 (t, <i>J</i> = 6,65 Гц, 2 H), 3,03 (t, <i>J</i> = 7,28 Гц, 2 H), 2,56 (s, 3 H) 1,85–2,01 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 503.

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-37			28	(CD ₃ OD): 8,58–8,64 (m, 2 H), 8,12 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,92 (dd, <i>J</i> = 6,71 Гц, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,43–7,50 (m, 2 H), 3,61–3,71 (m, 8 H), 2,58 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 557.
I-38			33	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,09 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,97, 1,94 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,31 Гц, 1 H), 7,42 (d, <i>J</i> = 5,28 Гц, 1 H), 3,57 (t, <i>J</i> = 5,83 Гц, 2 H), 3,14 (t, <i>J</i> = 5,77 Гц, 2 H), 2,56 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 489.
I-39			51	(CD ₃ OD): 8,58 (s, 2 H), 8,09 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,34–7,53 (m, 2 H), 4,26–4,40 (m, 1 H), 4,09–4,21 (m, 1 H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 10,79, 6,02 Гц, 1 H), 3,39–3,52 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,84 (s, 3 H), 2,55 (s, 3 H);

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				[M+H] ⁺ 529.
I-40			32	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 2 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 8,03, 2,01 Гц, 1 H), 7,55–7,66 (m, 1 H), 7,47 (d, <i>J</i> = 7,70 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,28 Гц, 1 H), 3,97–4,09 (m, 2 H), 3,84 (ddd, <i>J</i> = 10,54, 8,78, 3,51 Гц, 1 H), 3,57–3,74 (m, 2 H), 3,00 (s, 6 H), 2,47–2,65 (m, 4 H), 2,18–2,41 (m, 1 H); [M+H] ⁺ 543.
I-41			26	(CD ₃ OD): 8,60 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,10 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1 H), 7,91 (dd, <i>J</i> = 7,91, 1,88 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,30 Гц, 1 H), 7,43 (d, <i>J</i> = 5,23 Гц, 1 H), 4,44 (d, <i>J</i> = 13,80 Гц, 2 H), 3,57 (br s, 4 H), 3,47–3,54 (m, 4 H), 3,35–3,45 (m, 1 H), 2,95–3,04 (m, 5 H), 2,56 (s, 3 H), 2,16 (d, <i>J</i> = 10,79 Гц, 2 H), 1,62–1,78 (m, 2 H); [M+H] ⁺ 612.

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-42		CH ₃ NH ₂	90	(CD ₃ OD): 8,59–8,63 (m, 2 H), 7,96 (dd, J = 6,78, 2,26 Гц, 1 H), 7,73 (ddd, J = 8,60, 4,83, 2,13 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,45–7,47 (m, 1 H), 7,33–7,36 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 464.
I-43		NH ₃	32	(CD ₃ OD): 8,59–8,62 (m, 2 H); 7,96 (dd, J = 6,90, 2,13 Гц, 1 H), 7,74 (ddd, J = 6,02 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 5,38 Гц, 1 H), 7,34 (d, J = 2,01 Гц, 1 H); [M+H] ⁺ 450.
I-44		CH ₃ NH ₂		(CD ₃ OD): 8,59–8,64 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 7,80 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 7,66 Гц, 1 H), 7,55–7,60 (m, 2 H), 7,44 (d, J = 5,10 Гц, 1 H), 3,37 (s, 1 H), 2,85 (s, 3 H); [M+H] ⁺ 446,0.

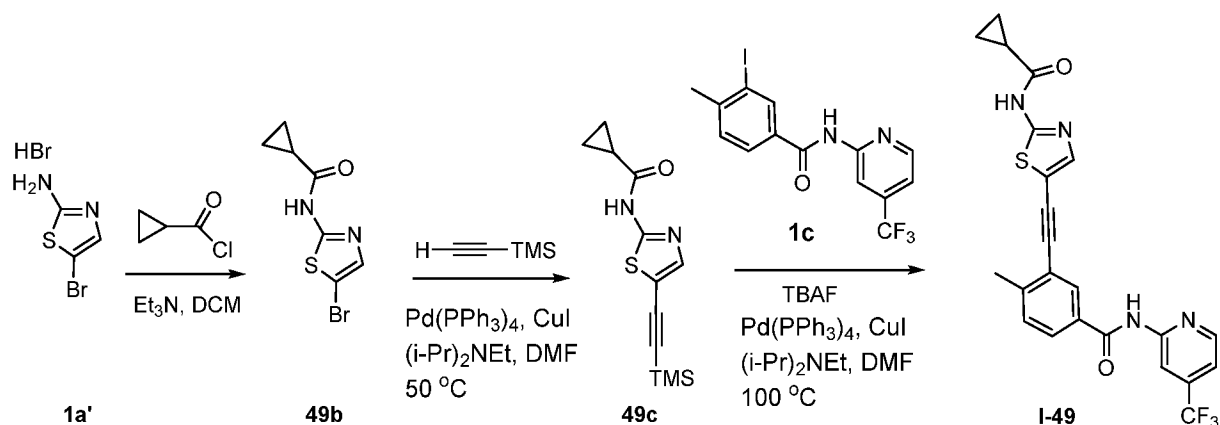
Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-45		CH ₃ NH ₂		(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,39 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H), 8,70 (d, <i>J</i> = 5,27 Гц, 1 H), 8,51– 8,54 (m, 1 H), 8,34 (dd, <i>J</i> = 6,90, 2,38 Гц, 1 H), 8,10 (ddd, <i>J</i> = 8,72, 4,96, 2,38 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,48–7,59 (m, 2 H), 2,72 (d, <i>J</i> = 4,52 Гц, 3 H); [M+H] ⁺ 464,0.
I-46				(CDCl ₃) 12,48– 12,73 (m, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,47 (d, <i>J</i> = 1,76 Гц, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 1,51 Гц, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 8,53 Гц, 1H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 1,76, 8,03 Гц, 1H), 7,73 (br d, <i>J</i> = 6,78 Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,66–3,74 (m, 2H), 3,66–3,74 (m, 2H), 3,60– 3,68 (m, 4H), 3,58–3,72 (m, 6H), 3,36–3,44 (m, 3H), 3,11– 3,26 (m, 3H), 2,82–2,98 (m, 2H), 2,50–2,60 (m, 3H), 2,04–

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Вых од (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
				2,20 (m, 4H); [M+H] ⁺ 600,2.
I-47			50	(CDCl ₃) 8,57 (dd, <i>J</i> = 1,26, 8,03 Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,90 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 2,01, 7,78 Гц, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,25–7,35 (m, 2H), 7,20–7,23 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,52–3,59 (m, 2H), 3,43–3,49 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); [M+H] ⁺ 547,3.

