

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202293323** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2023.01.11

(22) Дата подачи заявки
2021.05.13

(51) Int. Cl. *C07D 215/233* (2006.01)
C07D 215/42 (2006.01)
C07D 239/94 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ENPP1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/024,937**

(32) **2020.05.14**

(33) **US**

(86) **PCT/US2021/032249**

(87) **WO 2021/231726 2021.11.18**

(71) Заявитель:
ВИР БАЙОТЕКНОЛОДЖИ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

Саито Роланд Д., Тсе Винстон К. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение представляет композиции и способы производных хинолина, хиназолинов и пиридилпиридинов для ингибирования модуляторов ENPP1.

A1

202293323

202293323

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576499EA/085

МОДУЛЯТОРЫ ENPP1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

По настоящей заявке испрашивается приоритет предварительной заявки на патент США No. 63/024937, поданной 14 мая 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

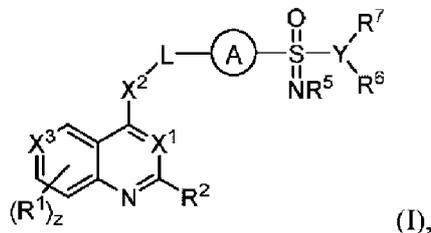
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Эктонуклеотидпирофосфат/фосфодиэстераза 1 (ENPP1) катализирует расщепление внеклеточного аденозинтрифосфата (АТФ) на аденозинмонофосфат (АМФ) и пирофосфат (PP) - важный ингибитор кальцификации тканей. Кроме того, ENPP1 расщепляет циклический гуанозинмонофосфат-аденозинмонофосфат (сGAMP), молекулу вторичного мессенджера, которая опосредует активацию интерферонов типа I и других воспалительных цитокинов и хемокинов путем активации стимулятора генов интерферона (STING). С терапевтической точки зрения использование модуляторов ENPP1 может иметь особое преимущество в таких применениях, как противовирусная терапия, антибактериальная терапия, иммунотерапия, иммунологические адъюванты, ингибиторы пирофосфата и противовоспалительная терапия.

Существует потребность в новых модуляторах ENPP1 для лечения заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединение, представленное структурой формулы (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X¹ выбран из N и C(R³);

X² отсутствует или выбран из O, S, C(R⁸)₂, N(R⁴) и C₃₋₆ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁹;

X³ выбран из N и C(R^{3'});

Y выбран из N и C(H);

R¹ выбран из:

галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹,

$-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R^2 выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R^3 выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

$R^{3'}$ выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L отсутствует или выбран из метилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-NO_2$ и $-CN$;

Кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, где заместители на кольце A в каждом случае независимо выбраны из:

галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$ и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$,

$-\text{NO}_2$, $=\text{O}$ и $-\text{CN}$;

R^4 выбран из водорода, C_{1-5} алкила, и C_{3-6} карбоцикла, где C_{1-5} алкил и C_{3-6} карбоцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^5 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла;

где заместители на R^5 , R^6 и R^7 или кольца, образованные из них, независимо выбраны в каждом случае из:

галогена, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$ и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$, $-\text{CN}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

каждый R^8 независимо выбран из:

водорода, галогена, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{SR}^{51}$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{SR}^{51}$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$;

каждый R^9 независимо выбран из:

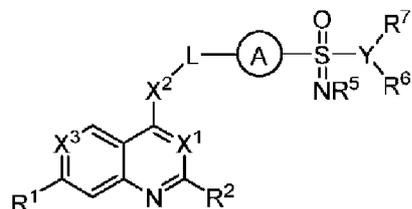
галогена, $-\text{OR}^{61}$, $-\text{SR}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{61})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{61}$, $-\text{SR}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{61})_2$, $-\text{NO}_2$, и $-\text{CN}$;

каждый R^{11} , R^{21} , R^{31} , R^{41} , R^{51} и R^{61} независимо выбран из: водорода; и C_{1-5} алкила,

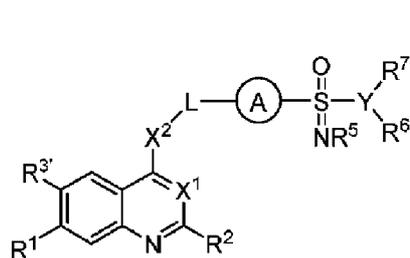
C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₈ карбоцикла, и 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, -CN, -NO₂, -NH₂, =O, =S, C₁₋₅ алкила, -C₁₋₅ галогеналкила и -O-C₁₋₅ алкила; и z выбран из 0-3.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формулы (I)

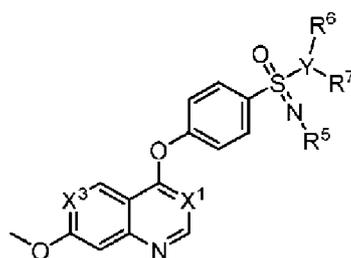


представлено формулой (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE):

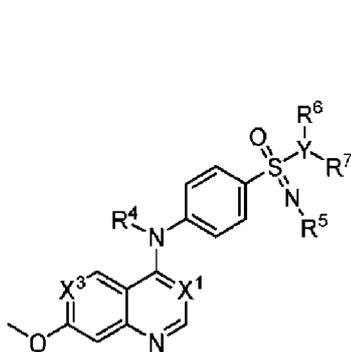
(IA),



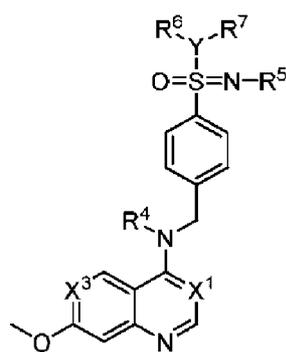
(IB),



(IC),



(ID),



(IE).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE) и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу ингибирования ENPP1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту соединения или соли формулы (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу активации активности STING у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту соединения формулы (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу активации иммунного ответа на патоген у субъекта, нуждающегося в этом, включающему введение субъекту соединения формулы (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE).

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ

Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в этом описании, включены в настоящее описание посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая

отдельная публикация, патент или патентная заявка были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или патентные заявки, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в описании, данное описание имеет преимущественную силу и/или заменяет любой такой противоречащий материал.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Хотя в настоящем описании были показаны и описаны предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены только в качестве примера. Множество вариаций, изменений и замещений, не отступающих от изобретения, очевидны специалисту в данной области техники. Следует понимать, что различные альтернативы вариантам осуществления изобретения, описанным в настоящем документе, могут применяться при практическом использовании изобретения. Подразумевается, что прилагаемая формула изобретения определяет объем изобретения, и что способы и структуры в пределах этой формулы изобретения и их эквиваленты покрываются ею.

Определения

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем описании, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем описании, включены посредством ссылки.

Используемые в описании и формуле изобретения формы единственного числа включают ссылки во множественном числе, если из контекста явно не следует иное.

Термин «C_{x-y}», когда его используют в сочетании с химическим фрагментом, таким как алкил, алкенил или алкинил, означает включение групп, содержащих от x до y атомов углерода в цепи. Например, термин «C₁₋₆алкил» относится к насыщенным углеводородным группам, включающим прямые алкильные и разветвленные алкильные группы, которые содержат от 1 до 6 атомов углерода. Например, -C₁₋₆ алкил- может быть выбран из метила, этила, пропила, бутила, пентила и гексила, любой из которых необязательно замещен. Термин -C_{x-y}алкилен- относится к замещенной или незамещенной алкиленовой цепи с атомами углерода от x до y в алкиленовой цепи. Например, -C₁₋₆ алкилен- может быть выбран из метилена, этилена, пропилена, бутилена, пентилена и гексилена, любой из которых необязательно замещен.

«Алкил», как используется в настоящем описании, относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему только из атомов углерода и водорода, не имеющему ненасыщенности, и предпочтительно имеющему от одного до пятнадцати атомов углерода (т.е. C₁-C₁₅ алкил). В некоторых вариантах осуществления, алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (т.е. C₁-C₁₃ алкил). В некоторых вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (т.е. C₁-C₈ алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (т.е. C₁-C₅ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного

до четырех атомов углерода (*m.e.*, C₁-C₄ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*m.e.*, C₁-C₃ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*m.e.*, C₁-C₂ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит один атом углерода (*m.e.*, C₁ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*m.e.*, C₅-C₁₅ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*m.e.*, C₅-C₈ алкил). В других вариантах осуществления, алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₅ алкила). В других вариантах осуществления, алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*m.e.*, C₃-C₅ алкил). В некоторых вариантах осуществления, алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (н-пропила), 1-метилэтила (изопропила), 1-бутила (н-бутила), 1-метилпропила (втор-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтил (трет-бутила), 1-пентила (н-пентила). Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью.

"Алкенил", как используется в настоящем описании, относится к группе углеводородного радикала с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₁₂ алкенил). В некоторых вариантах осуществления, алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₈ алкенил). В некоторых вариантах осуществления, алкенил содержит от двух до шести атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₆ алкенил). В других вариантах осуществления, алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₄ алкенил). Алкенил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (т.е. винил), проп-1-енил (т.е. аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т.п.

"Алкинил", как используется в настоящем описании, относится к группе углеводородного радикала с прямой или разветвленной цепью, состоящей только из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₁₂ алкинил). В некоторых вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₈ алкинил). В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₆ алкинил). В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода (*m.e.*, C₂-C₄ алкинил). Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил и т.п.

Термины "C_{x-y}алкенил" и "C_{x-y}алкинил", как используется в настоящем описании, относятся к замещенным или незамещенным ненасыщенным алифатическим группам, аналогичным по длине и возможному замещению алкилам, описанным выше, но которые содержат по меньшей мере одну двойную или тройную связь, соответственно. Термин -C_{x-y}алкенилен- относится к замещенной или незамещенной алкениленовой цепи с атомами углерода от x до y в алкениленовой цепи. Например, -C₂₋₆алкенилен- может быть выбран из

этилена, пропилена, бутена, пентена и гексена, любой из которых необязательно замещен. Алкениленовая цепь может иметь одну двойную связь или более одной двойной связи в алкениленовой цепи. Термин $-C_{x-y}$ алкинилен- относится к замещенной или незамещенной алкиниленовой цепи с атомами углерода от x до y в алкениленовой цепи. Например, $-C_{2-6}$ алкенилен- может быть выбран из этилена, пропилена, бутена, пентена и гексена, любой из которых необязательно замещен. Алкиниленовая цепь может иметь одну тройную связь или более одной тройной связи в алкиниленовой цепи.

«Алкилен», как используется в настоящем описании, относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не имеющему ненасыщенности и предпочтительно имеющей от одного до двенадцати атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, бутилен и тому подобное. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся на концевых атомах, соответственно. Алкиленовая цепь может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

"Алкенилен", как используется в настоящем описании, относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся на концевых атомах углерода, соответственно. Алкениленовая цепь может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

"Алкинилен", как используется в настоящем описании, относится к прямой двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь и предпочтительно имеющей от двух до двенадцати атомов углерода. Алкиниленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через одинарную связь. Точки присоединения алкиниленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе находятся на концевых атомах углерода, соответственно. Алкиниленовая цепь может быть необязательно замещена одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе.

«Гало» или «галоген», как используется в настоящем описании, относится к галогеновым заместителям, таким как бром, хлор, фтор и йод.

"Галогеналкил", как используется в настоящем описании, относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, например, трифторметилу, дихлорметилу, бромметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметил-2-фторэтилу и тому подобное. Примеры галогензамещенных алканов («галогеналканов») включают галогенметан (например, хлорметан, бромметан, фторметан, йодметан), ди- и тригалогенметан (например, трихлорметан, трибромметан, трифторметан, трийодметан), 1-галогенэтан, 2-галогенэтан, 1,2-дигалогенэтан и любые другие подходящие комбинации алканов (или замещенных алканов) и галогенов. Когда алкильная группа замещена более чем одним галогеновым радикалом, каждый галоген может быть выбран независимо, например, 1-хлор,2-бромэтан.

«Карбоцикл», как используется в настоящем описании, относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, в котором каждый атом кольца представляет собой углерод. Карбоцикл может включать 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой арил. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления карбоцикл представляет собой циклоалкенил. В типичном варианте осуществления ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсировано с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если позволяет валентность, включается в определение карбоциклическая. Типичные карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Карбоцикл может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе. Бициклические карбоциклы могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы.

«Арил», как используется в настоящем описании, относится к радикалу, полученному из ароматической моноциклической или ароматической полициклической углеводородной кольцевой системы путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода. Ароматическая моноциклическая или ароматическая полициклическая углеводородная кольцевая система содержит только водород и углерод и от пяти до восемнадцати атомов углерода, где по меньшей мере одно из колец в кольцевой системе является ароматическим, т.е. содержит циклическую, делокализованную $(4n+2)$ π -электронную систему в соответствии с теорией Хюккеля. Кольцевая система, из которой происходят арильные группы, включает, но не ограничивается ими, такие группы, как бензол, флуорен, индан, инден, тетралин и нафталин.

«Гетероцикл», как используется в настоящем описании, относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или несколько гетероатомов. Примеры гетероатомов включают атомы N, O, Si, P, B, и S. Гетероциклы

включают 3-10-членные моноциклические кольца, 6-12-членные бициклические кольца и 6-12-членные мостиковые кольца. Каждое кольцо бициклического гетероцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Гетероцикл может быть присоединен к остальной части молекулы через любой атом гетероцикла, если позволяет валентность, например, через атом углерода или азота гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления гетероцикл представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероцикл представляет собой гетероциклоалкил. В типичном варианте осуществления гетероцикл, например, пиридил, может быть конденсирован с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексенном. Примеры гетероциклов включают пирролидинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, пиперидинил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, морфолинил, индазолил, индолил и хинолинил. Гетероцикл может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, такими как заместители, описанные в настоящем документе. Бициклические гетероциклы могут представлять собой конденсированные, мостиковые или спирокольцевые системы.

«Гетероарил» включает ароматические однокольцевые структуры, предпочтительно 5-7-членные кольца, более предпочтительно 5-6-членные кольца, чьи кольцевые структуры включают по меньшей мере один гетероатом, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, более предпочтительно один или два гетероатома. Термин «гетероарил» также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более колец, в которых два или более атомов являются общими для двух соседних колец, где по меньшей мере одно из колец является гетероароматическим, например, другие кольца могут быть ароматическими или неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими. Гетероарильные группы включают, например, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пиримидин и тому подобное.

"Замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие водород на одном или более атомах углерода или замещаемых гетероатомах, например, NH или NH₂ соединения. Будет понятно, что "замещение" или "замещенный" включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к стабильному соединению, то есть соединению, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и т.п. В некоторых вариантах осуществления, "замещенный" относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие два атома водорода на одном и том же атоме углерода, например, замена двух атомов водорода на одном атоме углерода оксо, имино или тиоксо группой. Как используется в настоящем описании, термин "замещенный", предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте, допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или различными для

соответствующих органических соединений.

В некоторых вариантах осуществления заместители могут включать любые заместители, описанные в настоящем документе, например: галоген, гидроксильный, оксо ($=O$), тиоксо ($=S$), циано ($-CN$), нитро ($-NO_2$), имино ($=N-H$), оксимо ($=N-OH$), гидразино ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значение 1 или 2); и алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероциклоалкил, гетероциклоалкилалкил, гетероарил и гетероарилалкил, любой из которых может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо ($=O$), тиоксо ($=S$), циано ($-CN$), нитро ($-NO_2$), имино ($=N-H$), оксимо ($=N-OH$), гидразин ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значение 1 или 2); где каждый R^a независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, гетероарила или гетероарилалкила, где каждый R^a , если позволяет валентность, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо ($=O$), тиоксо ($=S$), циано ($-CN$), нитро ($-NO_2$), имино ($=N-H$), оксимо ($=N-OH$), гидразин ($=N-NH_2$), $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (где t имеет значение 1 или 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (где t имеет значение 1 или 2) и $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (где t имеет значение 1 или 2); и где каждый R^b независимо выбран из прямой связи или прямой или разветвленной алкиленовой, алкениленовой или алкиниленовой цепи, и каждый R^c представляет собой неразветвленную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь. Специалистам в данной области техники будет понятно, что заместители сами могут быть замещены, если это необходимо.

Фармацевтически приемлемая соль также относится к любой соли, которая может образовываться *in vivo* в результате введения кислоты, другой соли или пролекарства, которое превращается в кислоту или соль. Соль включает одну или несколько ионных форм соединения, таких как конъюгированная кислота или основание, связанные с одним или несколькими соответствующими противоионами. Соли могут образовываться или включать одну или несколько депротонированных кислотных групп (например, карбоновые кислоты), одну или несколько протонированных основных групп (например, амины) или обе (например, цвиттерионы).

Выражение "фармацевтически приемлемый", в контексте настоящего документа,

означает те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем, или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск.

Термин "соль" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, полученным из множества органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, натрий, калий, литий, аммоний, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и тому подобное. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и тому подобное, в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения основания выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Выражение "фармацевтически приемлемый эксципиент" или "фармацевтически приемлемый носитель", как используется в настоящем описании, означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или материал для инкапсулирования. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и не причинять вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза, (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал, (3) целлюлозу и ее производные, такие как натрий карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы, (4) порошкообразный трагакант, (5) солод, (6) желатин, (7) тальк, (8) эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий, (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое

масло, (10) гликоли, такие как пропиленгликоль, (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль, (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат, (13) агар, (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия, (15) альгиновая кислота, (16) апирогенная вода, (17) изотонический солевой раствор, (18) раствор Рингера, (19) этиловый спирт, (20) фосфатные буферные растворы, и (21) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических композициях.

Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к человеку, а также к млекопитающим, не относящимся к человеку (например, обезьяны, собаки, лошади, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, копытные животные, зайцеобразные и тому подобное). В различных вариантах осуществления субъект может быть человеком (например, взрослым мужчиной, взрослой женщиной, подростком мужского пола, подростком женского пола, ребенком мужского пола, ребенком женского пола), находящимся под наблюдением врача или другого медицинского работника в больнице, амбулаторно или другом клиническом контексте. В некоторых вариантах осуществления, субъект может не находиться под наблюдением или по предписыванию врача или другого медицинского работника.

Как используется в настоящем описании фраза «субъект, нуждающийся в этом» относится к субъекту, как описано ниже, который страдает патологией или находится в группе риска, подлежащего профилактическому или терапевтическому лечению соединением или солью, описанными в настоящем документе.

Термины «вводить», «вводимый» и «введение» определяются как введение композиции субъекту путем, известным в данной области, включая, но не ограничиваясь этим, внутривенный, внутриартериальный, пероральный, парентеральный, трансбуккальный, местный, чрескожный, ректальный, внутримышечный, подкожный, внутрикостный, чресслизистый или внутрибрюшинный способы введения. В некоторых вариантах осуществления можно использовать пероральные пути введения композиции. Термины «вводить», «вводимый» и «введение» соединения следует понимать как означающие предоставление соединения по изобретению или пролекарства соединения по изобретению индивидууму, нуждающемуся в этом.

Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к такому количеству соединения или соли, описанного в настоящем документе, которое является достаточным для действия в намеченном применении, включая, но не ограничиваясь этим, лечение заболевания, как определено ниже. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro* или *in vivo*) или субъекта и болезненного состояния, подлежащего лечению, например, веса и возраста субъекта, тяжести болезненного состояния, способа введения и тому подобное, что может быть легко определено специалистом в данной области. Этот термин также может применяться к дозе, которая может вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, снижение пролиферации или подавление активности белка-мишени. Конкретная доза может варьироваться в зависимости от

конкретных выбранных соединений, режима дозирования, которому необходимо следовать, от того, осуществляется ли введение в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, в которую она вводится, и физической системы доставки, в которой она находится.

«Лечение» или «терапия», как используется в настоящем описании, относится к подходу для получения полезных или желаемых результатов в отношении заболевания, расстройства или состояния здоровья, включая, но не ограничиваясь этим, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. В некоторых вариантах осуществления терапия или лечение включает введение соединения или композиции, раскрытых в настоящем документе, субъекту. Терапевтическая польза может включать устранение или облегчение основного заболевания, подвергаемого лечению. Кроме того, терапевтическая польза может быть достигнута за счет устранения или облегчения одного или нескольких физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что улучшение наблюдается у пациента, несмотря на то, что пациент все еще страдает основным расстройством. В некоторых вариантах осуществления для профилактического эффекта композиции вводят пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или нескольких физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен. Лечение может включать, например, уменьшение, отсрочку или облегчение тяжести одного или нескольких симптомов заболевания или состояния, или оно может включать снижение частоты с которой пациент испытывает проявления симптомов заболевания, дефекта, расстройства или неблагоприятного состояния и тому подобное. Лечение может использоваться в настоящем документе для обозначения способа, который приводит к некоторому уровню лечения или облегчения заболевания или состояния, и может предусматривать ряд результатов, направленных на достижение этой цели, включая, помимо прочего, полное предотвращение состояния.