Соед. №	Структура соединения	Амин/спирт на стадии х.	Выход (%)	¹ H ЯМР (400 МГц) ppm; ESI-MS масса/заряд
I-48			17	(CDCl ₃) 9,60 (br s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 8,14 (dd, <i>J</i> = 2,01, 8,53 Гц, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 2,01 Гц, 1H), 7,84 (d, <i>J</i> = 8,67 Гц, 1H), 7,79 (d, <i>J</i> = 7,64 Гц, 1H), 7,53–7,63 (m, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 8,03 Гц, 1H), 3,59–3,64 (m, 2H), 3,46–3,54 (m, 2H), 3,43–3,46 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,54 (s, 3H); [M+H] ⁺ 542,3.

Способ В

Пример 2: 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-49)

**Стадия 1. N-(5-бромтиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамида (49b)**

[00269] К раствору 2-амино-5-бромтиазол моногидробромида (1a') (5,2 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.) в 40 мл DCM добавляли 4,2 мл Et₃N. К полученной смеси

медленно добавляли раствор циклопропанкарбонилхлорида (1,83 мл, 2,09 г, 20,0 ммоль, 1,0 экв.) в 10 мл DCM при -78°C . После перемешивания при к. т. в течение 30 мин. добавляли дополнительные 0,5 мл циклопропанкарбонилхлорида в 5 мл DCM при -78°C и смесь перемешивали при к. т. в течение дополнительного 1 часа. Нас. водн. Na_2CO_3 (15 мл) при перемешивании добавляли при к. т. в течение 15 мин. Органические слои разделяли и водный слой экстрагировали DCM (1 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с помощью ротационного выпаривания с получением белого твердого вещества (**49b**), промывали с помощью EtOAc, высушивали под вакуумом и затем применяли непосредственно на следующем этапе без очистки (3 г, 60%).

Стадия 2. N-(5-((триметилсилил)этинил)тиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамид (49с)

[00270] Герметизированную трубку загружали N-(5-бромтиазол-2-ил)циклопропанкарбоксамидом (**49b**) (3,0 г, 12,1 ммоль, 1,0 экв.), Pd(PPh₃)₄ (583 мг), CuI (191 мг), триметилсилилацетиленом (2,25 мл, 1,57 г, 15,9 ммоль, 1,3 экв), DIPEA (2,57 мл) и DMF (25 мл). После дегазирования с помощью N₂ реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Растворители удаляли с помощью ротационного выпаривания и добавляли нас. водн. Na₂CO₃ и DCM. Объединенные органические слои, полученные экстракцией, концентрировали и неочищенную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:5) с получением промежуточного соединения **49c** в виде твердого вещества желтого цвета.

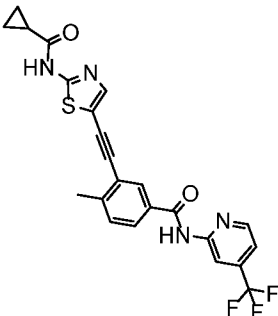
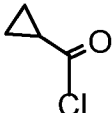
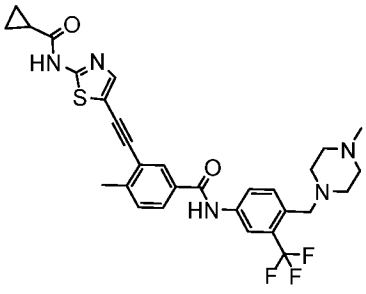
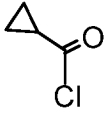
Стадия 3. 3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамид (I-49)

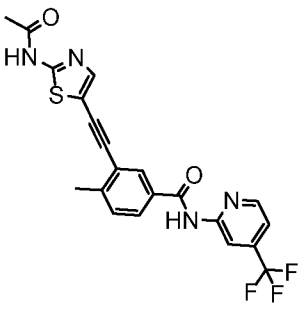
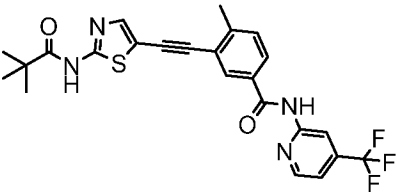
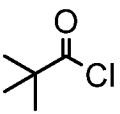
[00271] Смесь промежуточного соединения **1с** (1,727 г, 4,25 ммоль, 1,0 экв.), промежуточного соединения **49с** (1,238 г, 4,68 ммоль, 1,14 экв.), Pd(PPh₃)₄ (489 мг), CuI (126 мг), DIPEA (6,3 мл) и TBAF (1,0 М в THF, 5,2 мл) в 10 мл DMF дегазировали с помощью N₂ и затем нагревали при перемешивании при 100°C в течение ночи. После удаления летучих веществ с помощью ротационного выпаривания, добавляли нас. водн. Na₂CO₃ и DCM. Объединенные органические слои из экстракции

концентрировали и неочищенную смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с EtOAc/гептан 1:5) с получением твердого вещества желтого цвета, которое промывали EtOAc, фильтровали и дополнительно промывали с помощью MeOH с получением указанного в заголовке соединения **I-49** в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

[00272] Соединения, указанные в таблице 2, синтезировали согласно способу В выше с применением соответствующих хлорангидридов на стадии 1 и соответствующих йодпиридинил- или йодфенилбенамидов.

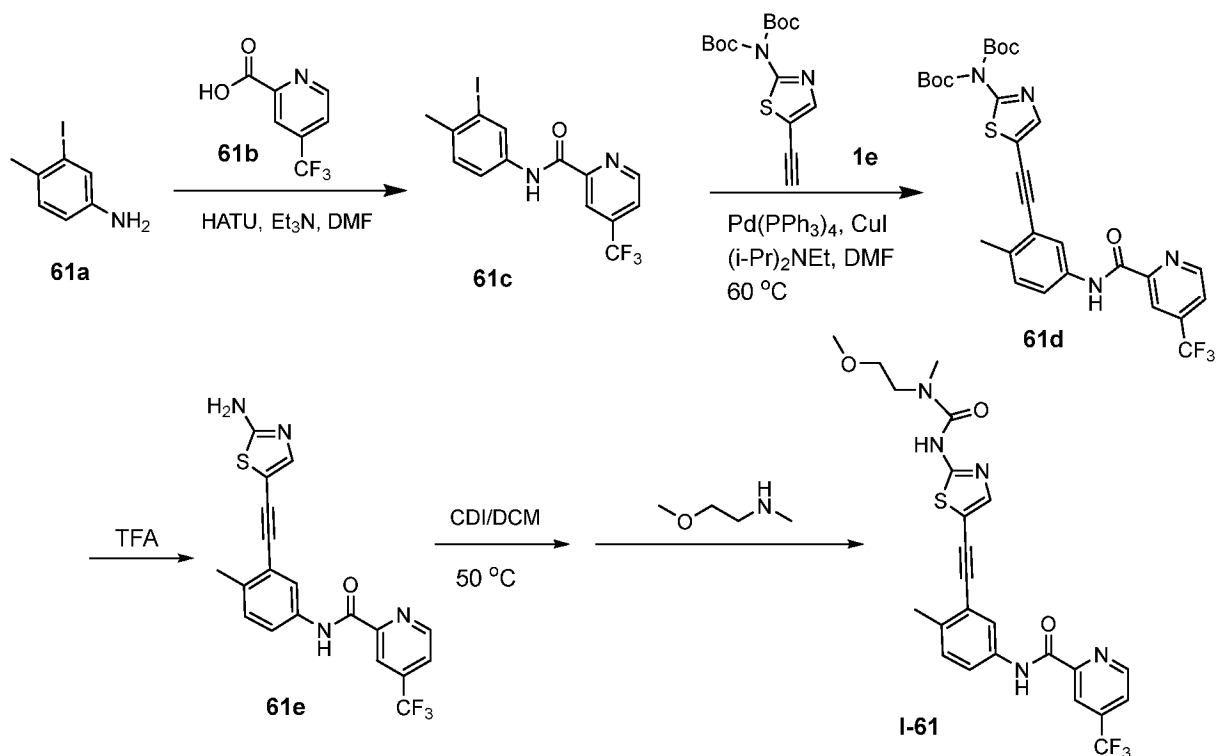
ТАБЛИЦА 2:

Соед. №	Соединение	Хлорангидрид на стадии 1	¹ H ЯМР (400 МГц) (δ ppm)	ESI-MS масса/заряд
I-49			(DMSO- <i>d</i> ₆): 12,74 (br s, 1 H), 11,31 (s, 1 H), 8,69 (d, 1 H), 8,53 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 7,97 (dd, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,42–7,62 (m, 2 H), 1,93–2,04 (m, 1 H), 0,86–1,04 (m, 4 H).	[M+H] ⁺ 437
I-50			(CD ₃ OD) 8,15 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 8,60 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 582.2

			7,66 (s, 1H), 7,45 (d, $J =$ 8,16 Гц, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,69–2,51 (br, s, 11H), 2,39 (s, 3H), 1,88–1,95 (m, 1H), 0,86–1,11 (m, 4H).	
I-51			(DMSO- d_6) 12,45 (s, 1 H), 11,30 (s, 1 H), 8,70 (br s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,22 (d, $J = 1,63$ Гц, 1 H), 7,95–8,03 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,47–7,62 (m, 2 H), 2,19 (s, 3 H).	$[M+H]^+$ 445
I-52			(CDCl ₃): 9,28 (br s, 1 H), 8,79 (br s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,74 (d, $J = 7,98$ Гц, 1 H), 7,66 (br s, 1 H), 7,32 (d, J $= 8,03$ Гц, 1 H), 7,22 (d, J $= 5,34$, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 1,28 (s, 9 H).	$[M+H]^+$ 487

Способ С

Пример 3: N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (I-61)



Стадия 1. N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**61c**)

[00273] К раствору 4-(трифторметил)пиридин-2-карбоновой кислоты (**61b**, 11 г) и 3-йод-4-метил-анилина (**61a** 13,4 г) в DMF (70 мл) добавляли HATU (26,3 г) и триэтиламин (29,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляли водой (400 мл). После перемешивания в течение 15 мин. твердое вещество собирали путем фильтрации и промывали водой. Твердый продукт высушивали *in vacuo* с получением твердого вещества белого цвета (**61c**, 22 г, 94%).

Стадия 2. трет-бутил N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил]тиазол-2-ил]карбамат (**61d**)

[00274] Смесь бис-трет-бутил-(5-бромтиазол-2-ил)карбамата **1e** (6,2 г), N-(3-йод-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида **61c** (7,4 г), тетраakis(трифенилфосфин) палладия(0) (1,3 г) и CuI (0,2 г) в DMF (100 мл) дегазировали и затем добавляли DIPEA (4,7 мл). После перемешивания при 60 °C в течение 2 ч смесь концентрировали посредством ротационного выпаривания. Полученный остаток растворяли в DCM (200 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 10% EtOAc в гептане) с получением твердого (**61d**, 7,5 г, 68%).