В некоторых вариантах осуществления термин "предотвращать" или "предотвращение" в отношении заболевания или расстройства может относиться к соединению, которое в статистическом образце уменьшает возникновение расстройства или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или уменьшает тяжесть одного или более симптомов расстройства или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

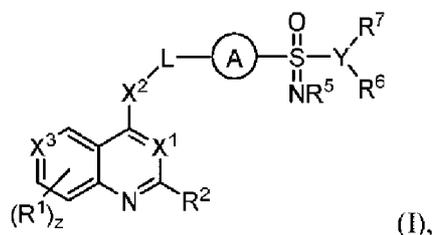
«Терапевтический эффект», как этот термин используется в настоящем документе, включает терапевтический эффект и/или профилактический эффект, как описано выше. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение прогрессирования заболевания или состояния или любое их сочетание.

Термины «ингибировать», «селективное ингибирование» или «селективно ингибировать» применительно к биологически активным агентам относятся к способности

агента преимущественно снижать целевую сигнальную активность по сравнению с нецелевой сигнальной активностью посредством прямого или опосредованного взаимодействия с мишенью.

Соединения

В некоторых аспектах настоящее раскрытие предоставляет соединение, представленное структурой аормулы (I):



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

X¹ выбран из N и C(R³);

X² отсутствует или выбран из O, S, C(R⁸)₂, N(R⁴) и C₃₋₆ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁹;

X³ выбран из N и C(R³);

Y выбран из N и C(H);

R¹ выбран из:

галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, =O, =S, =N(R¹¹), -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R² выбран из:

водорода, галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, =O, =S, =N(R¹¹), -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R³ выбран из:

водорода, галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

$R^{3'}$ выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L отсутствует или выбран из метилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-NO_2$ и $-CN$;

Кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, где заместители на кольце A в каждом случае независимо выбраны из:

галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$ и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

R^4 выбран из водорода, C_{1-5} алкила и C_{3-6} карбоцикла, где C_{1-5} алкил и C_{3-6} карбоцикл, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^5 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла;

где заместители на R^5 , R^6 и R^7 или кольца, образованные из них, независимо выбраны в каждом случае из:

галогена, $-OR^{41}$, $-SR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $-S(O)R^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-S(O)_2N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})S(O)_2R^{41}$, $-S(O)(NR^4)R^{41}$, $-S(NR^{41})_2R^{41}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{41})$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-SR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $-S(O)R^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-S(O)_2N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})S(O)_2R^{41}$, $-S(O)(NR^{41})R^{41}$, $-S(NR^{41})_2R^{41}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{41})$, $-CN$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-SR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $-S(O)R^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-S(O)_2N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})S(O)_2R^{41}$, $-S(O)(NR^{41})R^{41}$, $-S(NR^{41})_2R^{41}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{41})$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

каждый R^8 независимо выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{51}$, $-SR^{51}$, $-N(R^{51})_2$, $-NO_2$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{51}$, $-SR^{51}$, $-N(R^{51})_2$, $-NO_2$, и $-CN$;

каждый R^9 независимо выбран из:

галогена, $-OR^{61}$, $-SR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, $-NO_2$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{61}$, $-SR^{61}$, $-N(R^{61})_2$, $-NO_2$ и $-CN$;

каждый R^{11} , R^{21} , R^{31} , R^{41} , R^{51} и R^{61} независимо выбран из: водорода; и C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-8} карбоцикла и 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $=O$, $=S$, C_{1-5} алкила, $-C_{1-5}$ галогеналкила и $-O-C_{1-5}$ алкила; и z выбран из 0-3.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) X^1 выбран из $C(R^3)$ и N . В некоторых вариантах осуществления, X^1 представляет собой $C(R^3)$. В некоторых вариантах осуществления R^3 из $C(R^3)$ выбран из водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-NO_2$ и $-CN$; и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления, R^3 из $C(R^3)$ выбран из водорода, галогена и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $C(CN)$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $C(H)$. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой N .

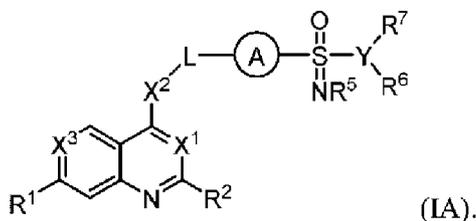
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) X^2 выбран из O , S , $C(R^8)_2$, $N(R^4)$ и C_{3-6} карбоцикла, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 . В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой C_{3-6} карбоцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 . В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой O или $N(R^4)$. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления X^2 представляет собой $N(H)$.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) R^1 независимо выбран из галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{11}$, $-CN$ и $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 независимо выбран из галогена, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-CN$ и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OCH_3$, $-CN$ и $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой $-OCH_3$.

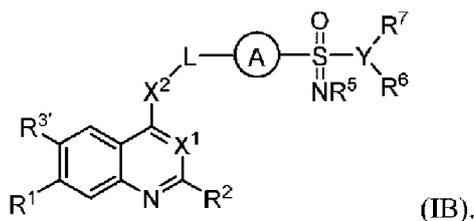
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) z выбран из 0-3. В некоторых вариантах осуществления z выбран из 1-3. В некоторых вариантах осуществления z выбран из 1, 2 и 3. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 3. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 2. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 1. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $C(H)$ и z имеет значение 0. В некоторых вариантах осуществления X^1 представляет собой $C(H)$ и z имеет значение 1.

В некоторых вариантах осуществления формула (I) представлена формулой (IA):



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) X^3 выбран из $C(R^{3'})$ и N. В некоторых вариантах осуществления X^3 выбран из $C(H)$ и N. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой $C(R^{3'})$. В некоторых вариантах осуществления $R^{3'}$ из $C(R^{3'})$ выбран из водорода, галогена, OR^{11} и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из $C(F)$, $C(F)$ и $C(Br)$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из $C(H)$, $C(OR^{11})$ и $C(CN)$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из $C(H)$ и $C(OR^{11})$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 представляет собой $C(H)$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 представляет собой $C(OCH_3)$.

В некоторых вариантах осуществления формула (I) представлена формулой (IB):



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) и (IB) z имеет значение 2 и каждый R^1 независимо выбраны из галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{11}$, $-CN$ и $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 2 и каждый R^1 независимо выбраны из галогена и $-OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления, z имеет значение 2; R^1 каждый независимо выбран из водорода и $-OR^{11}$; и X^1 выбран из $C(R^3)$. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 1 и каждый R^1 независимо выбраны из галогена и $-OR^{11}$. В некоторых вариантах осуществления z имеет значение 1; R^1 каждый независимо выбран из водорода и $-OR^{11}$; и X^1 выбран из $C(R^3)$.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA), и (IB), R^2 выбран из водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$ и $-CN$; и необязательно замещенного C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из водорода, галогена, $-$ и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB), L отсутствует или необязательно замещен метиленом. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой метилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-NO_2$ и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления L представляет собой метилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и $-OR^{21}$. В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) L представляет собой метилен. В некоторых вариантах осуществления L отсутствует.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB), L отсутствует, и R^2 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, L представляет собой метилен, и R^2 представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_{6-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, где заместители в необязательно замещенном C_6 -

₁₀ карбоцикле и необязательно замещенном 3-10-членном гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из: галогена, $-OR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NO_2$, $-CN$ и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А представляет собой необязательно замещенный C_{3-10} карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} карбоцикл кольца А является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} карбоцикл кольца А является ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C_{3-6} карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный C_{6-10} карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления C_{3-10} карбоцикл кольца А выбран из необязательно замещенного C_3 карбоцикла, необязательно замещенного C_4 карбоцикла, необязательно замещенного C_5 карбоцикла, необязательно замещенного C_6 карбоцикла, необязательно замещенного C_7 карбоцикла, необязательно замещенного C_8 карбоцикла и необязательно замещенного C_9 карбоцикла. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный C_{3-10} карбоцикл кольца А представляет собой необязательно замещенный C_6 карбоцикл.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл кольца А является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл кольца А является ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл кольца А выбран из необязательно замещенного 3-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-членного гетероцикла, необязательно замещенного 5-членного гетероцикла, необязательно замещенного 6-членного гетероцикла, необязательно замещенного 7-членного гетероцикла, необязательно замещенного 8-членного гетероцикла, необязательно замещенного 9-членного гетероцикла и необязательно замещенного 10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл кольца А представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота, серы или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота, или любую их комбинацию. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-

членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой кислород. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, представляющий собой азот.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А выбрано из необязательно замещенного C_{3-6} карбоцикла и необязательно замещенного 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из необязательно замещенного C_6 карбоцикла и необязательно замещенного 6-членного гетероцикла.

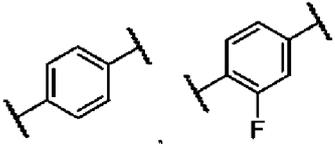
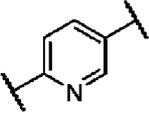
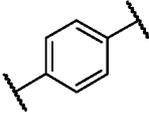
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А выбрано из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного гетероарила, где заместители на кольце А в каждом случае независимо выбраны из: галогена, $-OR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NO_2$, $-CN$, и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$.

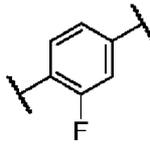
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А выбрано из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 6-членного гетероарила, где заместители на кольце А в каждом случае независимо выбраны из: галогена, $-OR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-NO_2$, $-CN$ и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA) и (IB) кольцо А выбрано из необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 6-членного гетероарила. В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из необязательно замещенного фенила и необязательно замещенного 6-членного гетероарила, где заместители в каждом кольце независимо выбраны в каждом случае из галогена, $-OR^{31}$, $-NO_2$ и необязательно замещенного C_{1-5} алкила. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

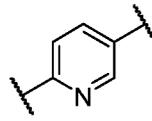
представлено , или . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой



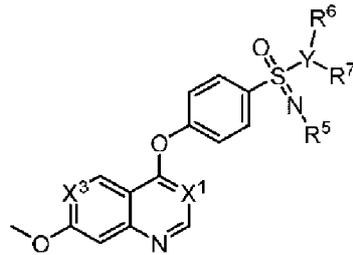
. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

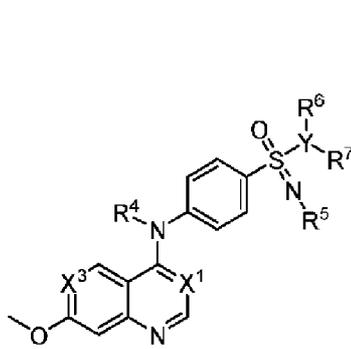


В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I),

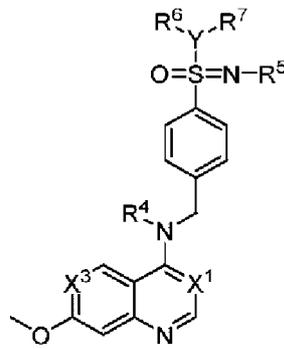
соединение выбрано из формулы (IC), (ID) и (IE):



(IC),



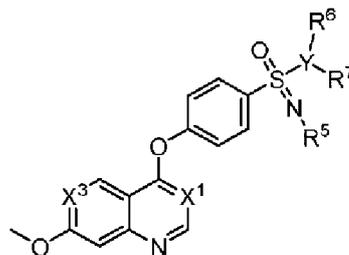
(ID),



(IE).

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I),

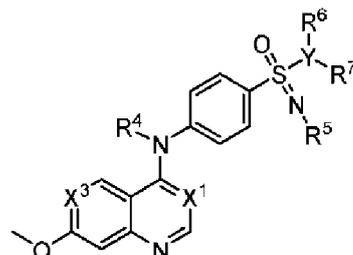
соединение представлено формулой (IC):



(IC).

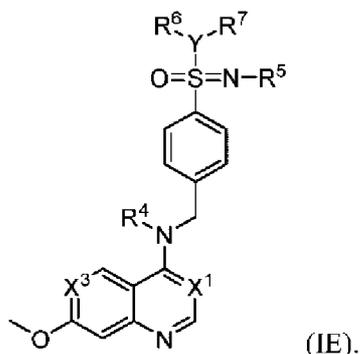
В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I),

соединение представлено формулой (ID):



(ID).

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I),



соединение представлено формулой (IE):

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) X^1 представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I) (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) X^3 выбран из $C(R^{3'})$ и N. В некоторых вариантах осуществления X^3 выбран из C(H) и N. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления X^3 представляет собой $C(R^{3'})$. В некоторых вариантах осуществления $R^{3'}$ из $C(R^{3'})$ выбран из водорода, галогена, OR^{11} и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из C(F), C(F) и C(Br). В некоторых вариантах осуществления, $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из C(H), $C(OR^{11})$ и C(CN). В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 выбран из C(H) и $C(OR^{11})$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 представляет собой $C(OCH_3)$. В некоторых вариантах осуществления $C(R^{3'})$ из X^3 представляет собой C(H).

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) Y выбран из N и C(H). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(H). В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(H) и оба R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} карбоцикла и необязательно замещенного 3-6-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(H) и оба R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и необязательно замещенного C_{1-6} алкила. В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой C(H), R^6 представляет собой водород, и R^7 представляет собой необязательно замещенный C_{1-6} алкил.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, где заместители на C_{1-6} алкиле, C_{3-12} карбоцикле и 3-12-членном гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$; и

фенила или 6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, -

$N(R^{41})_2$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила и 6-членного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^5 , R^6 и R^7 представляют собой каждый водород.

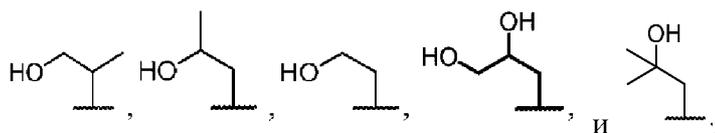
В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой каждый водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 представляют собой каждый водород.

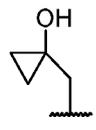
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, и R^7 выбран из необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, и R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^5 и R^6 представляют собой каждый водород и R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$ и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из

галогена и -ОН. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой каждый водород и R^7 выбран из



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) R^5 и R^6 представляют собой каждый водород и R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$ и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют собой каждый водород, и R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила; и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R^5 и R^6 представляют

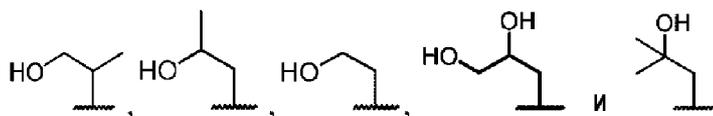


собой каждый водород, и R^7 представляет собой

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE) R^6 и R^7 представляют собой каждый водород и R^5 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 представляют собой каждый водород, и R^5 выбран из необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 представляют собой каждый водород, и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

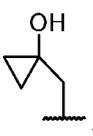
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE) R^6 и R^7 представляют собой каждый водород и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$ и $-CN$. В некоторых вариантах

осуществления R^6 и R^7 представляют собой каждый водород и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления, R^6 и R^7 представляют собой каждый водород, и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и $-OH$. В некоторых вариантах осуществления, R^6 и R^7 представляют собой каждый водород и R^5 выбран из



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^6 и R^7 представляют собой каждый водород, и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$ и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, R^6 и R^7 представляют собой каждый водород, и R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила; и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, R^6 и R^7 представляют

собой каждый водород, и R^5 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла.

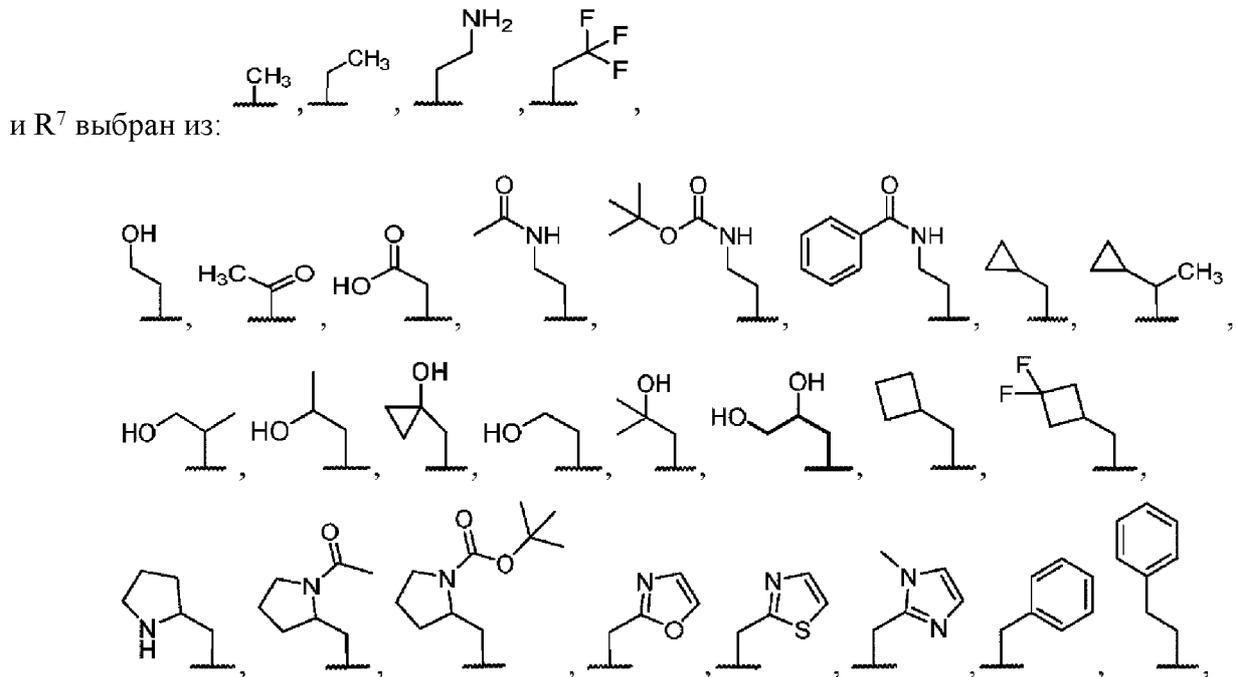
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из метила, этила, пропила, бутила, циклопропила, фенила и 9- или 10-членного гетероцикла, где метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, фенил и 9- или 10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$, и $-CN$; и

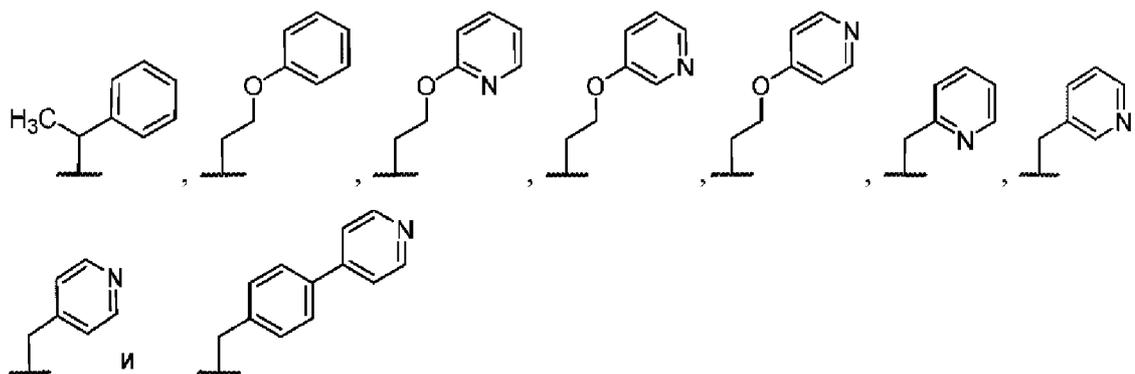
C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

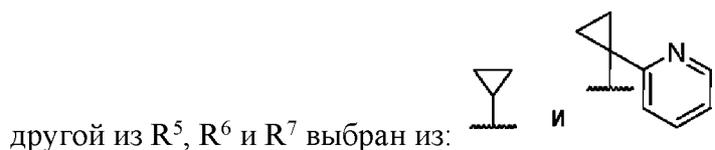
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из метила, этила, пропила, бутила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$; и

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6

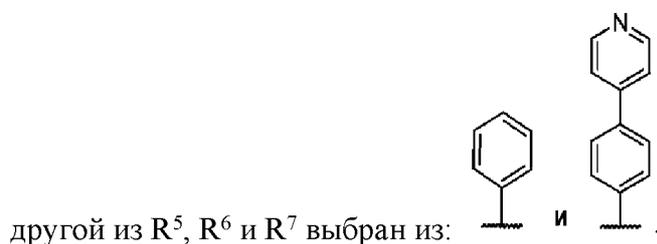




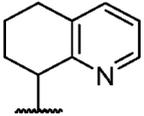
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой циклопропил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$; и необязательно замещенный C_{3-6} карбоцикл и необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и