Стадия 3. **N-(3-((2-аминотиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил) пиколинамид (**61e**)**

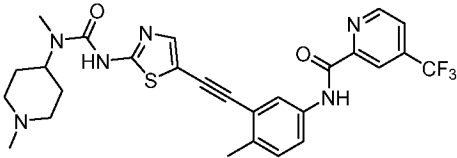
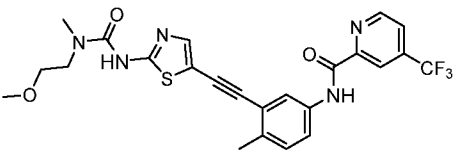
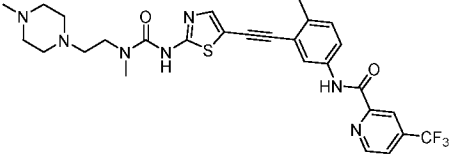
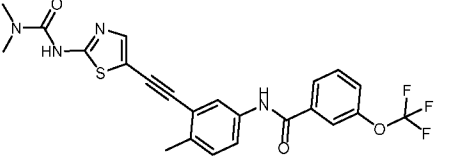
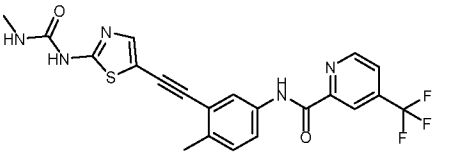
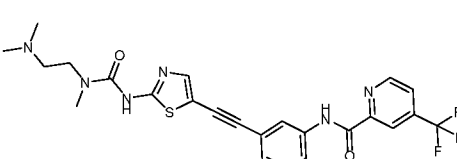
[00275] К раствору трет-бутил-N-трет-бутоксикарбонил-N-[5-[2-[2-метил-5-[[4-(трифторметил)пиридин-2-карбонил]амино]фенил]этинил-2-ил]карбамата **61d** (12 г) в DCM (30 мл) добавляли TFA (30 мл) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Летучие компоненты удаляли ротационным испарением и полученный остаток растворяли в DCM (300 мл) и промывали водой (100 мл). Органический слой высушивали, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 5% MeOH в дихлорметане) с получением промежуточного соединения **61e** в виде твердого вещества светло-коричневого цвета (7,3 г, 91%). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,97–8,99 (d, *J* = 5,15 Гц, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,92–7,96 (m, 2 H), 7,65–7,68 (dd, *J* = 8,28, 2,38 Гц, 1 H), 7,28–7,30 (d, *J* = 8,41 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 2,45 (s, 3 H). EI-MS: [M+H]⁺ 403,1.

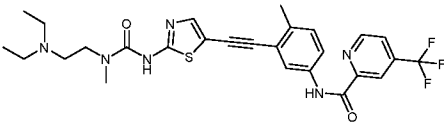
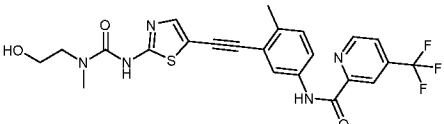
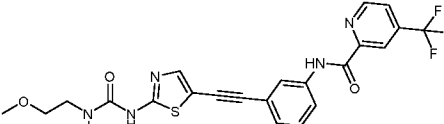
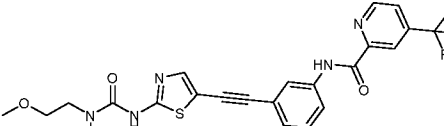
Стадии 4 и 5. **N-(3-((2-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-4-(трифторметил)пиколинамид (**I-61**)**

[00276] К раствору промежуточного соединения **61e** (0,07 г,) в DCM (20 мл) добавляли CDI (0,07 г). После перемешивания реакционной смеси при 50°C в течение ночи добавляли N,N,N'-триметилендиамин (0,35 г) и затем перемешивали в течение дополнительных 1 ч. После фильтрования и концентрации фильтратов неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюирование с 5% MeOH в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения **I-61** (0,049 г, 53,1%).

[00277] Соединения, указанные в таблице 3, синтезировали согласно способу С выше с использованием соответствующего N-(йодфенил)-4-(трифторметил)пиколинамида или N-(3-йод-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамида на стадии 2 и соответствующего амина на стадии 5.

ТАБЛИЦА 3:

Соед. №	Структура соединения	^1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm)	ESI-MS масса/з аряд
I-53		(CDCl ₃): 9,80 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,34–8,59 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 2,26 Гц, 1 H), 7,62–7,67 (m, 2 H), 7,46 (s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,00 Гц, 2 H), 4,12 (br s, 1 H), 2,81–2,90 (m, 5 H), 2,39 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H), 1,92–2,09 (m, 2 H), 1,75 (m, 2 H), 1,59–1,67 (m, 2 H).	[M+H] ⁺ 557,2
I-54		(CDCl ₃) 9,89 (s, 1 H), 9,54 (br s, 1 H), 8,83 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 2,38 Гц, 1 H), 7,72–7,78 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,26–7,30 (m, 1 H), 3,44–3,66 (m, 7 H), 3,08 (s, 3 H) 2,49 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 518,2
I-55		(CD ₃ OD) 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 5,05 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,28, 2,26 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,31 (d, J = 8,41 Гц, 1 H), 3,49–3,57 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,59–2,84 (m, 10 H), 2,48 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 586,2
I-56		(DMSO- <i>d</i> ₆): 11,06 (br. s., 1H), 10,38 (s, 1H), 8,03 (dt, J = 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 2,3 Гц, 2H), 7,60–7,75 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 2,98 (s, 6H), 2,41 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 489,1
I-57		(DMSO- <i>d</i> ₆): 10,85 (s, 2 H) 9,04–9,05 (d, J = 5,14 Гц, 1 H) 8,35–8,36 (m, 1 H) 8,09–8,11 (d, J = 5,56 Гц, 2 H) 7,80–7,83 (dd, J = 8,28, 2,26 Гц, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,32–7,34 (d, J = 8,41 Гц, 1 H) 2,72 (d, J = 4,64 Гц, 3 H) 2,41 (s, 3 H).	[M+H] ⁺ 460,0
I-58		(CD ₃ OD): 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,39–8,51 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,27 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 2,26, 8,28 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 3,60 (t, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,69 (t, J = 5,33 Гц, 2H), 2,36–2,53 (m,	[M+H] ⁺ 531,2