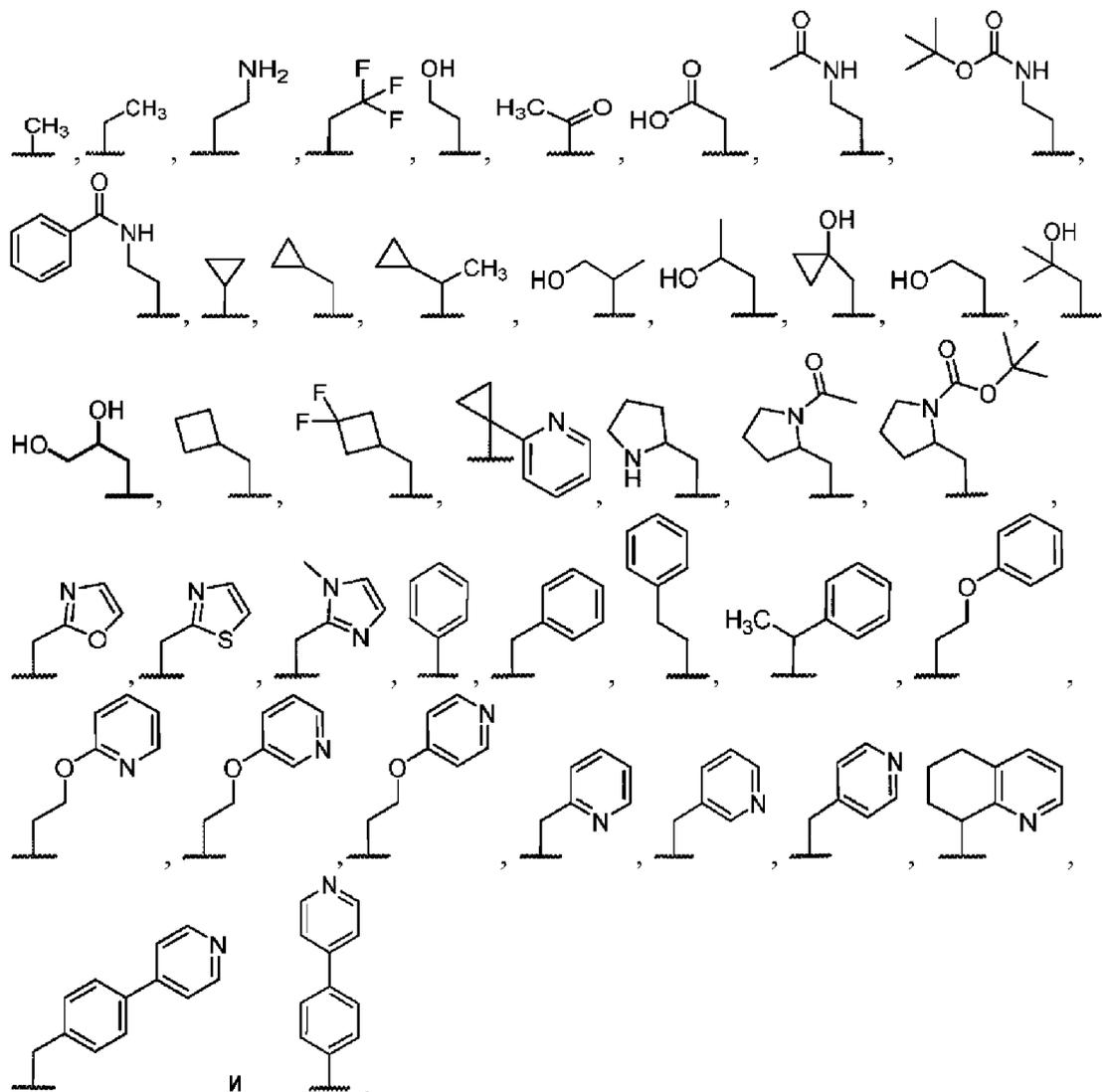
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$, и $-CN$; и необязательно замещенный C_{3-6} карбоцикл и необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой 9- или 10-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$. В некоторых вариантах осуществления два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6

и R⁷ представляет собой 

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), два из R⁵, R⁶ и R⁷ представляют собой водород, и другой из R⁵, R⁶ и R⁷ выбран из:



В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE), один из R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой водород, и два других из R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из необязательно замещенного C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного C₃₋₁₂ карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления, один из R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой водород, и два других из R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из C₁₋₄ алкила и C₁₋₄ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R⁵, R⁶ и R⁷ представляет собой водород, и два других из R⁵, R⁶ и R⁷ независимо выбраны из метила и этила.

В некоторых вариантах осуществления, для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE), R⁵ представляет собой водород. В некоторых вариантах

осуществления R^5 представляет собой водород и оба R^6 и R^7 независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой водород; R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; и R^7 независимо выбран из необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород, и оба R^6 и R^7 независимо выбраны из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород и оба R^6 и R^7 независимо выбраны из метила и этила. В некоторых вариантах осуществления, R^5 представляет собой водород и оба R^6 и

R^7 представлены  или .

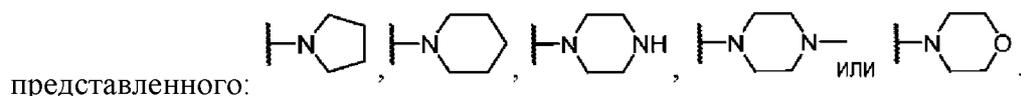
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE), R^6 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой водород, и оба R^5 и R^7 независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой водород, и оба R^5 и R^7 независимо выбраны из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, R^6 представляет собой водород и оба R^5 и R^7 независимо выбраны из метила и этила. В некоторых вариантах

осуществления, R^6 представляет собой водород, и оба R^5 и R^7 представлены  или .

В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероцикла и R^5 представляет собой водород.

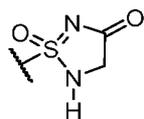
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероцикла, и R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного насыщенного гетероцикла, и R^5 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного пирролидина, необязательно замещенного пиперидина, необязательно замещенного пиперазина или необязательно замещенного морфолина, и R^5 представляет

собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного насыщенного гетероцикла,

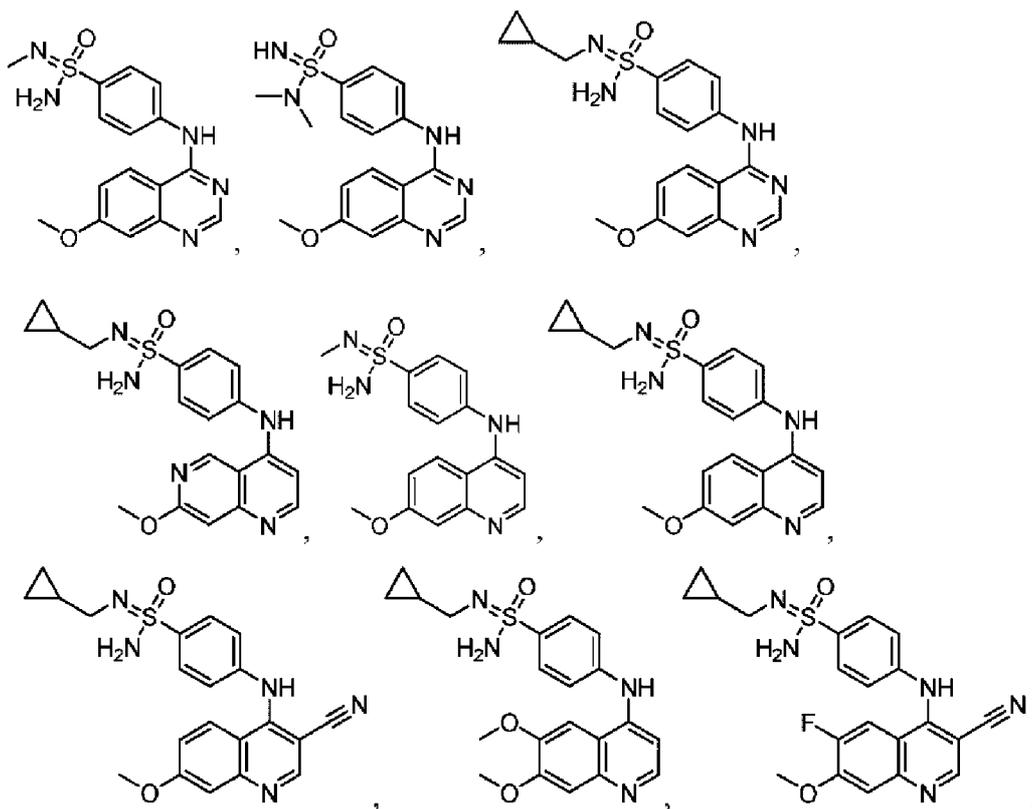


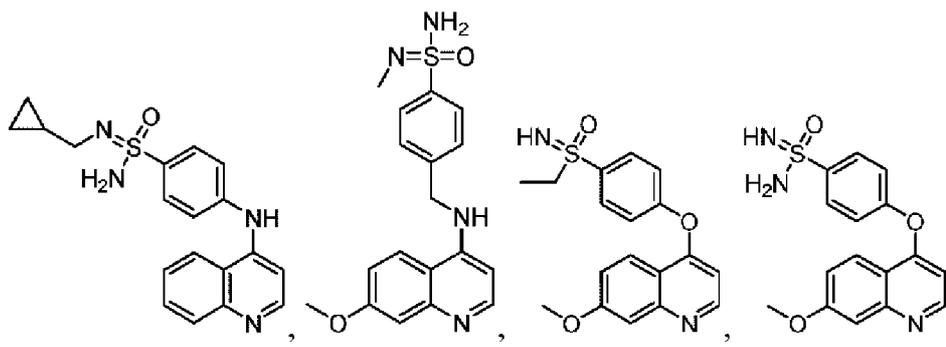
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE), R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла. В некоторых вариантах осуществления, когда R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, необязательно замещенный 5-8-членный гетероцикл представляет собой циклический сульфонимидамид.

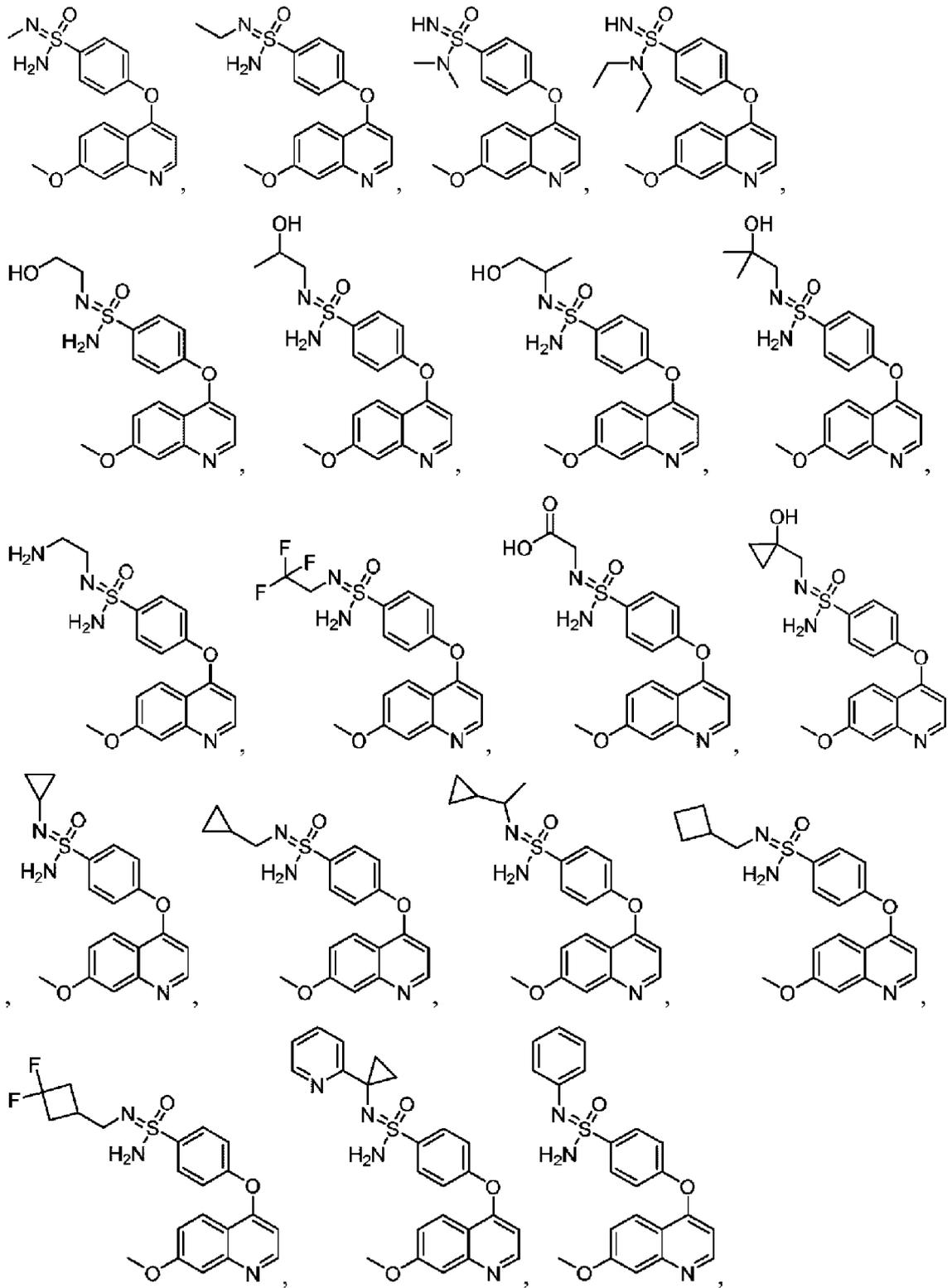
В некоторых вариантах осуществления для соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла и R^7 выбран из водорода и C_{1-3} алкила. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный 5-членный гетероцикл R^5 и R^6 представлен

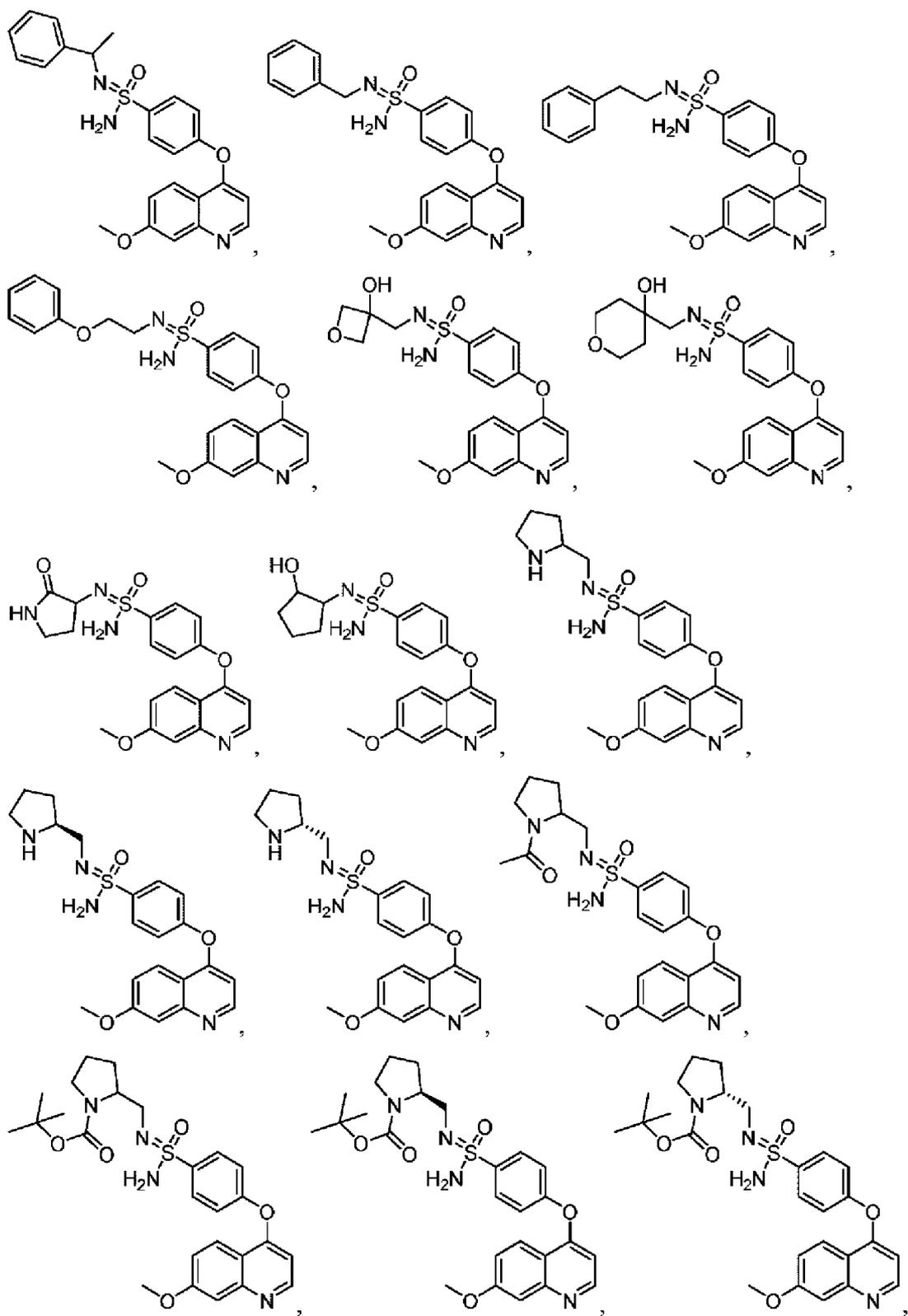


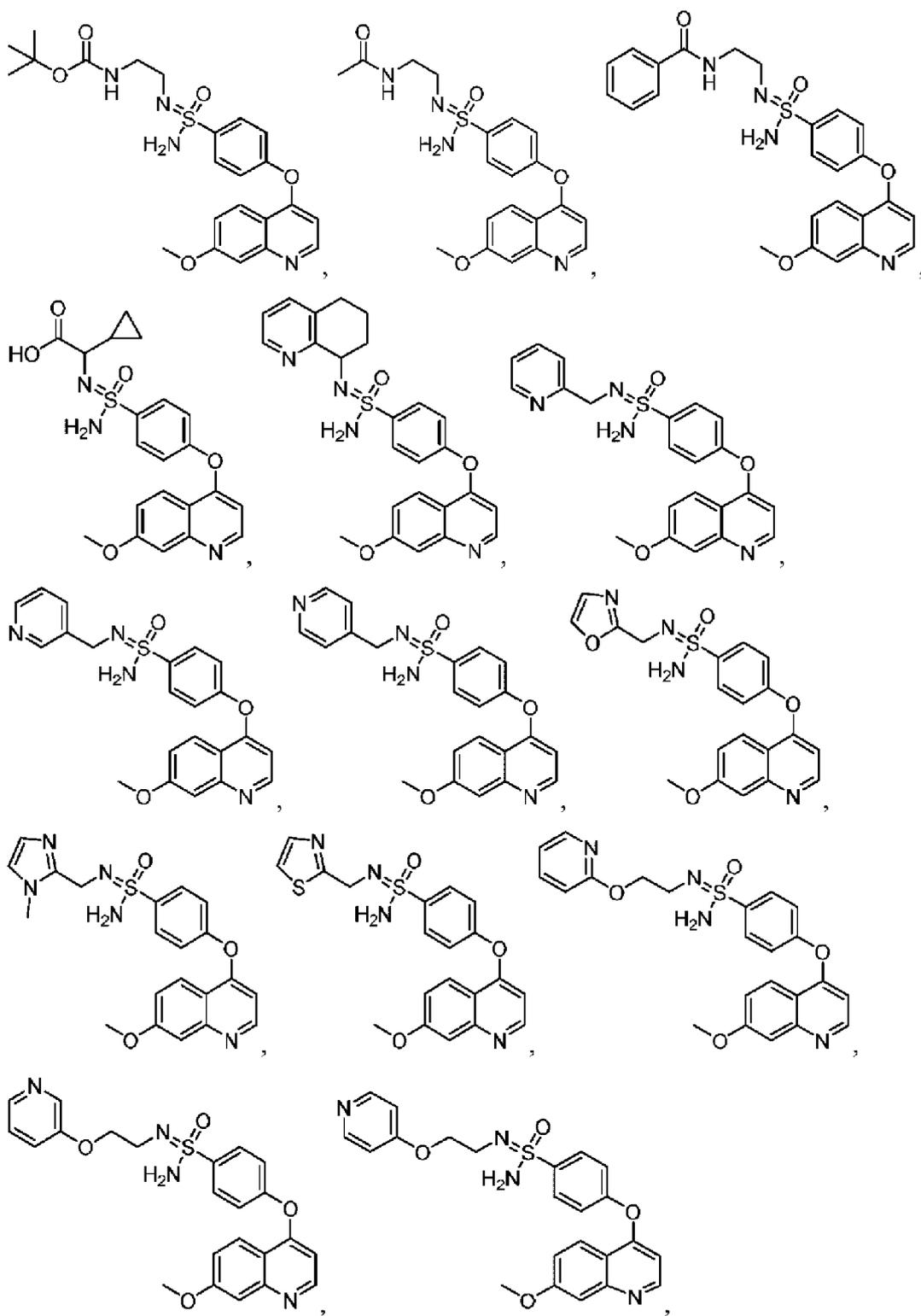
В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) выбрано из:

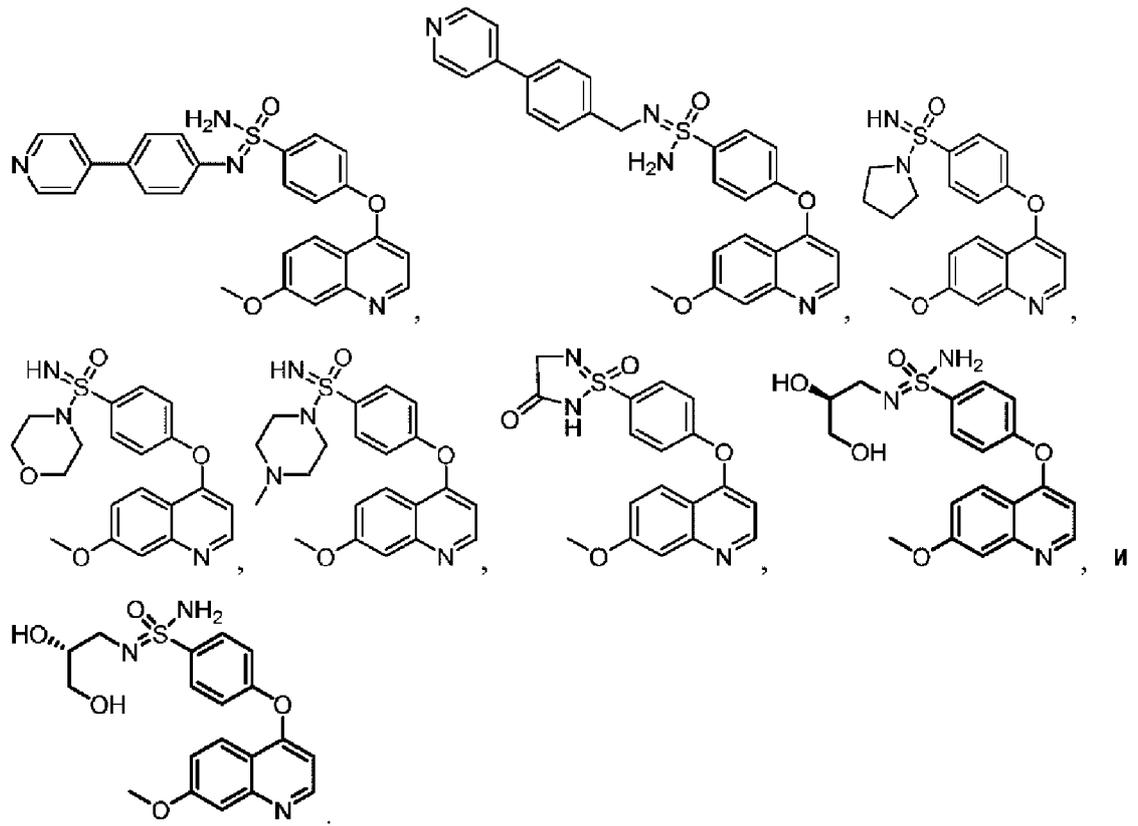






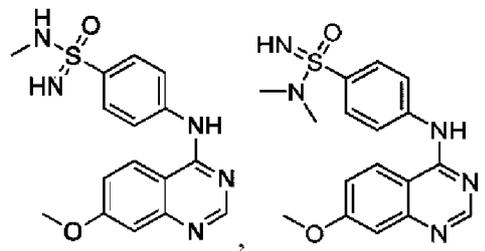




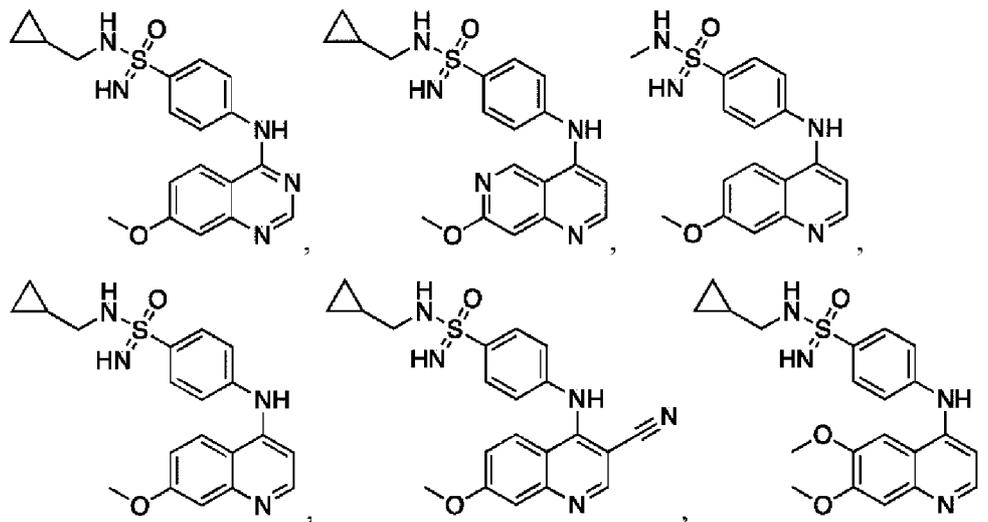


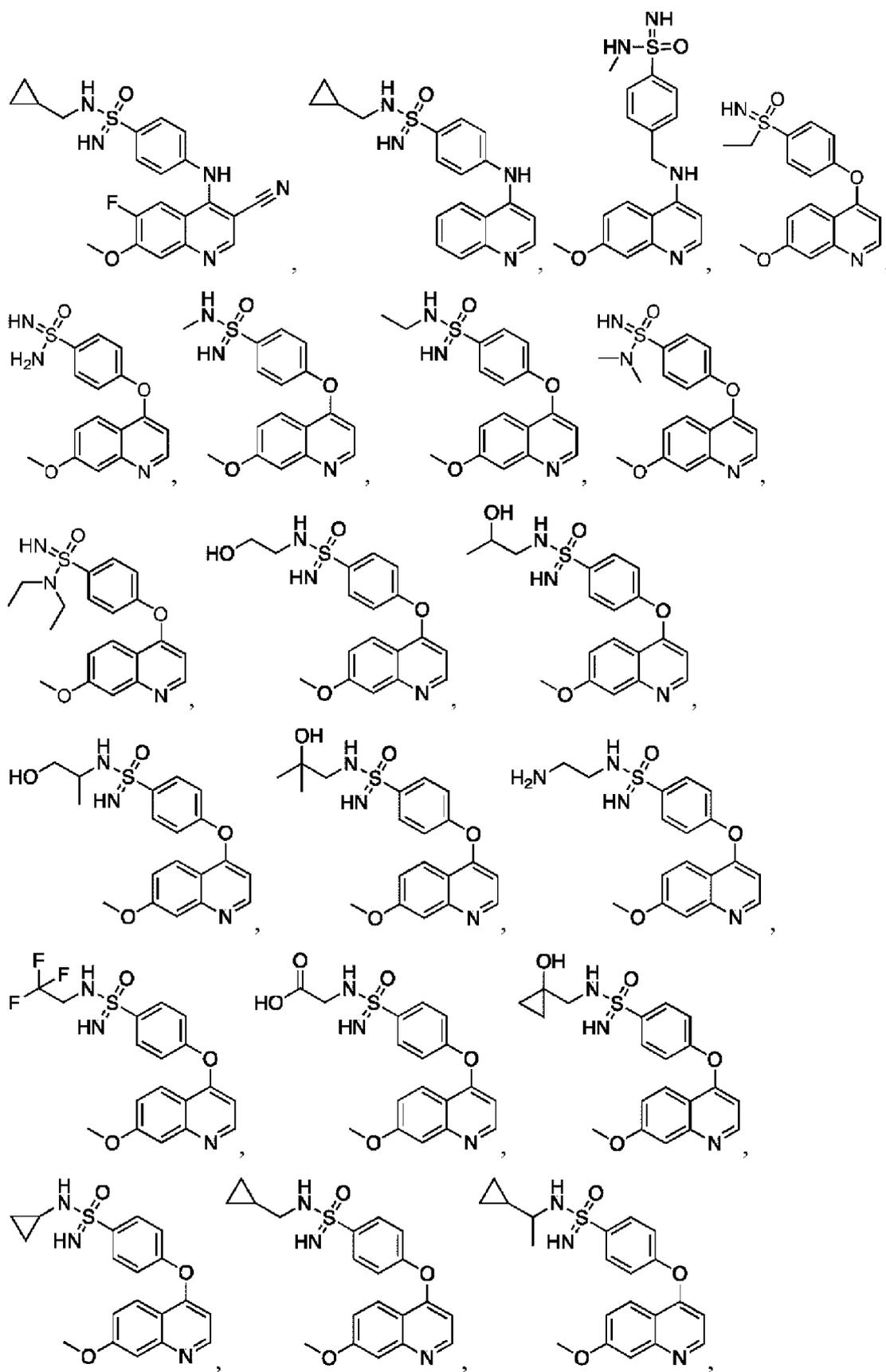
или его таутомера.

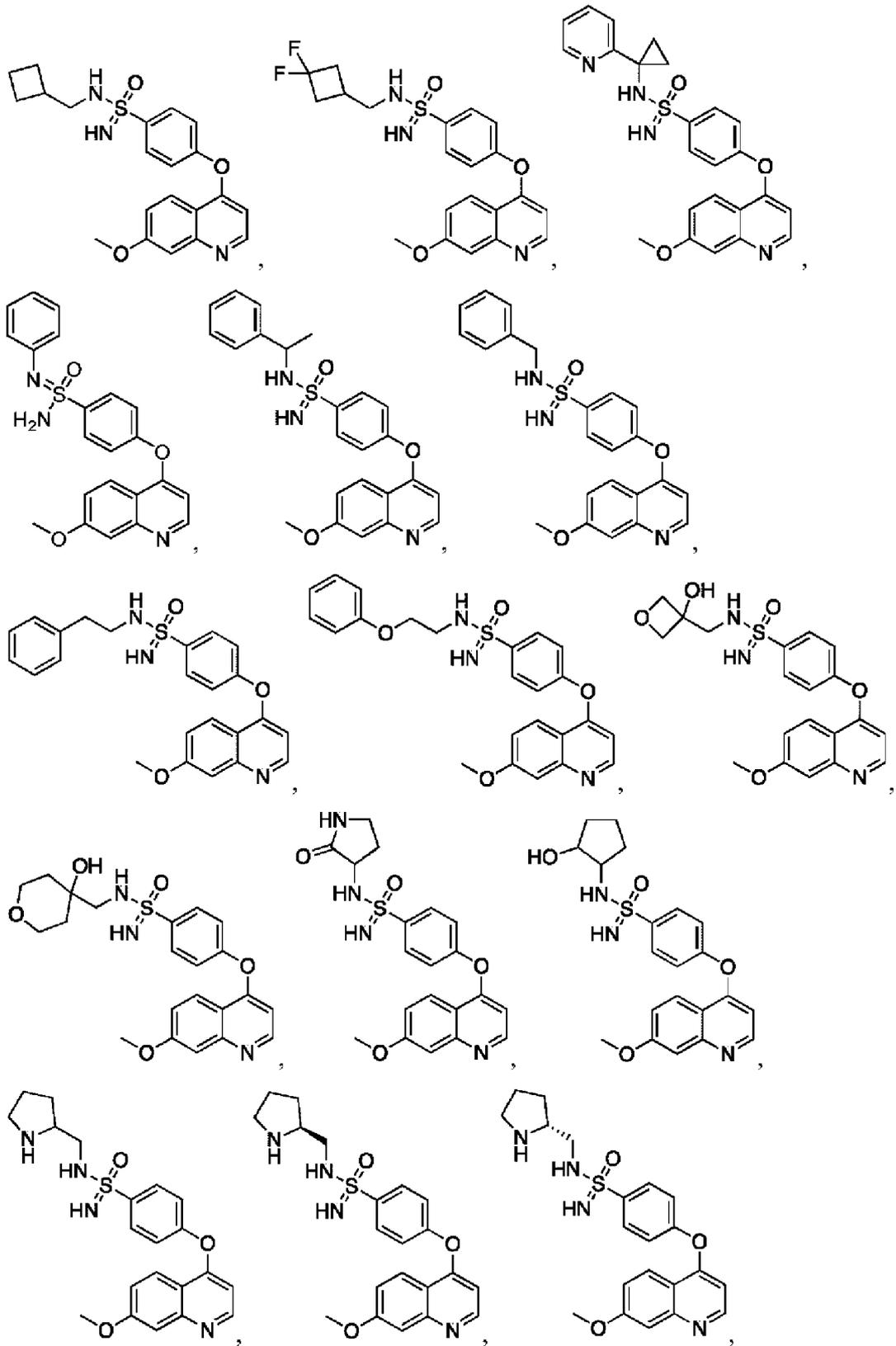
В некоторых вариантах осуществления таутомер соединения или соли формулы (I),

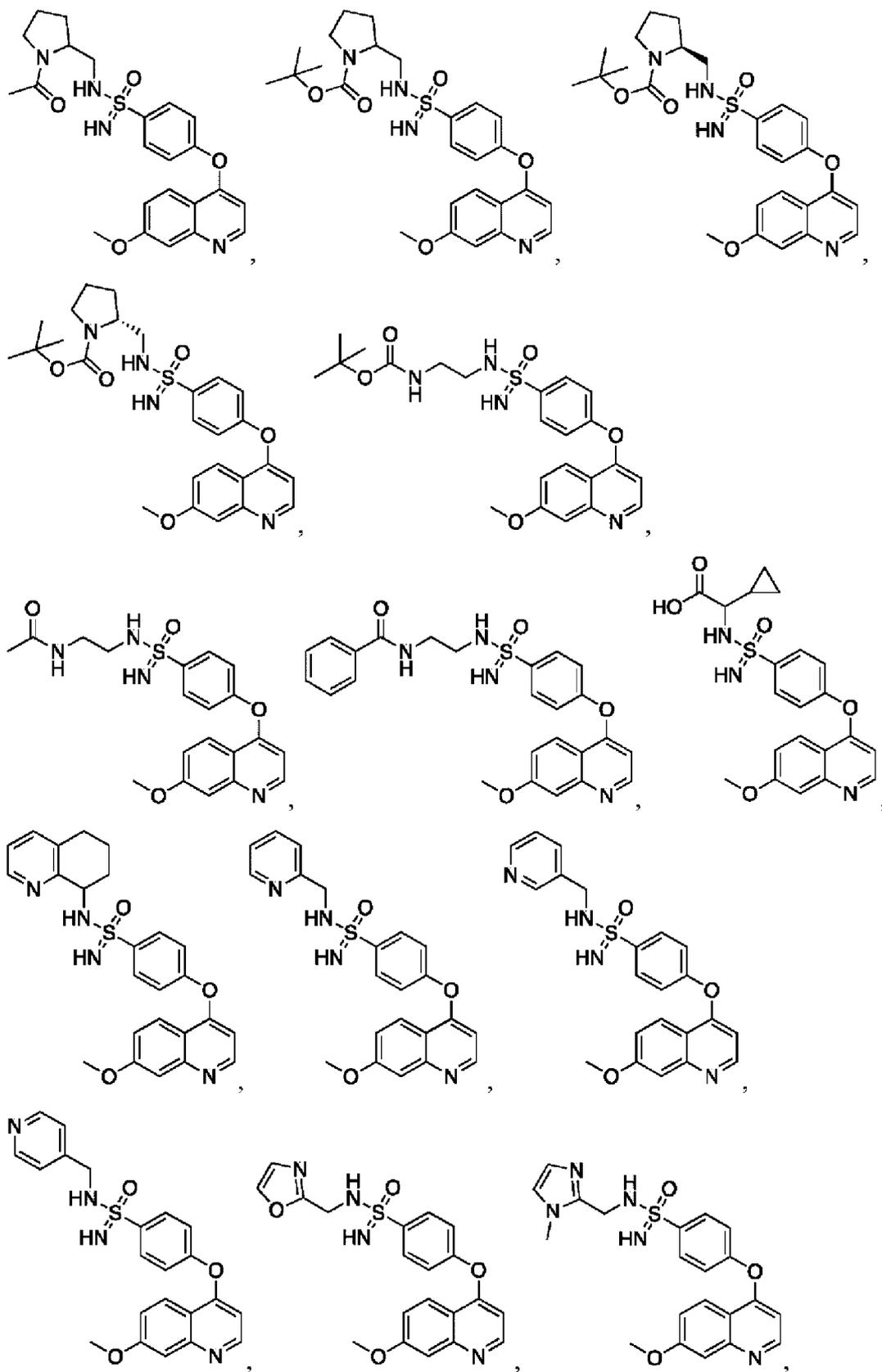


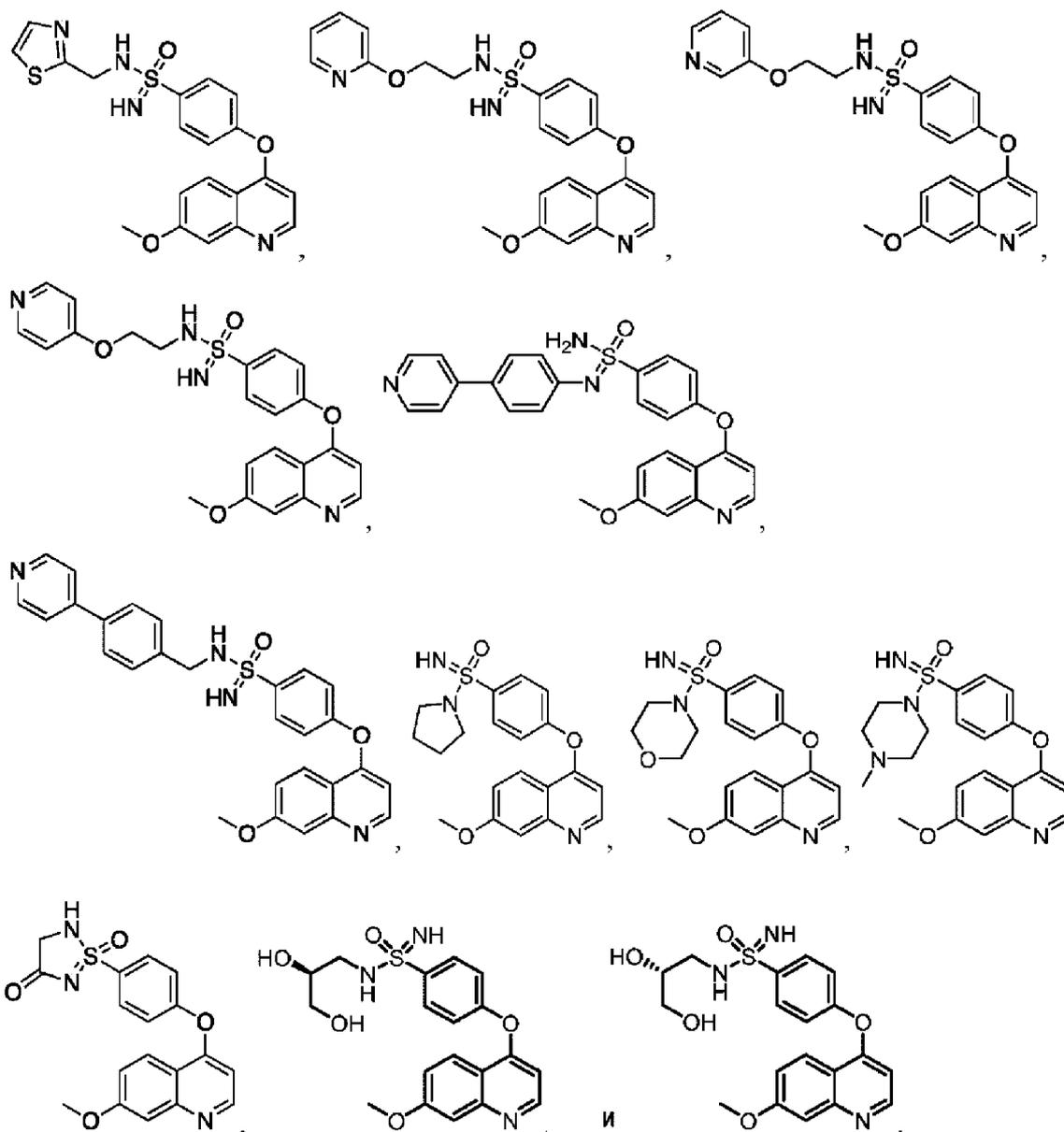
(IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) выбран из:



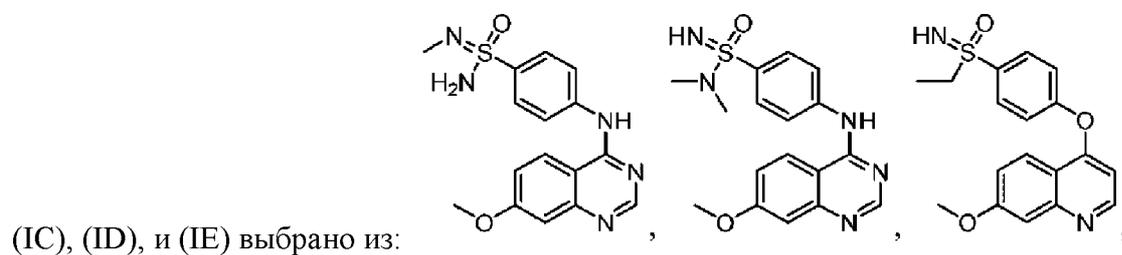




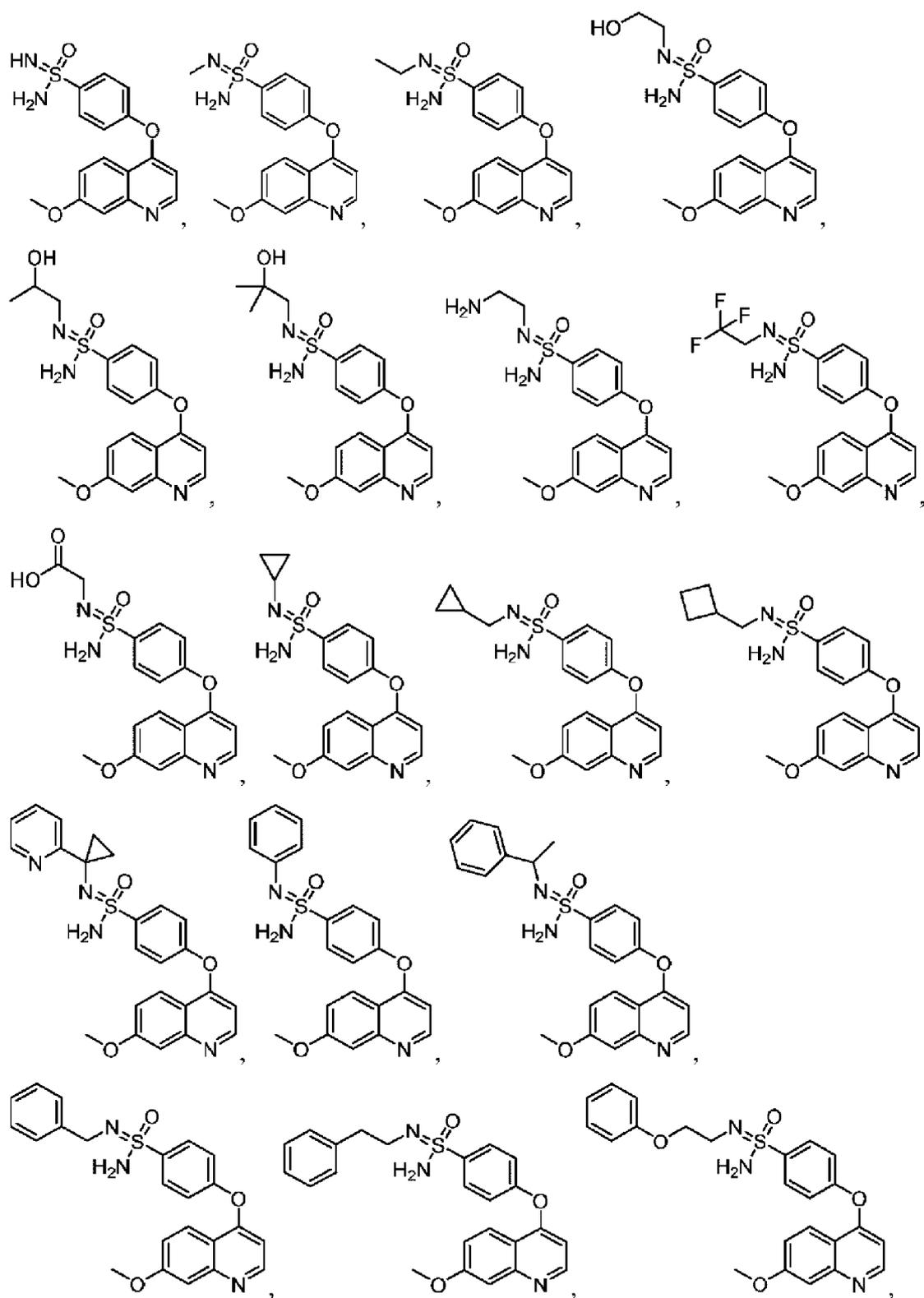


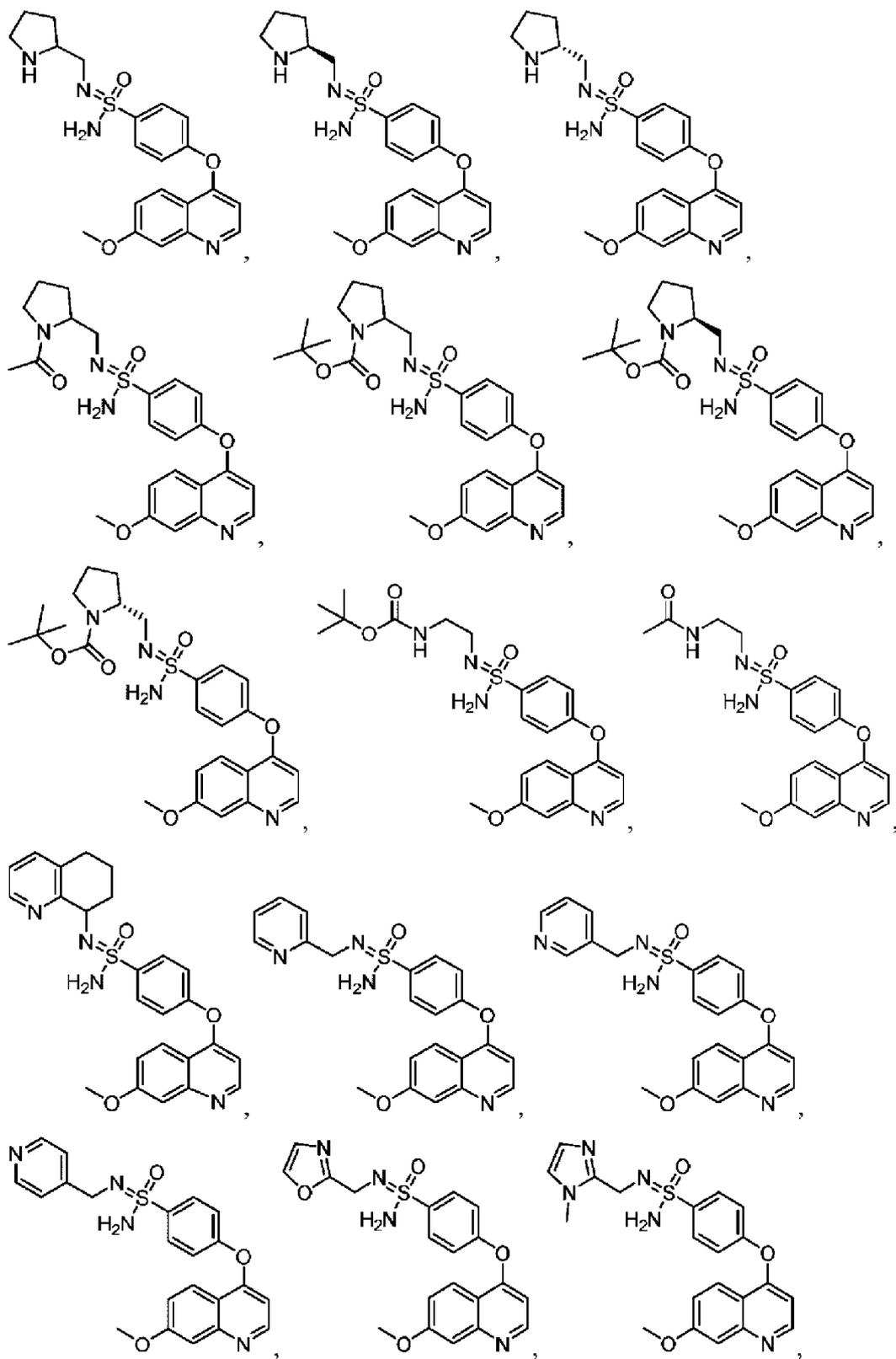


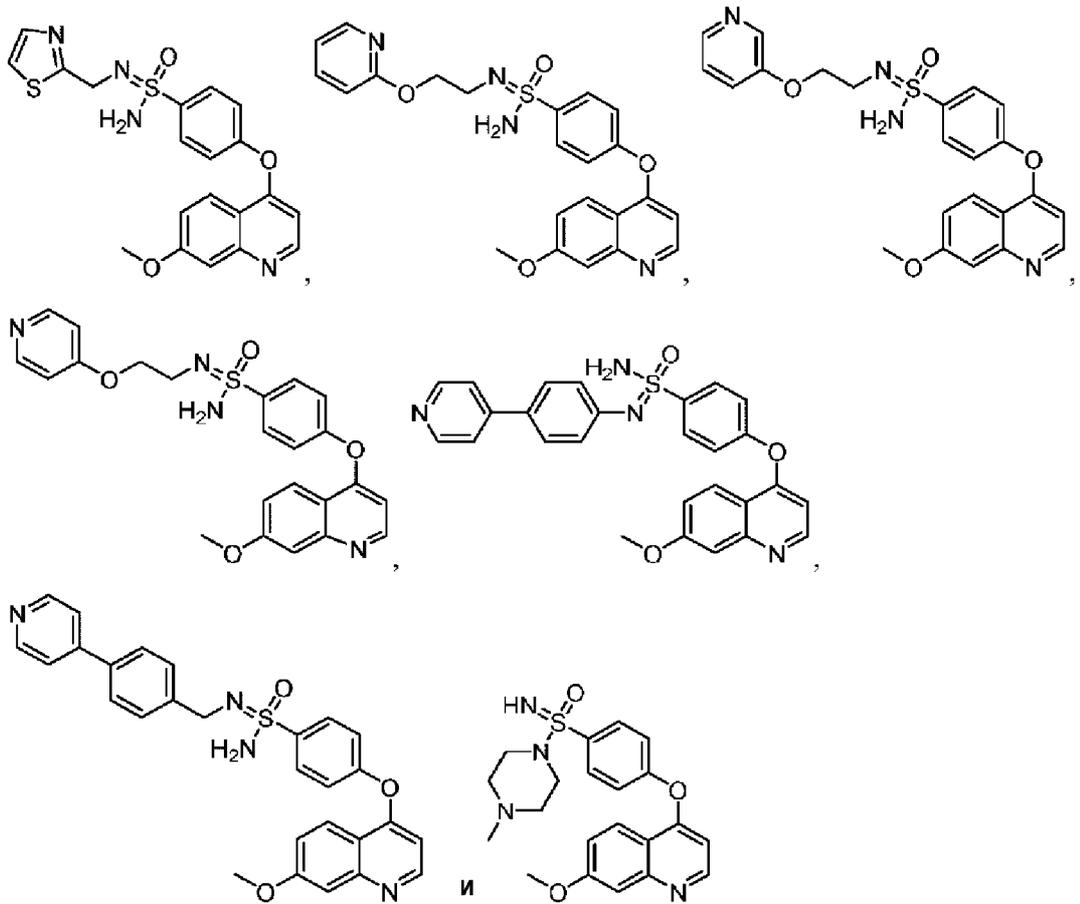
В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формулы (I), (IA), (IB),



(IC), (ID), и (IE) выбрано из:

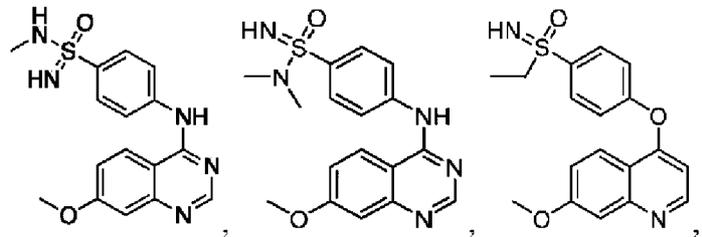




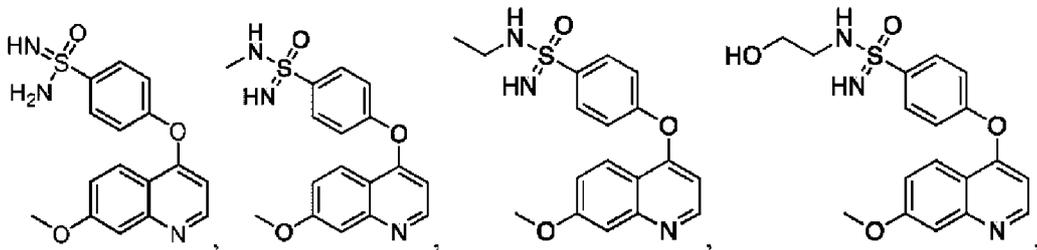


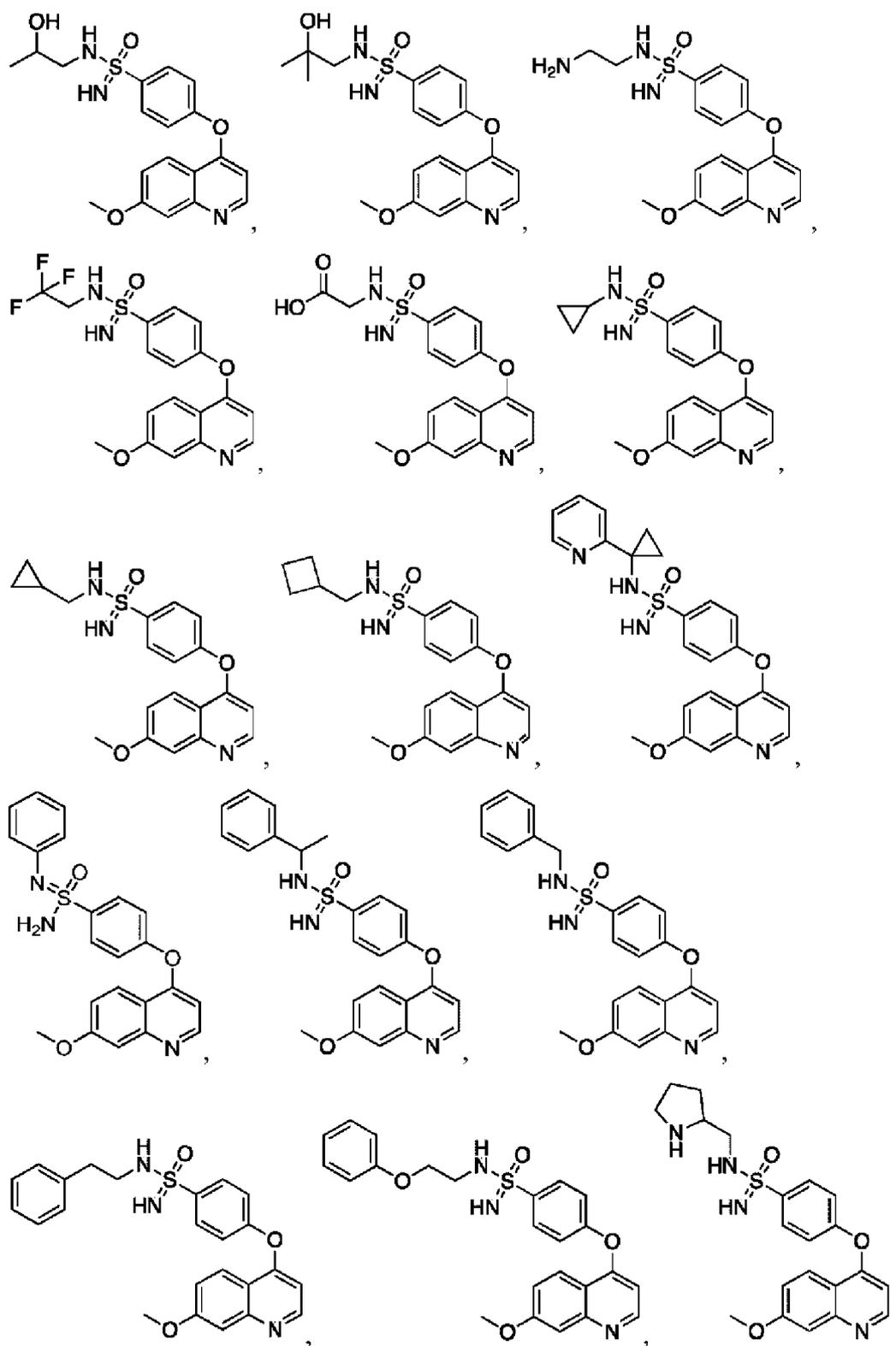
или их таутомера.

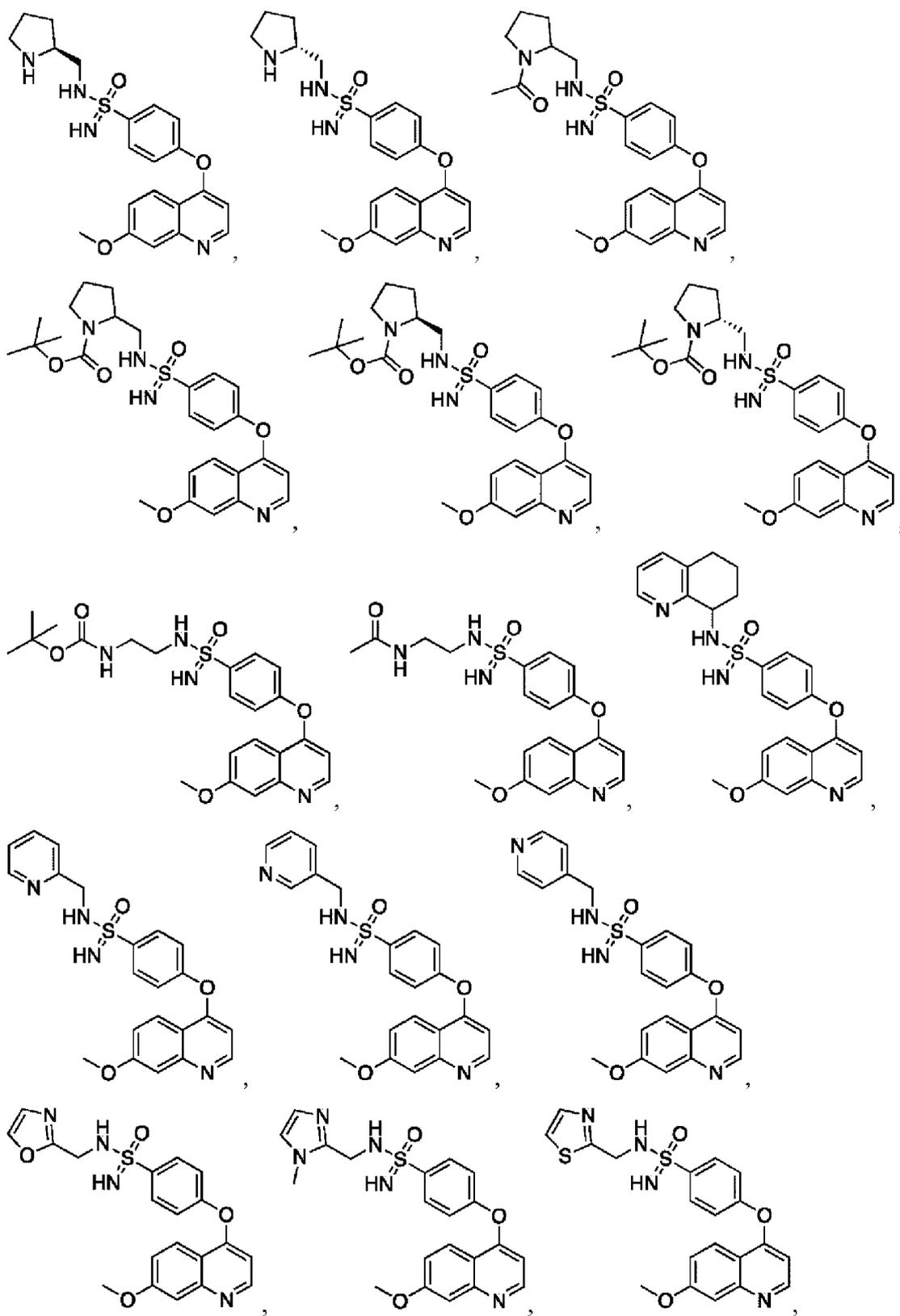
В некоторых вариантах осуществления таутомер соединения или соли формулы (I),

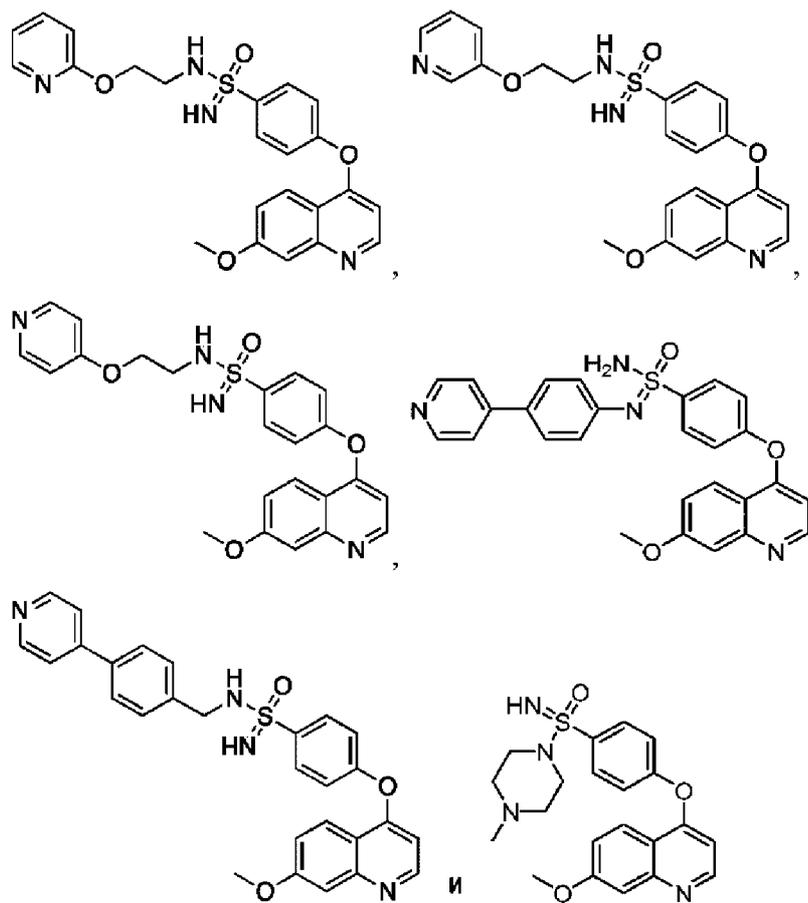


(IA), (IB), (IC), (ID), и (IE) выбран из:









Химические соединения, имеющие углерод-углеродные двойные связи или углерод-азотные двойные связи, могут существовать в *Z*- или *E*-форме (или в *цис*- или *транс*-форме). Более того, некоторые химические структуры могут существовать в различных таутомерных формах. Если не указано иное, предполагается, что соединения или соли формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) включают также все *Z*-, *E*- и таутомерные формы.