Соед. №	Структура соединения	^1H ЯМР (400 МГц): δ (ppm)	ESI-MS масса/заряд
		9H).	
I-59		(CD ₃ OD): 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,44–8,47 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,07 Гц, 1H), 7,69 (dd, J = 2,32, 8,22 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,41 Гц, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,72–2,85 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,22 Гц, 6H).	[M+H] ⁺ 559,2
I-60		(DMSO- d_6): 10,96 (br d, J = 1,25 Гц, 1H), 10,85 (s, 1H), 9,05 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,41 Гц, 2H), 7,82 (dd, J = 2,26, 8,28 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,53 Гц, 1H), 3,52–3,62 (m, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,28 (t, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 504,1
I-61		(DMSO- d_6): 10,99 (br s, 1H), 10,93 (s, 1H), 9,06 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,36–8,38 (m, 1H), 8,10–8,16 (m, 2H), 7,93 (ddd, J = 1,00, 2,13, 8,28 Гц, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,44 (t, J = 7,97 Гц, 1H), 7,31 (td, J = 1,19, 7,91 Гц, 1H), 3,42–3,63 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,01 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 504,1
I-62		(CD ₃ OD): 8,98 (d, J = 5,02 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 2,70, 6,21 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,06 Гц, 1H), 7,83 (ddd, J = 2,76, 4,52, 9,03 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,22 (t, J = 9,03 Гц, 1H), 3,59–3,67 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).	[M+H] ⁺ 522,0

Биохимический анализ

Пример 4. Анализ c-Kit

Разработка линий клеток, разработанных с помощью Ba/F3 KIT

[00278] KIT кДНК синтезировали с помощью GenScript и клонировали в вектор PIVX-IRES-Puro (Clontech). Вирусные частицы получали путем трансфекции векторов

PIVX-IRES-puro, содержащих мутантные гены KIT, в клетки HEK293 (Invitrogen) с использованием набора транс-лентивирусных ORF (Thermo Scientific). Через 48 часов после трансфекции надосадочные жидкости, содержащие вирус, собирали и инкубировали в течение других 48–72 часов с родительскими клетками Ba/F3 (DSMZ) в присутствии 10 нг/мл IL-3 (R&D Systems). Затем трансдуцированные клетки Ba/F3 отбирали путем удаления IL-3 и пурамицина (0,5–1 мкг/мл, Invitrogen).

Анализ жизнеспособности

[00279] Клеточные линии (например, EX11DEL, EX11DEL/D816H, EX11DEL/T670I и EX11DEL/V654A) высевали в 384-луночные планшеты с использованием RPMI 1640, дополненной 10% FBS, при плотностях, которые обеспечивали линейный рост, и инкубировали при 37°C в 5% (об./об.) CO₂. Клетки обрабатывали с помощью восьми концентраций соединения при 4-кратном разведении (10 мкМ до 0,61 нМ) и жизнеспособность оценивали с применением анализа Cell Titer-Glo (Promega) через 72 часа. Данные наносили на график в виде процента жизнеспособности относительно обработанных среда-носителем клеток. Кривые доза-ответы получали и использовали для расчета значений IC₅₀.

[00280] Таблица 4. с-Активность соединений по настоящему изобретению в анализе с-Kit. ++++ указывает IC₅₀ менее чем приблизительно 10 нМ, +++ указывает на IC₅₀ от приблизительно 10 нМ до приблизительно 50 нМ, ++ указывает IC₅₀ от приблизительно 50 нМ до приблизительно 100 нМ, а также указывает IC₅₀ более чем приблизительно 100 нМ и менее чем приблизительно 10 Мкм.

ТАБЛИЦА 4. Анализ skit.

Соед. №	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (нМ)
I-1	++++	++++	++++	++++
I-2	++++	+++	++++	++++
I-3	++++	+++	+++	+++
I-4	++++	++++	++++	+++
I-5	++++	+++	+++	+++
I-6	++++	+++	+++	+++
I-7	++++	+++	++++	+++
I-8	++++	++++	++++	+++
I-9	++++	+++	++++	+++
I-10	++++	++++	++++	++++

Соед. №	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (нМ)
I-11	++++	+++	+++	+++
I-12	++++	+++	++	++
I-13	++++	+++	+++	+++
I-14	++++	+++	+++	+++
I-15	++++	+++	+++	+++
I-16	++++	+++	++++	+++
I-17	++++	+++	+++	+++
I-18	++++	+++	+++	+++
I-19	++++	+++	+++	+++
I-20	++++	+++	+++	+++
I-21	++++	+++	+++	+++
I-22	++++	++++	++++	++++
I-23	++++	+++	++++	+++
I-24	++++	++++	++++	++++
I-25	+++	+++	+++	+++
I-26	+++	+++	+++	+++
I-27	++++	+++	++++	+++
I-28	++++	+++	+++	+++
I-29	++++	++++	++++	+++
I-30	++++	+++	+++	+++
I-31	+++	++	+++	++
I-32	++++	+++	+++	+++
I-33	+++	++	+++	++
I-34	++++	+++	+++	+++
I-35	++++	++++	++++	+++
I-36	++++	+++	+++	+++
I-37	++++	++++	++++	++++
I-38	++++	++	++	++
I-39	+++	+	+	+
I-40	++++	+++	++++	+++
I-41	++++	+++	+++	+++
I-42	++++	+	+	+
I-43	++++	+	+	+
I-44	++++	+++	++++	+++
I-45	++++	+++	++++	+++
I-46	+++	+++	+++	++
I-47	++++	+++	+	+++
I-48	++++	+++	+++	++
I-49	++++	+++	+++	+++
I-50	+++	+++	+++	+
I-51	++++	+++	+++	+++
I-52	+++	+	+	+
I-53		+++	++	+++
I-54	++++	+++	+++	+++

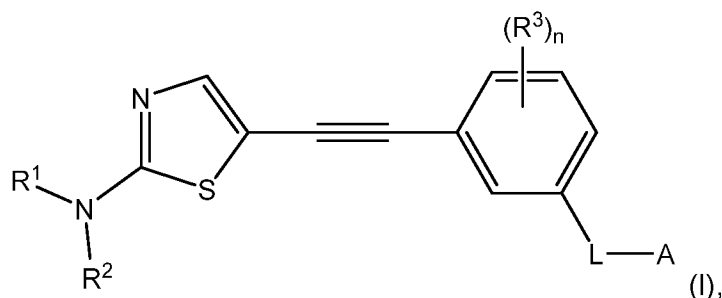
Соед. №	BAF3 FL KIT EX11DEL (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/D816H (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/T670I (нМ)	BAF3 FL KIT EX11DEL/V654A (нМ)
I-55		+++	++	+++
I-56	+++++	+++	+++	+++
I-57	+++++	+++++	+++	+++++
I-58	+++++	++	+	++
I-59	+++	++	+	+
I-60	+++++	+++	++	+++
I-61	+++++	+++	+++	+++
I-62	+++++	+++	+++++	+++

Эквиваленты

[00281] Специалист в данной области поймет или сможет определить с помощью не более чем обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Такие эквиваленты предназначены для включения в объем следующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где

L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$;

A представляет собой 5–10-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более R^4 ;

R^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-(CH_2)_qC(O)OH$ или $-C(O)N(R^7)_2$;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, $-OH$, CN , $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S;

R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S;

R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и $-OH$, и где (C_1-C_6) алкил необязательно замещен одним или более R^{11} ;

или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4–7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, $-OH$ и 4–7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и необязательно замещенного одним или более (C_1-C_6) алкилами;

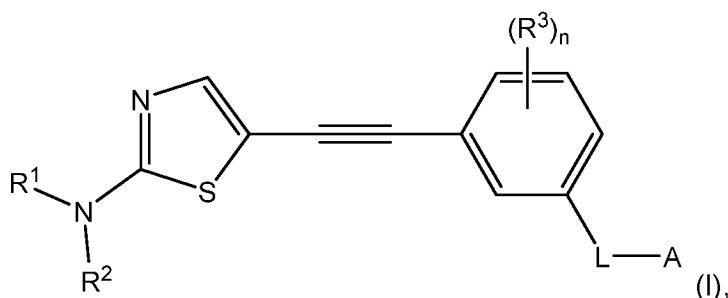
R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, $-OH$, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, или 4–7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1–3 гетероатома, выбранные из N, O или S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила и OH ; и

каждый из p и q независимо равен 0, 1 или 2;

каждый n равен 0; и

при условии, что если A представляет собой фенил и R^1 представляет собой H, то R^2 не является $-C(O)CH_3$.

2. Соединение формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

L представляет собой $-C(O)NR^5-$ или $-NR^5C(O)-$;

A представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним или более R^4 ;

R^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, $-(CH_2)_qC(O)OH$ или $-C(O)N(R^7)_2$;

R^2 представляет собой (C_1-C_6) алкил, $-C(O)R_8$ или $-C(O)NR^9R^{10}$;

каждый R^3 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген или OH;

каждый R^4 в каждом случае независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, галоген, -OH, CN, $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4-7-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероарил, где гетероарил содержит 5- или 6-членное кольцо и 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и где гетероциклоалкил или гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино и (C_1-C_6) диалкиламино;

R^5 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил;

каждый R^6 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R^7 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

R^8 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, (C_2-C_6) алкенил, (C_1-C_3) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^9 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

R^{10} представляет собой H, (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_3-C_7) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, где циклоалкил или гетероциклоалкил независимо замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино и -OH, и где (C_1-C_6) алкил независимо замещен одним или более R^{11} ;

или R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, необязательно замещенное одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) гидроксиалкила, $-(CH_2)_q-NH_2$, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ алкиламино, $-(CH_2)_q-(C_1-C_6)$ диалкиламино, $-C(O)(C_1-C_6)$ алкила, -OH, и 4-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S, и необязательно замещен одним или более (C_1-C_6) алкилами;

R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси, -OH, $-NH_2$, (C_1-C_6) алкиламино, (C_1-C_6) диалкиламино, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N, O или S, или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранных из N,

О или S, где гетероциклоалкил независимо замещен одним или более заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила и OH; и

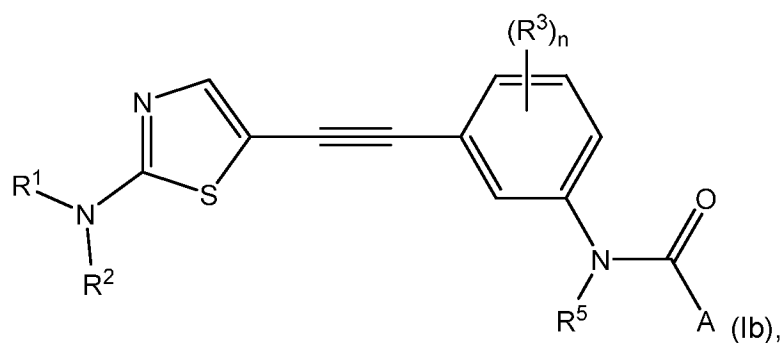
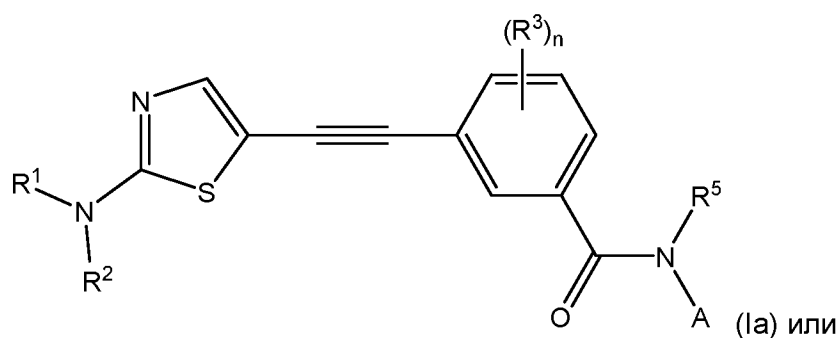
каждый из p и q независимо равен 0, 1 или 2;