«Изомеры» представляют собой разные соединения, имеющие одинаковую молекулярную формулу. «Стереизомеры» представляют собой изомеры, которые отличаются только расположением атомов в пространстве. «Энантимеры» представляют собой пару стереоизомеров, которые являются несовместимыми зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантимеров представляет собой «рацемическую» смесь. Термин «(±)» используется для обозначения рацемической смеси, где это уместно. «Диастереоизомеры» или «диастереомеры» представляют собой стереоизомеры, которые имеют по меньшей мере два асимметричных атома, но не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Когда соединение представляет собой чистый энантиомер, стереохимия каждого хирального углерода может быть указана либо R, либо S. Растворенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левовращающего), в котором они вращают плоскость плоскополяризованного света с длиной волны D-линии натрия. Некоторые соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или

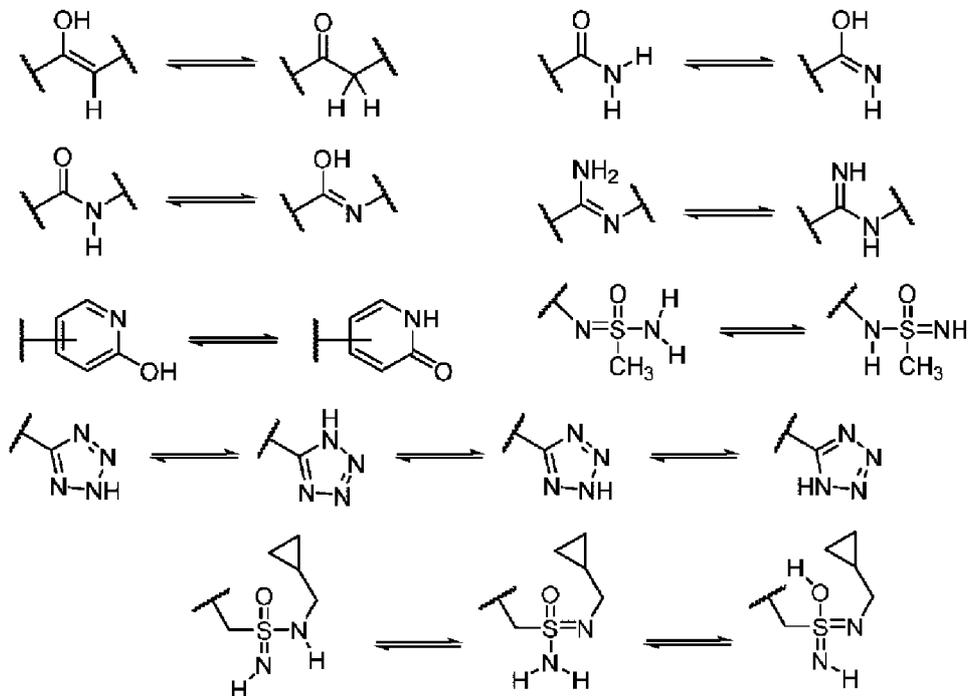
несколько центров асимметрии и, таким образом, могут давать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, центры асимметрии которых можно определить с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-. Предполагается, что химические соединения, фармацевтические композиции и способы по настоящему изобретению включают все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, оптически чистые формы, смеси диастереомеров и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- и (S)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием обычных методов. Оптическая активность соединения может быть проанализирована любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими, хиральную хроматографию и поляризиметрию, и может быть определена степень преобладания одного стереоизомера над другим изомером.

Соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) могут в некоторых случаях существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или других стереоизомерных форм. Соединения, представленные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы, смеси диастереомеров и другие их смеси в той мере, в какой они могут быть получены специалистом в данной области с помощью рутинных экспериментов. Разделение стереоизомеров может быть осуществлено хроматографией или путем образования диастереомеров и разделения путем перекристаллизации, или хроматографии, или любой их комбинации. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, herein incorporated by reference for this disclosure). Стереоизомеры также могут быть получены путем стереоселективного синтеза. Кроме того, смесь двух энантиомеров, обогащенных одним из двух, может быть очищена для получения дополнительной оптически обогащенной формы основного энантиомера путем перекристаллизации и/или растирания.

В некоторых вариантах осуществления соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) могут включать два или более энантиомеров или диастереомеров соединения, где на один энантиомер или диастереомер приходится по меньшей мере примерно 70% масс., по меньшей мере примерно 80% масс., по меньшей мере примерно 90% масс., по меньшей мере примерно 98% масс. или по меньшей мере примерно 99% масс. или более от общей массы всех стереоизомеров. Способы получения практически чистых энантиомеров хорошо известны специалистам в данной области. Например, один стереоизомер, например, энантиомер, по существу свободный от своего стереоизомера, может быть получен разделением рацемической смеси с использованием такого способа, как образование диастереомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов (Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) by E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) *J. Chromatogr.*, 113(3): 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений могут быть разделены и выделены любым подходящим способом, включая, но не ограничиваясь ими: (1) образование ионных диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование

диастереомерных соединений с хиральными дериватирующими реагентами, разделение диастереомеров и преобразование в чистые стереоизомеры и (3) разделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральных условиях. Другой подход к разделению энантиомеров заключается в использовании хиральной колонки Diacel и элюировании с использованием органической подвижной фазы, как это делает компания Chiral Technologies (www.chiraltech.com) на платной основе.

«Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен сдвиг протона от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. В некоторых вариантах осуществления соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) существуют в виде таутомеров. В обстоятельствах, когда возможна таутомеризация, может существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые неограничивающие примеры таутомерного равновесия включают:



Соединения, раскрытые в настоящем документе, в некоторых вариантах осуществления, используются в различных обогащенных изотопами формах, например, обогащенных содержанием ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном конкретном варианте осуществления соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены по методике, описанной в патентах США No. 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США No. 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшать метаболическую стабильность и/или эффективность, тем самым увеличивая продолжительность действия лекарственных средств.

В некоторых вариантах осуществления в соединениях, раскрытых в настоящем документе, некоторые или все атомы ^1H заменены атомами ^2H . Способы синтеза дейтерийсодержащих соединений известны в данной области и включают, только в

качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

Замещенные дейтерием соединения синтезируют с использованием различных способов, таких как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; and Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные вещества легко доступны и подвергаются способом синтеза, описанным в настоящем документе, для обеспечения синтеза дейтерийсодержащих соединений. Большое количество дейтерийсодержащих реагентов и структурных блоков можно приобрести у поставщиков химикатов, таких как Aldrich Chemical Co.

Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в настоящем документе, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно-обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие рассматриваемую структуру, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий или замены углерода на ^{13}C - или ^{14}C -обогащенный углерод, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению необязательно содержат неестественные пропорции атомных изотопов у одного или нескольких атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены изотопами, такими как, например, дейтерий (^2H), тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Рассматриваются все изотопные замещения ^2H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}C , ^{12}N , ^{13}N , ^{15}N , ^{16}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{14}F , ^{15}F , ^{16}F , ^{17}F , ^{18}F , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{35}Cl , ^{37}Cl , ^{79}Br , ^{81}Br и ^{125}I . Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем настоящего изобретения.

В настоящее изобретение включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE). Соединения по настоящему изобретению могут иметь достаточно кислотную, достаточно основную или обе функциональные группы, могут реагировать с любым из ряда неорганических оснований и неорганических и органических кислот с образованием соли. Альтернативно, соединения, которые по своей природе заряжены, такие как соединения с четвертичным азотом, могут образовывать соль с подходящим противоионом, например, галогенидом, таким как бромид, хлорид или фторид, особенно бромид.

Способы и композиции формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) включают использование аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть в форме фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, в некоторых вариантах осуществления, активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности,

включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать как в несольватированной, так и в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Сольватированные формы соединений, представленных в настоящем документе, также считаются раскрытыми в настоящем документе.

Соединения формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, имеющие того же типа активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

В настоящее изобретение включены соли, в частности, фармацевтически приемлемые соли, соединений, представленных формулами (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE). Соединения по настоящему изобретению, которые имеют достаточно кислую, достаточно основную или обе функциональные группы, могут реагировать с любым из ряда неорганических оснований и неорганических и органических кислот с образованием соли. Альтернативно, соединения, которые по своей природе заряжены, такие как соединения с четвертичным азотом, могут образовывать соль с подходящим противоионом, например, галогенидом, таким как бромид, хлорид или фторид, особенно бромид.

В некоторых вариантах осуществления соединения или соли формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) могут представлять собой пролекарство, например, где гидроксил в исходном соединении представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в исходном соединении, представлена в виде сложного эфира. Термин «пролекарство» предназначен для охвата соединений, которые в физиологических условиях превращаются в фармацевтические средства по настоящему изобретению. Одним из способов получения пролекарства является включение одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях для выявления желаемой молекулы. В других вариантах осуществления пролекарство превращается под действием ферментативной активности животного-хозяина, например, специфические клетки-мишени в животном-хозяине. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов, или карбоновых кислот и сложные эфиры фосфоновых кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению.

Пролекарства часто полезны, потому что в некоторых ситуациях их легче вводить, чем исходное лекарственное средство. Они могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство - нет. Пролекарства могут помочь улучшить клеточную проницаемость соединения по сравнению с исходным лекарственным средством. Пролекарство может также иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Пролекарства могут быть сконструированы как обратимые производные лекарственного средства, для применения в качестве модификаторов для усиления транспорта

лекарственного средства к тканям, специфичным для конкретного участка, или для увеличения количества лекарственного средства внутри клетки.

В некоторых вариантах осуществления пролекарство может быть преобразовано, например, ферментативно или химически, в исходное соединение в условиях внутри клетки. В некоторых вариантах осуществления исходное соединение содержит кислотный фрагмент, например, полученный в результате гидролиза пролекарства, который может быть заряжен в условиях внутри клетки. В конкретных вариантах осуществления пролекарство превращается в исходное соединение, как только оно проходит через клеточную мембрану в клетку. В некоторых вариантах осуществления, исходное соединение имеет пониженные свойства проницаемости клеточной мембраны по сравнению с пролекарством, такие как пониженная липофильность и повышенная гидрофильность.

В некоторых вариантах осуществления, дизайн пролекарства увеличивает липофильность фармацевтического средства. В некоторых вариантах осуществления дизайн пролекарства увеличивает эффективную растворимость в воде. См., например, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, все включенные в настоящую заявку для такого раскрытия). В соответствии с другим вариантом осуществления настоящее изобретение относится к способам получения указанных выше соединений. Соединения могут быть синтезированы с использованием обычных способов. Преимущественно, эти соединения удобно получать из легко доступных исходных материалов.

Преобразования и методологии синтетической химии, используемые при синтезе соединений, описанных в настоящем документе, известны в данной области техники и включают, например, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

Фармацевтические композиции

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC) или (II) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

Фармацевтические композиции могут быть получены с использованием одного или нескольких физиологически приемлемых носителей, включающих эксципиенты и вспомогательные вещества. Состав может быть изменен в зависимости от выбранного пути введения. Фармацевтические композиции, содержащие соединение, соль или конъюгат

могут быть получены, например, путем лиофилизации соединения, соли или конъюгата, смешивания, растворения, эмульгирования, инкапсулирования или захвата конъюгата. Фармацевтические композиции могут также включать соединения, соли или конъюгаты в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Способы получения конъюгатов могут включать получение любого из соединений, солей или конъюгатов с одним или более инертными фармацевтически приемлемыми эксципиентами или носителями для образования твердой, полутвердой или жидкой композиции. Твердые композиции могут включать, например, порошки, таблетки, диспергируемые гранулы и капсулы, и в некоторых аспектах твердые композиции дополнительно содержат нетоксичные вспомогательные вещества, например, смачивающие или эмульгирующие агенты, буферные рН-агенты и другие фармацевтически приемлемые добавки. Альтернативно, соединения, соли или конъюгаты могут быть лиофилизованы или находиться в форме порошка для восстановления перед применением подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой.

Фармацевтические композиции могут содержать по меньшей мере один активный ингредиент (например, соединение, соль или конъюгат). Активные ингредиенты могут быть захвачены в микрокапсулы, полученные, например, способами коацервации или межфазной полимеризацией (например, микрокапсулы гидроксиметилцеллюлозы или желатина и поли-(метилметакрилат) микрокапсулы, соответственно), в коллоидных системах доставки лекарств (например, липосомы, альбуминовые микросферы, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсиях.

Фармацевтические композиции часто дополнительно могут содержать более одного активного соединения (например, соединение, соль или конъюгат и другие агенты), как необходимо для конкретного показания, подлежащего лечению. Активные соединения могут обладать взаимодополняющими активностями, которые не оказывают отрицательного влияния друг на друга. Например, композиция может также включать химиотерапевтическое средство, цитотоксическое средство, цитокин, ингибитор роста, антигормональное средство, антиангиогенное средство и/или кардиопротектор. Такие молекулы могут присутствовать в комбинации в количествах, эффективных для намеченной цели.

Композиции и лекарственные формы могут быть стерилизованы. Стерилизация может быть осуществлена фильтрацией путем стерильной фильтрации.

Композиции могут быть получены для введения в виде инъекций. Неограничивающие примеры лекарственных форм для инъекций могут включать стерильную суспензию, раствор или эмульсию в масляных или водных носителях. Подходящие масляные носители могут включать, но не ограничиваются ими, липофильные растворители или носители, такие как жирные масла или синтетические сложные эфиры жирных кислот или липосомы. Водные инъекционные суспензии могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии. Суспензия также может содержать подходящие стабилизаторы. Инъекции могут быть получены для болюсной инъекции или

непрерывной инфузии. Альтернативно, композиции могут быть лиофилизированы или находиться в форме порошка для разведения перед применением подходящим носителем, например, стерильной апирогенной водой.

Для парентерального введения, соединения, соли или конъюгаты могут быть получены в форме для инъекций в однократной дозировке (например, раствор, суспензия, эмульсия) в сочетании с фармацевтически приемлемым парентеральным носителем. Такие носители могут быть по своей природе нетоксичными и нетерапевтическими. Носителями могут быть вода, солевой раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы и 5% сывороточный альбумин человека. Неводные носители, такие как жирные масла и этилолеат, также можно применять. Липосомы могут быть использованы в качестве носителей. Носитель может содержать незначительные количества добавок, таких как вещества, которые повышают изотоничность и химическую стабильность (например, буферы и консерванты).

Также могут быть получены препараты с замедленным высвобождением. Примеры препаратов с замедленным высвобождением могут включать полупроницаемые матрицы из твердых гидрофобных полимеров, которые могут содержать соединение, соль или конъюгат, и эти матрицы могут быть в форме определенных изделий (например, пленок или микрокапсул). Примеры матриц с замедленным высвобождением могут включать сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поли(виниловый спирт)), полилактиды, сополимеры L-глутаминовой кислоты и γ -этил-L-глутамата, не разлагаемые сополимеры этилена и винилацетата, разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как LUPRON DEPO™ (т.е. инъеклируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-гидроксипропириновой кислоты.

Фармацевтические композиции могут быть получены для хранения путем смешивания соединения, соли или конъюгата с фармацевтически приемлемым носителем, эксципиентом и/или стабилизатором. Эта композиция может представлять собой лиофилизированную композицию или водный раствор. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут быть нетоксичными для реципиентов в применяемых дозировках и концентрациях. Приемлемые носители, эксципиенты и/или стабилизаторы могут включать буферы, такие как фосфат, цитрат и другие органические кислоты, антиоксиданты, включая аскорбиновую кислоту и метионин, консерванты, полипептиды, белки, такие как сывороточный альбумин или желатин, гидрофильные полимеры, аминокислоты, моносахариды, дисахариды и другие углеводы, включая глюкозу, маннозу или декстрины, хелатообразующие агенты, такие как ЭДТА, сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит, солеобразующие противоионы, такие как натрий, комплексы металлов, и/или неионные поверхностно-активные вещества или полиэтиленгликоль.

Соединение или соль любой формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) могут быть включены в любую подходящую фармацевтическую композицию. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обычно содержит активный ингредиент

(например, соединение или соль любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE)), и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей, включая, но не ограничиваясь ими: инертные твердые разбавители и наполнители, разбавители, стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, антиоксиданты, солюбилизаторы и адъюванты.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) вводят в состав с хелатирующим агентом или другим материалом, способным связывать ионы металлов, таким как этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и ее соли способны повышать стабильность соединения или соли формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE).

Фармацевтические композиции могут быть предоставлены в любой подходящей форме, которая может зависеть от пути введения. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, может быть получена в виде лекарственной формы для введения субъекту. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция получена для перорального, внутривенного, внутриартериального, аэрозольного, парентерального, трансбуккального, местного, чрескожного, ректального, внутримышечного, подкожного, внутрикостного, интраназального, внутрилегочного, чресслизистого, ингаляционного и/или внутрибрюшинного введения. В некоторых вариантах осуществления лекарственная форма предназначена для перорального введения. Например, фармацевтическая композиция может быть получена в форме пилюли, таблетки, капсулы, ингалятора, жидкой суспензии, жидкой эмульсии, геля или порошка. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в виде стандартной дозы в жидкой, гелеобразной, полужидкой, полутвердой или твердой форме.

Количество соединения или соли любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) будет зависеть от млекопитающего, подлежащего лечению, тяжести заболевания или состояние, скорости введения, фармакокинетики соединения или соли любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и на усмотрение лечащего врача.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие предлагает фармацевтическую композицию для перорального введения, содержащую по меньшей мере одно соединение или соль любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и подходящий фармацевтический эксципиент для перорального введения. Композиция может быть в форме твердого вещества, жидкости, геля, полужидкости или полутвердой формы. В некоторых вариантах осуществления композиция дополнительно содержит второе средство.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных лекарственных форм, таких как твердые или мягкие капсулы, облатки, пастилки, леденцы или таблетки, или жидкости или спрей-аэрозоля, каждая из которых содержит заданное количество активного ингредиента в виде порошка или в гранулах, растворе или суспензии в водной или неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле, или диспергируемые

порошки или гранулы, или сиропы, или эликсиры. Такие лекарственные формы могут быть получены любым из способов фармации, которые обычно включают стадию приведения активного ингредиента(ов) в связь с носителем. Как правило, композицию получают путем однородного и тщательного смешивания активного ингредиента(ов) с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями или с обоими, а затем, при необходимости, придавая продукту желаемую форму. Например, таблетку можно получить прессованием или формованием, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящей машине активного ингредиента(ов) в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанных с эксципиентом, таким как, но не ограничиваясь этим, связующее, смазывающее вещество, инертный разбавитель и/или поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения или соли любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), увлажненной инертным жидким разбавителем.

В некоторых вариантах осуществления раскрытие предоставляет фармацевтическую композицию для инъекций, содержащую соединение или соль любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE), раскрытых в настоящем документе, и фармацевтический эксципиент, подходящий для инъекции. Компоненты и количества агентов в композиции такие, как описано в настоящем документе.