каждый n равен 0;

и

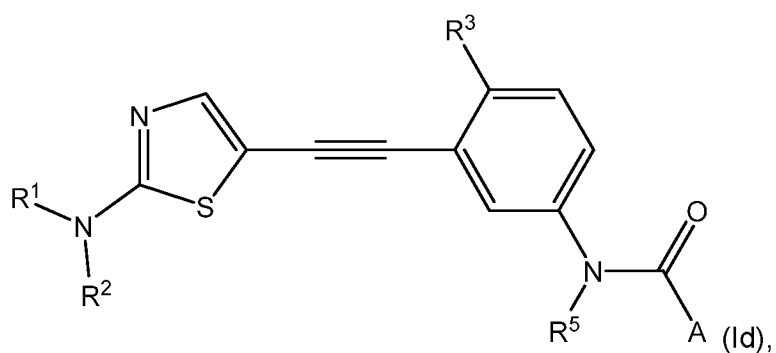
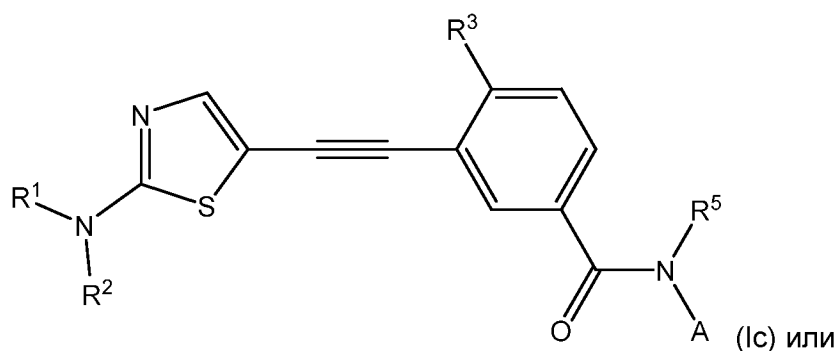
при условии, что в случае, когда A представляет собой фенил и R¹ представляет собой H, R² не является -C(O)CH₃.

3. Соединение по п. 1 или 2, где L представляет собой -C(O)NR⁵-.
4. Соединение по п. 1 или 2, где L представляет собой -NR⁵C(O)-.
5. Соединение по п. 2, где n равен 1, и R³ представляет собой метил или F.
6. Соединение по п. 1, где A представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним или более R⁴.
7. Соединение по п. 2, где A представляет собой фенил, замещенный одним или более R⁴.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R⁵ представляет собой H.
9. Соединение по п. 1 или 2, характеризующееся одной из следующих формул (Ia) или (Ib):



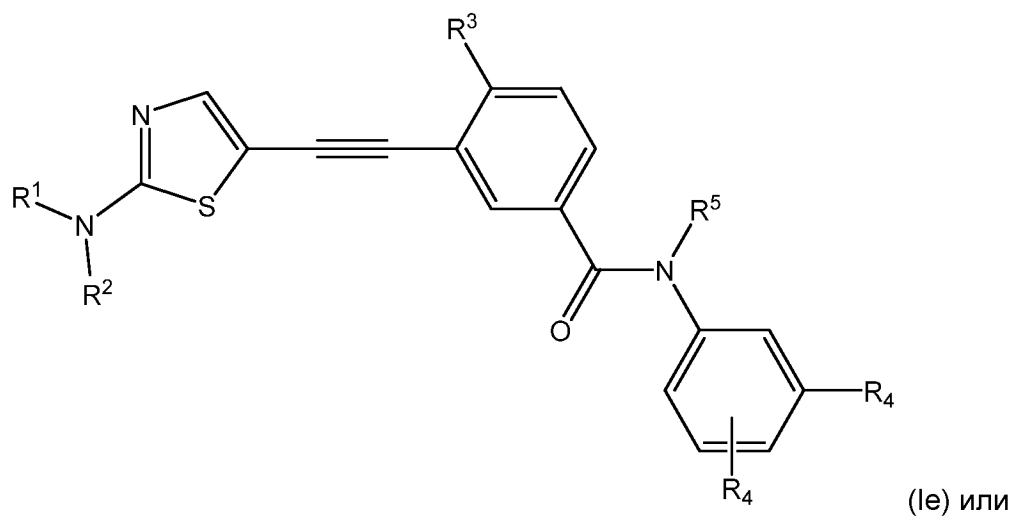
или его фармацевтически приемлемая соль.

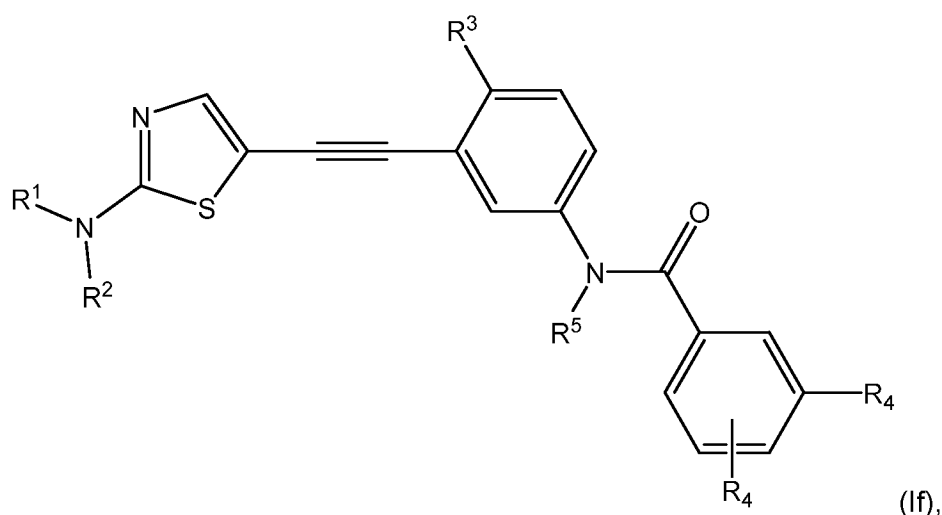
10. Соединение по п. 1 или 2, характеризующееся одной из следующих формул (Ic) или (Id):



или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п. 2, характеризующееся одной из следующих формул (Ie) или (If):





или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 11, где R^5 представляет собой H.