В некоторых вариантах осуществления соединение или соль любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) могут быть получены для инъекций в виде водных или масляных суспензий, эмульсий, с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиров, маннита, декстрозы или стерильного водного раствора и аналогичных фармацевтических носителей.

Водные растворы в физиологическом растворе также обычно используются для инъекций. Также можно использовать этанол, глицерин, пропиленгликоль, жидкий полиэтиленгликоль и тому подобное (и их подходящие смеси), производные циклодекстрина и растительные масла. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, с помощью покрытия, такого как лецитин, для поддержания требуемого размера частиц в случае диспергирования и с помощью поверхностно-активных веществ. Предупредить действие микроорганизмов можно различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например, парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимеросалом и тому подобное.

Фармацевтические композиции также могут быть получены из соединения или соли любой из формул (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, подходящих для чрескожного, ингаляционного, подъязычного, трансбуккального, ректального, внутрикостного, внутриглазного, интраназального, эпидурального или интраспинального введения. Препараты такой фармацевтической композиции хорошо известны в данной области. См., например, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-

Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999).

Способы лечения

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть использованы в получении лекарственных средств для профилактики или лечения заболеваний или состояний. Кроме того, способ лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включает введение фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое пролекарство или ешл фармацевтически приемлемый сольват в терапевтически эффективных количествах для указанного субъекта.

Композиции, содержащие соединение(соединения), описанное в настоящем документе, можно вводить для профилактического и/или терапевтического лечения. При терапевтическом применении композиции вводят пациенту, уже страдающему от заболевания или состояния, в количестве, достаточном для полного излечения или, по меньшей мере, частичного купирования симптомов заболевания или состояния. Количество, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, веса и реакции на лекарственные средства, а также решения лечащего врача.

При профилактическом применении композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят пациенту, предрасположенному к определенному заболеванию, расстройству или состоянию, или находящемуся в группе риска конкретного заболевания, расстройства или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком использовании точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, веса и тому подобное. При применении у пациента эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента и реакции на лекарственные средства, а также решения лечащего врача.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу лечения, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения или соли формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE).

В некоторых вариантах осуществления изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, состояния или расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающему введение пациенту эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления изобретения или его фармацевтически приемлемой соли.

Заболевание, состояние или расстройство могут быть выбраны из группы, состоящей из вирусных инфекций, бактериальных инфекций, рака, опухолей и кальций-пирофосфатных заболеваний, например, псевдоподагры. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или расстройство могут представлять собой вирусную инфекцию. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или расстройство могут представлять собой бактериальные инфекции. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или расстройство могут представлять собой рак. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или расстройство могут представлять собой опухоль. В некоторых вариантах осуществления заболевание, состояние или расстройство могут представлять собой кальций-пирофосфатных заболеваний. В некоторых вариантах осуществления кальций-пирофосфатное расстройство вызывается отложением кристаллов кальций-пирофосфата. В некоторых вариантах осуществления кальций-пирофосфатное расстройство может быть таким, как описанное у Bäck, M., et al. (2019) *Cardiovascular Medicine*, 5(January), 1-8, Letavernier, et al. (2019) *International Journal of Molecular Sciences*, 20(24) and Williams, C. J. (2016) *Current Opinion in Rheumatology*, 28(2), 145-151.

В некоторых аспектах настоящее изобретение относится к способу иммунотерапевтического лечения субъекта, нуждающегося в этом. В некоторых вариантах осуществления иммунотерапия может использоваться для лечения заболеваний, вызванных вирусами, бактериями, раком или опухолью. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано в качестве способа иммунотерапевтического лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), и фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) или (IE), и фармацевтически приемлемый эксципиент, может быть использована в качестве иммунологического адьюванта. В некоторых вариантах осуществления иммунологический адьювант по настоящему изобретению может быть использован в сочетании с вакциной для лечения или профилактики заболевания, состояния или расстройства у пациента, нуждающегося в этом. В некоторых случаях иммунологический адьювант может быть таким, как описано Gutjahr, A., et al. *Triggering Intracellular Receptors for Vaccine Adjuvantation. Trends in Immunology*, 37(9), 573-587 (2016).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано в качестве способа активации иммунного ответа на патоген у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID), и (IE) и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано в качестве способа ингибирования ENPP1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение

или соль Формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение может быть использовано в качестве способа активации активности STING у субъекта, нуждающегося в этом, включающего введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение или соль формулы (I), (IA), (IB), (IC), (ID) и (IE) и фармацевтически приемлемый эксципиент.

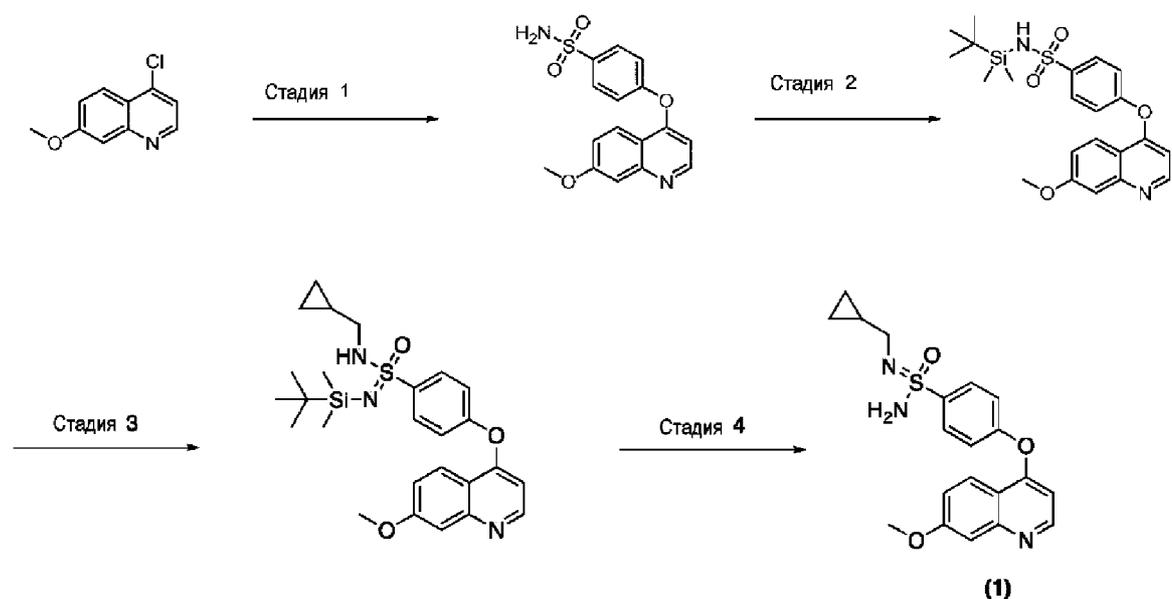
ПРИМЕРЫ

Теперь изобретение описано в общих чертах, и его будет легче понять со ссылкой на следующие примеры, которые включены только в целях иллюстрации некоторых аспектов и вариантов осуществления настоящего изобретения и никоим образом не предназначены для ограничения изобретения.

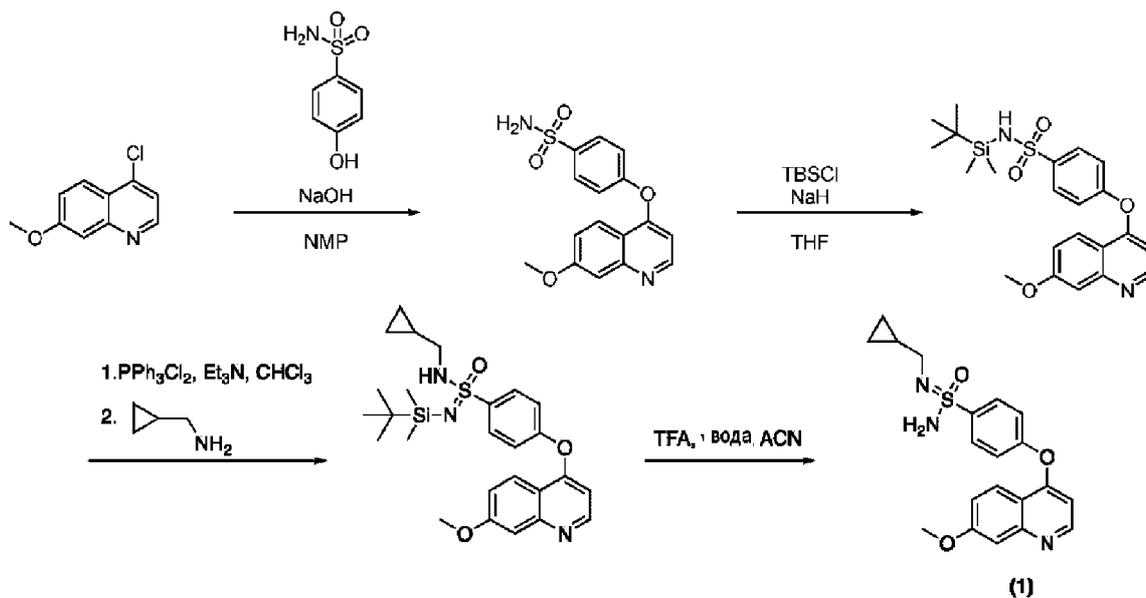
Следующие схемы синтеза представлены в целях иллюстрации, а не ограничения. Следующие примеры иллюстрируют различные способы получения соединений, описанных в настоящем документе. Предполагается, что специалист в данной области может получить эти соединения аналогичными способами или комбинируя другие способы, известные специалисту в данной области. Предполагается также, что специалист в данной области сможет получить способом, аналогичным описанному ниже, с использованием подходящих исходных материалов и модификации способа синтеза по мере необходимости. Как правило, исходные материалы и реагенты могут быть получены от коммерческих поставщиков или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области, или получены, как описано в настоящем документе.

В примерах 1-14 показаны общие и иллюстративные процедуры получения заявляемых модуляторов ENPP1, модуляторов STING или модуляторов иммунного ответа.

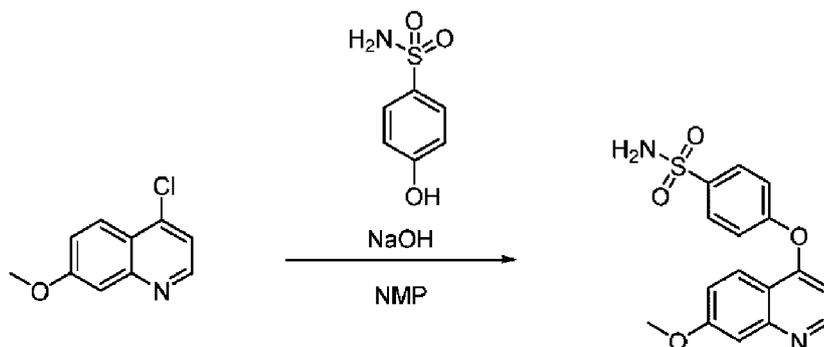
Пример 1. Общая схема - синтез соединения (1)



Пример 2. Иллюстративная схема - синтез соединения (1)

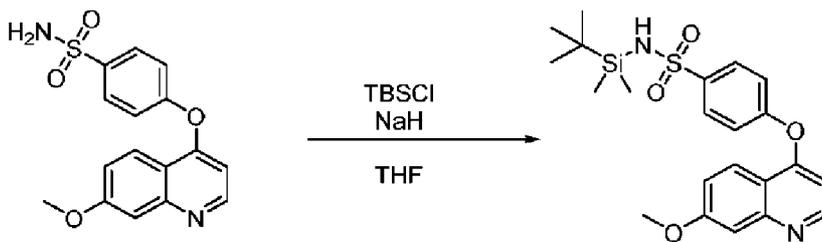


Стадия 1: Получение 4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонамид



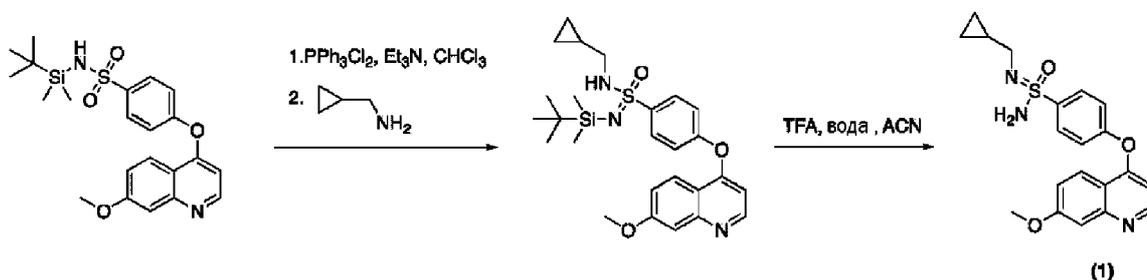
К перемешиваемому раствору 4-гидроксibenзолсульфонамида (5,59 г, 32,3 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 10М водный раствор NaOH (2,6 мл, 26 ммоль). Смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 минут и смесь концентрировали и сушили в вакууме. К полученному твердому веществу добавляли 4-хлор-7-метоксихинолин (5 г, 25,8 ммоль, 1 экв.), затем N-метил-2-пирролидон (20 мл). Смесь нагревали при 150°C в течение 10 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Полученный раствор подщелочили до pH~8 водным раствором 1М КН₂Р₄. Твердые вещества фильтровали, промывали водой и сушили воздушной фильтрацией. Высушенный осадок суспендировали в ацетонитриле (40 мл), нагревали до 50°C, и перемешивали в течение 15 минут. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, и сушили в вакууме. 6,4 г, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 331,20.

Стадия 2: Получение N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонамида



К суспензии 4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонамида (1,8 г, 5,45 ммоль) в THF (30 мл) добавляли порциями гидрид натрия (0,288 г, 11,99 ммоль) в течение 15 минут при 0°C. После перемешивания в течение 15 минут, раствор трет-бутилдиметилхлорсилана (0,985 г, 6,54 ммоль) в THF (10 мл) добавляли по каплям в течение 10 мин. После перемешивания в течение 2 часов, смесь осторожно гасили смесью 2:1 1M K₂HPO₄ и 1M KH₂PO₄ (водн. 50 мл). Слои разделяли и органический слой частично концентрировали. Неочищенную смесь разбавляли EtOAc (40 мл) и промывали водой (40 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный неочищенный продукт суспендировали в EtOAc:Et₂O (1:1, 30 мл), фильтровали и промывали. Твердые вещества сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. 1,3 г, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 445,20

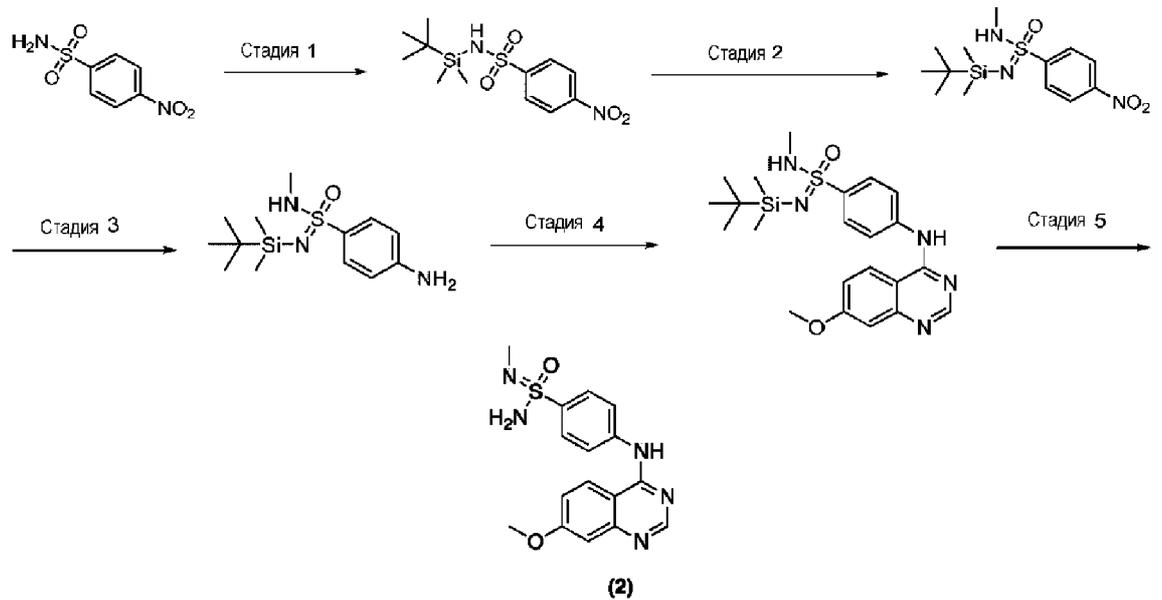
Стадия 3 и 4: Получение N¹-(циклопропилметил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамида (1)



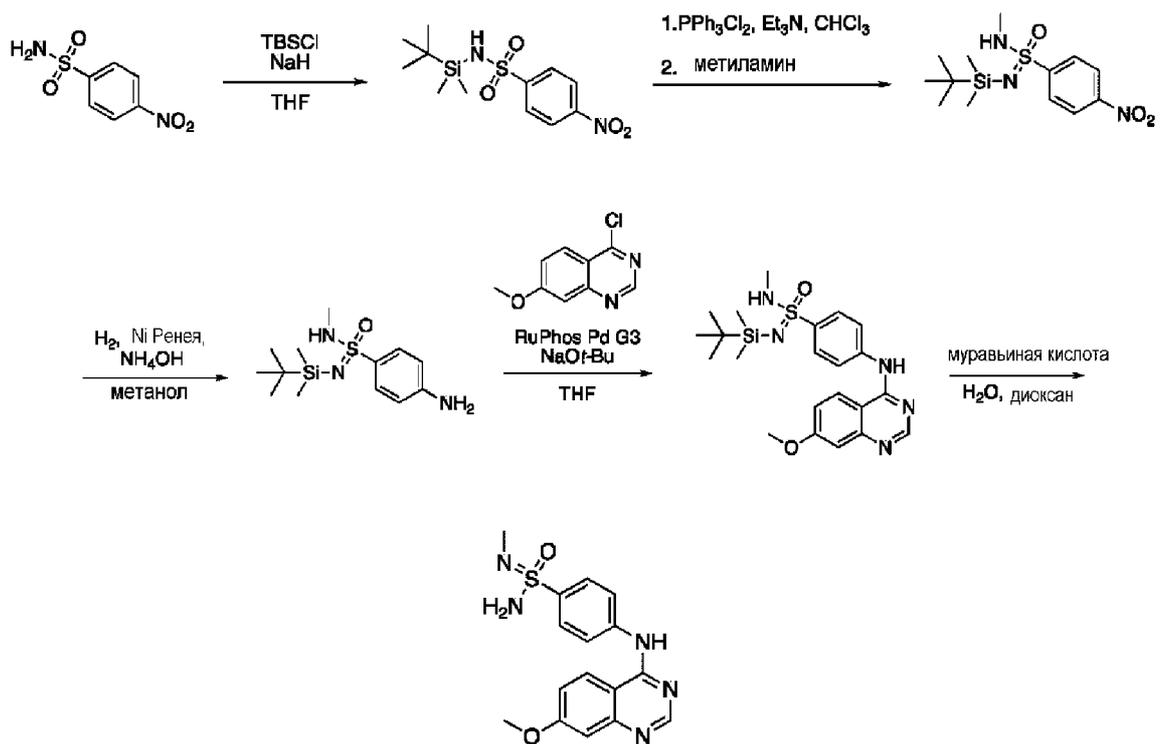
К раствору N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонамида (146 мг, 0,33 ммоль) в хлороформе (4 мл) добавляли дихлортрифенилфосфоран (121 мг, 0,36 ммоль) и триэтиламин (69 мкл, 0,49 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут. К полученной смеси добавляли циклопропилметанамин (71 мг, 1,67 ммоль) при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением воды (20 мл) при 25°C и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали *in vacuo*. Силильную группу удаляли 0,1% водным раствором трифторуксусной кислоты в ацетонитриле и продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. 64 мг, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 384,1; ¹H ЯМР: (CD₃OD, 400МГц) δ=8,86 (д, J=6,60 Гц, 1H), 8,52 (д, J=9,29 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,59 (дд, J=9,35, 2,38 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,32 Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,09-

2,92 (м, 2H), 1,04-0,87 (м, 1H), 0,53-0,49 (м, 2H), 0,32-0,09 (м, 2H)

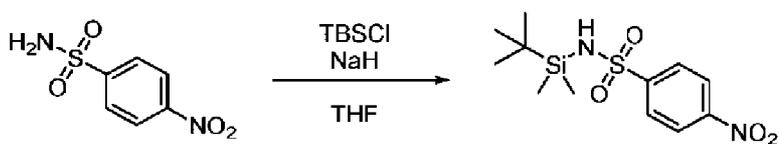
Пример 3: Общая схема - синтез соединения (2)



Пример 4: Иллюстративная схема - синтез соединения (2)



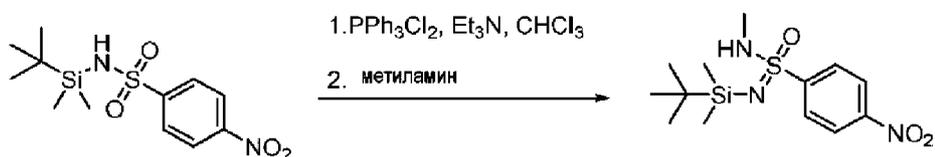
Стадия 1: Получение N-(трет-бутилдиметилсиллил)-4-нитробензолсульфонамида



К раствору гидроида натрия (1,48 г, 37,1 ммоль, 60% дисперсия в масле) в

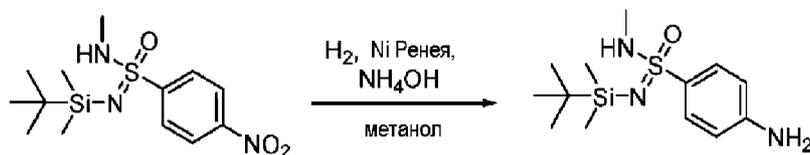
тетрагидрофуране (20 мл) добавляли по каплям раствор 4-нитробензолсульфонамида (3 г, 14,84 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 5°C в течение 2 минут. После перемешивания в течение 30 мин, трет-бутилдиметилхлорсилан (2,68 г, 17,8 ммоль) в тетрагидрофуране (THF, 10 мл) добавляли по каплям при 5°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученную неочищенную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×80 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перемешивали с петролейным эфиром (20 мл) в течение 10 минут, фильтровали, и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения. 4,6 г, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 317,1.