13. Соединение по п. 11 или п. 12, где один R^4 представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил, и другой R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

14. Соединение по любому из пп. 11–13, где по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, CN или $-(C(R^6)_2)_p$ -гетероциклоалкил, где гетероциклоалкил содержит 4–7-членное кольцо и 1–3 гетероатома, выбранные из N, O и S.

15. Соединение по любому из пп. 11–14, где по меньшей мере один R^4 представляет собой CF_3 , и другой R^4 представляет собой $-OCH_3$, CN или $-(CH_2)$ -пирролил.

16. Соединение по любому из пп. 11–15, где R^1 представляет собой H, и R^2 представляет собой $-C(O)NR^9R^{10}$.

17. Соединение по п. 16, где R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил.

18. Соединение по п. 16, где R^9 представляет собой H, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R^{11} .

19. Соединение по п. 18, где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси.

20. Соединение по п. 19, где (C_1-C_6) алкокси представляет собой $-OCH_3$.

21. Соединение по п. 16, где R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил.

22. Соединение по п. 16, где R^9 представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R^{10} представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним R_{11} .

23. Соединение по п. 22, где R^{11} представляет собой (C_1-C_6) алкокси.

24. Соединение по п. 23, где (C_1-C_6) алкокси представляет собой $-OCH_3$.

25. Соединение по п. 1, выбранное из:

3-((2-(3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)пиридин-2-ил)бензамида (**I-44**); и

N-(3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)фенил)-4-(трифторметил)пиколинамида (**I-61**);

или их фармацевтически приемлемой соли.

26. Соединение по п. 2, выбранное из:

3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-(пирролидин-1-илметил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (**I-46**);

N-(2-метокси-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамида (**I-47**);

N-(4-циано-3-(трифторметил)фенил)-3-((2-(3-(2-метоксиэтил)-3-метилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилбензамида (**I-48**);

3-((2-(циклопропанкарбоксамидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метил-N-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-3-(трифторметил)фенил)бензамида (**I-50**); и

N-(3-((2-(3,3-диметилуреидо)тиазол-5-ил)этинил)-4-метилфенил)-3-(трифторметокси)бензамида (**I-56**);

или их фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый разбавитель, вспомогательное вещество или носитель.

28. Способ лечения заболевания или нарушения, опосредованного c-Kit, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по п. 28, где заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, выбрано из нарушения пролиферации клеток, фиброзного нарушения и метаболического нарушения.

30. Способ по п. 29, где указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак.

31. Способ по п. 30, где указанный рак выбран из группы, состоящей из лейкоза, мастоцитомы, мелкоклеточного рака легкого, рака яичка, рака желудочно-кишечного тракта, рака центральной нервной системы, рака женских половых путей, саркомы нейроэктодермального происхождения и неоплазии из шванновских клеток, ассоциированной с нейрофиброматозом.

32. Способ по п. 31, где указанный рак выбран из группы, состоящей из мелкоклеточной карциномы легкого, острого миелоидного лейкоза (AML), нейробластомы, форм злокачественной меланомы, колоректального рака, системного мастоцитоза (SM) и гастроинтестинальных стромальных опухолей (GIST).

33. Способ по п. 28, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, представляет собой рассеянный склероз.

34. Способ по п. 28, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, представляет собой астму.

35. Способ по п. 28, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, представляет собой аллергическую реакцию.

36. Способ по п. 28, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, представляет собой воспалительный артрит.

37. Способ по п. 28, где указанное заболевание или нарушение, опосредованное c-Kit, представляет собой мастоцитоз.

38. Способ модуляции c-Kit, предусматривающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемой соли.

39. Способ ингибирования c-Kit, предусматривающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ лечения или предупреждения заболевания, в котором задействована c-Kit, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом,

эффективного количества соединения по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемой соли.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ARD-485WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2017/066291	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14 December 2017 (14-12-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15 December 2016 (15-12-2016)
Applicant ARIAD PHARMACEUTICALS, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/066291

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D417/12 C07D277/44 A61K31/427 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/133562 A2 (ARIAD PHARMA INC [US]; SHAKESPEARE WILLIAM C [US]; HUANG WEI-SHENG [US]) 22 November 2007 (2007-11-22) examples 5, 6 ----- -/-	1-96



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2018

Date of mailing of the international search report

22/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, Joan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/066291

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MATHEW THOMAS ET AL: "Discovery of 5-(arenethynyl) hetero-monocyclic derivatives as potent inhibitors of BCRABL including the T315I gatekeeper mutant", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 21, no. 12, 14 April 2011 (2011-04-14), pages 3743-3748, XP028387839, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2011.04.060 [retrieved on 2011-04-22] compound 81	1-96
A	----- WO 2012/089106 A1 (SUN SHUPING [CN]) 5 July 2012 (2012-07-05) second formula page 26 -----	1-96

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2017/066291

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007133562 A2	22-11-2007	AU 2007249926 A1	22-11-2007
		BR PI0710331 A2	20-03-2012
		CA 2650273 A1	22-11-2007
		CN 103467385 A	25-12-2013
		EA 200870515 A1	30-06-2009
		EP 2024366 A2	18-02-2009
		ES 2555515 T3	04-01-2016
		JP 5273038 B2	28-08-2013
		JP 2009536652 A	15-10-2009
		KR 20090018942 A	24-02-2009
		US 2009149471 A1	11-06-2009
		US 2013005738 A1	03-01-2013
		US 2017369446 A1	28-12-2017
		WO 2007133562 A2	22-11-2007

WO 2012089106 A1	05-07-2012	CN 103370324 A	23-10-2013
		WO 2012089106 A1	05-07-2012