Стадия 2: Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метил-4-нитробензолсульфонимида



К раствору дихлортрифенилфосфорана (496 мг, 1,49 ммоль) в хлороформе (15 мл) добавляли триэтиламин (412 мг, 4,06 ммоль). После перемешивания смеси при 20°C в течение 10 минут, смесь охлаждали до 0°C и добавляли N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-нитробензолсульфонамид (429 мг, 1,36 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 30 минут, добавляли метиламин (185 мг, 3,58 ммоль, 30%) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакцию повторили 3 раза и объединили. Полученную смесь промывали водой, органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения. 600 мг, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 330,1.

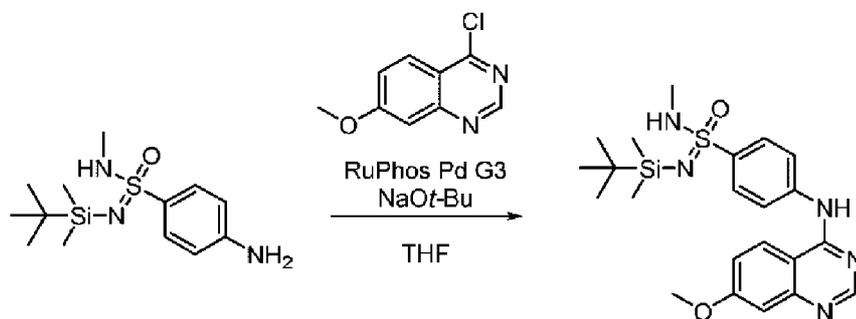
Стадия 3: Получение 4-амино-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метилбензолсульфонимида



К раствору N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метил-4-нитробензолсульфонимида (200 мг, 0,607 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (4,2 мкл) и Ренея-Ni (133,33 мг, 1,56 ммоль, 2,56 экв.) под газообразным азотом. Реакционный сосуд продували газообразным водородом и перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного

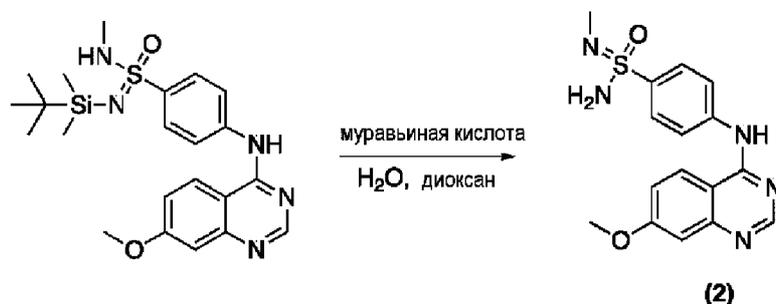
в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 250 мг, LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 300,1.

Стадия 4: Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)-N-метилбензолсульфонимидамида



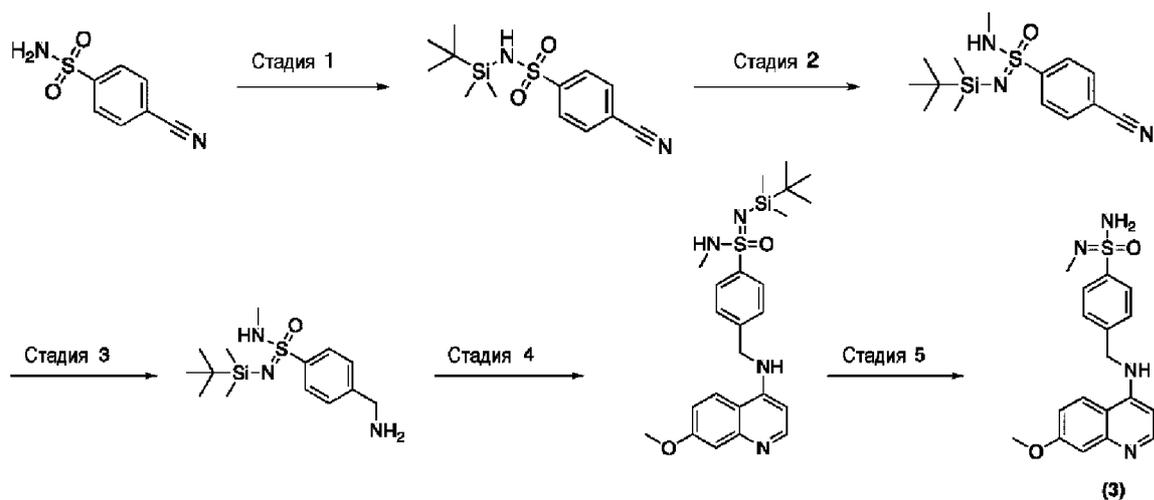
Смесь 4-амино-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метилбензолсульфонимидамида (100 мг, 334 мкмоль), 4-хлор-7-метоксихиназолина (71 мг, 367 мкмоль, 1,1 экв.), трет-бутоксид натрия (64 мг, 668 мкмоль) и RuPhos Pd G3 (27 мг, 33,4 мкмоль) в THF (3 мл) дегазировали и продували азотом. Смесь перемешивали при 72°C в течение 12 часов под газообразным азотом. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме, и указанное в заголовке соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 5: Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)-N-метилбензолсульфонимидамида (2)

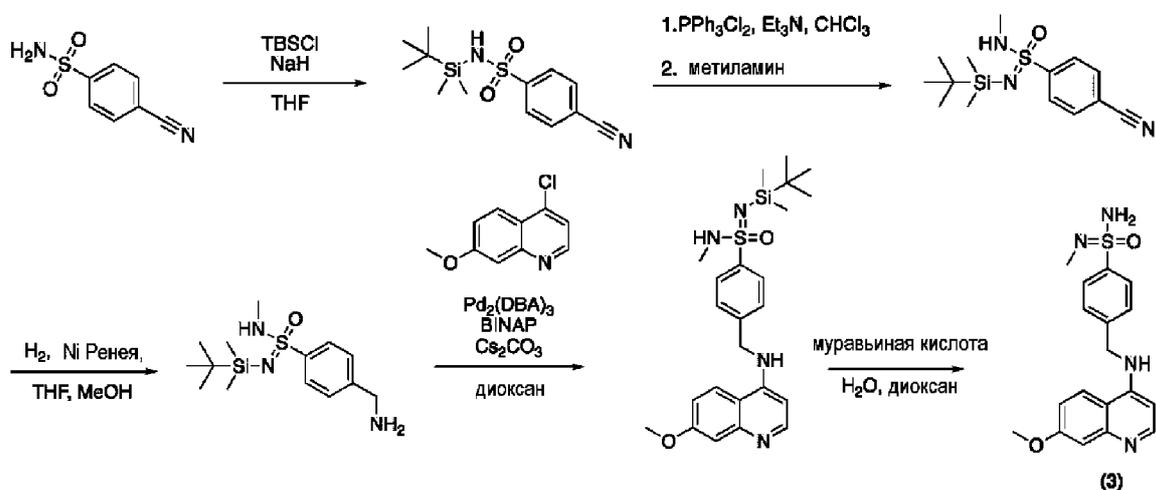


Неочищенную смесь, содержащую N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)-N-метилбензолсульфонимидамид из предыдущей реакции, растворяли в диоксане (3 мл), воде (1 мл) и муравьиной кислоте (157 мг, 3,28 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, и продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 10 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения. 7,5 мг, LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 344,1; ^1H ЯМР (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ =8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J =9,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J =8,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J =8,6 Гц, 2H), 7,26 (дд, J =2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J =2,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,35 (с, 3H)

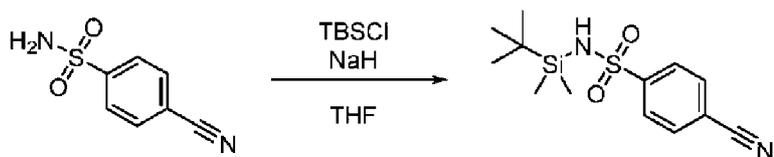
Пример 5. Общая схема - синтез соединения (3)



Пример 6. Иллюстративная схема - синтез соединения (3)



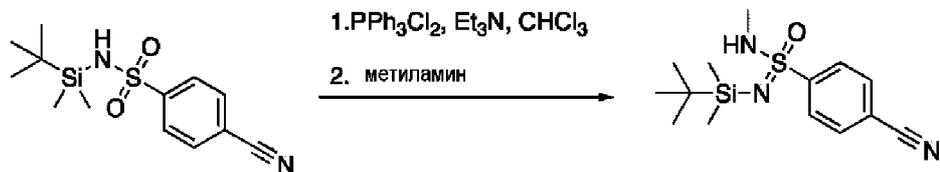
Стадия 1: Получение N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-цианобензолсульфонамида



К раствору 4-цианобензолсульфонамида (1,0 г, 5,49 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли гидрид натрия (329 мг, 8,23 ммоль, 60% дисперсия в масле) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли трет-бутилдиметилсилил хлорид (910 мг, 6,04 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, нагревали до 20°C и перемешивали в течение еще 2 ч. Реакцию гасили водой (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (50 мл x 2). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения. 1,1 г,

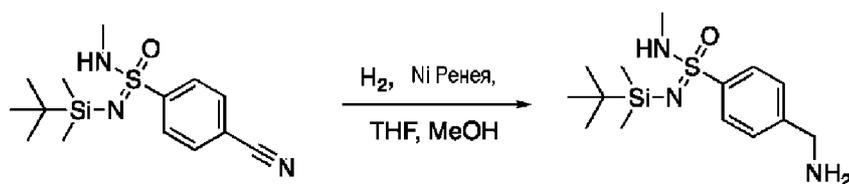
LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 297,1

Стадия 2: Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-циано-N-метилбензолсульфонимида



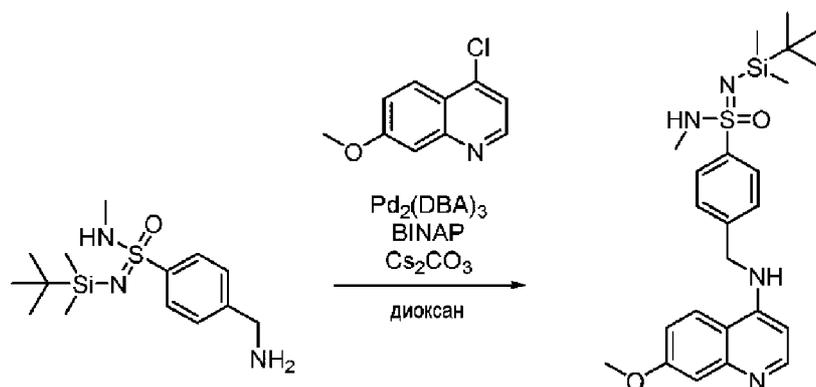
N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-циано-N-метилбензолсульфонимидаид получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 4, с использованием N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-цианобензолсульфонамида (1,1 г, 3,71 ммоль) вместо N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-нитробензолсульфонамида. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения. 750 мг; LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 310,1

Стадия 3: Получение 4-(аминометил)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метилбензолсульфонимида



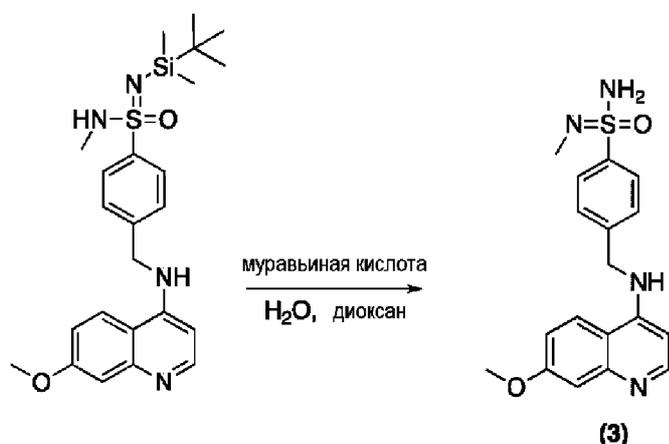
К раствору N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-циано-N-метилбензолсульфонимида (300 мг, 0,97 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл) и метаноле (25 мл) добавляли концентрированный гидроксид аммония (0,1 мл) и Ренея-Ni (300 мг, 3,51 ммоль) при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часов под H₂. Твердые вещества фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом, фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (300 мг, выход 98,71%) который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 314,1

Стадия 4: Получение N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(((7-метоксихинолин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензолсульфонимида



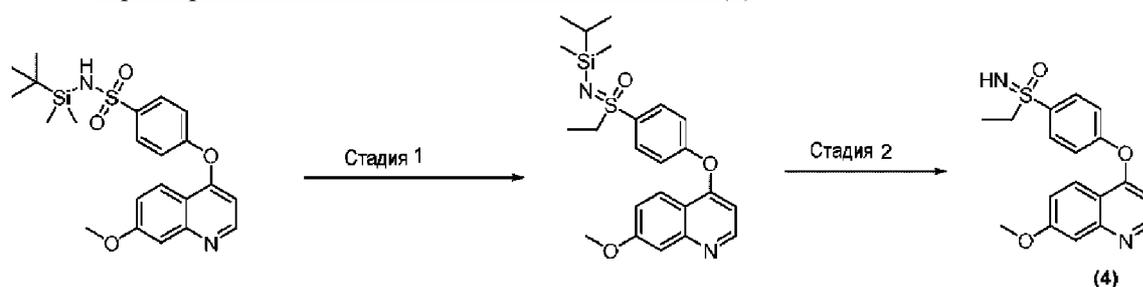
К раствору 4-хлор-7-метоксихинолина (61,8 мг, 319 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (259 мг, 797 мкмоль), BINAP (29,8 мг, 47,8 мкмоль), 4-(аминометил)-N'-(трет-бутилдиметилсилил)-N-метилбензолсульфонимид (100 мг, 319 мкмоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 мг, 31,9 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч под газообразным азотом. Полученную смесь разделяли между этилацетатом (15 мл) и водой (10 мл). Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом (10 млх3). Органические слои объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя метанол в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения. 100 мг, LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,3

Стадия 5: Получение 4-(((7-метоксихинолин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензолсульфонимид (3)

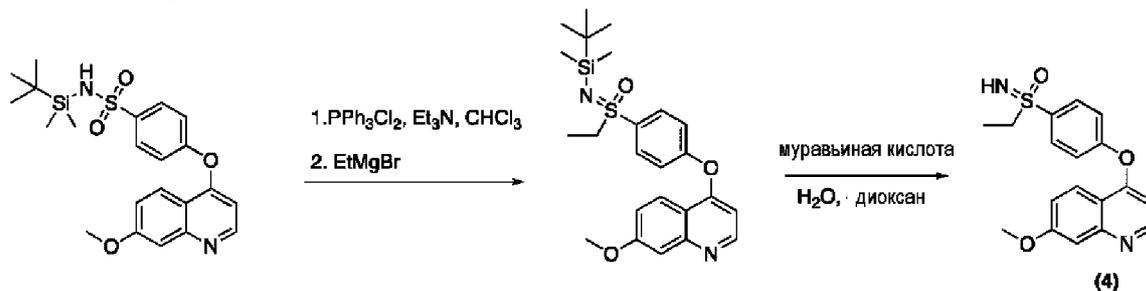


4-(((7-метоксихинолин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензолсульфонимид (3) получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 2, с использованием N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(((7-метоксихинолин-4-ил)амино)метил)-N-метилбензолсульфонимид (300 мг, 0,97 ммоль) вместо N'-(трет-бутилдиметилсилил)-4-(((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)-N-метилбензолсульфонимид (300 мг, 0,97 ммоль). Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке соединения. 27 мг, LC-MS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,2; ^1H ЯМР: (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ =8,25-8,17 (м, 2H), 7,93 (ушир.т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,17 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=2,4, 9,2$ Гц, 1H), 6,20 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,60 (ушир.д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,32 (с, 3H).

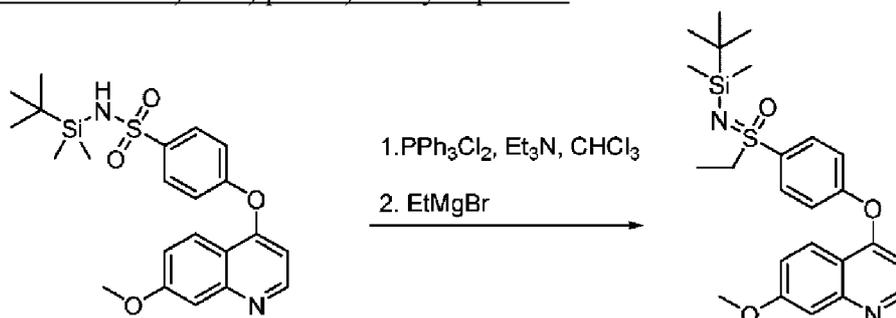
Пример 7. Общая схема - синтез соединения (4)



Пример 8. Иллюстративная схема - синтез соединения (4)

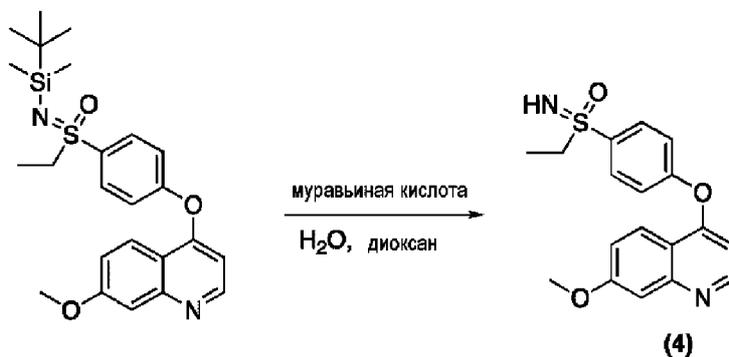


Стадия 1: Получение ((трет-бутилдиметилсилил)имино)(этил)(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-λ6-сульфанона



К раствору N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонамида (200 мг, 0,45 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли дихлортрифенилфосфоран (222 мг, 0,67 ммоль), триэтиламин (187 мкл, 1,35 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут, добавляли 1М этилмагния бромид в тетрагидрофуране (0,9 мд, 1,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли метанолом (2 мл) и очищали препаративной тонкослойной хроматографией с использованием этилацетата. 20 мг, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 457,2

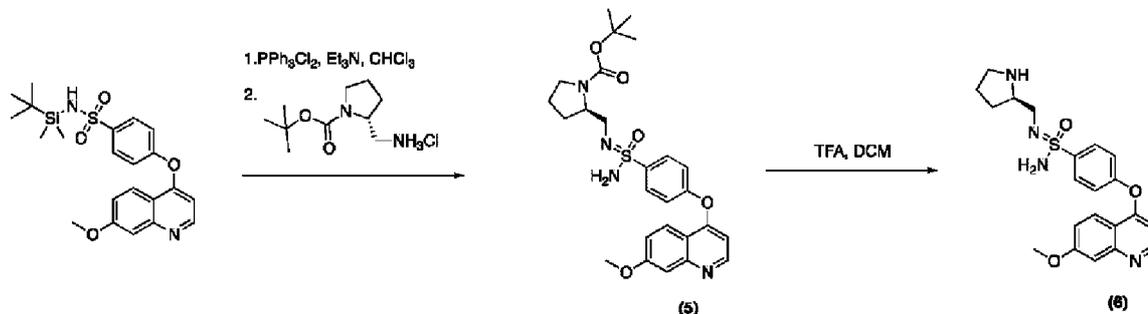
Стадия 2: Получение этил(имино)(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-λ6-сульфанона (4)



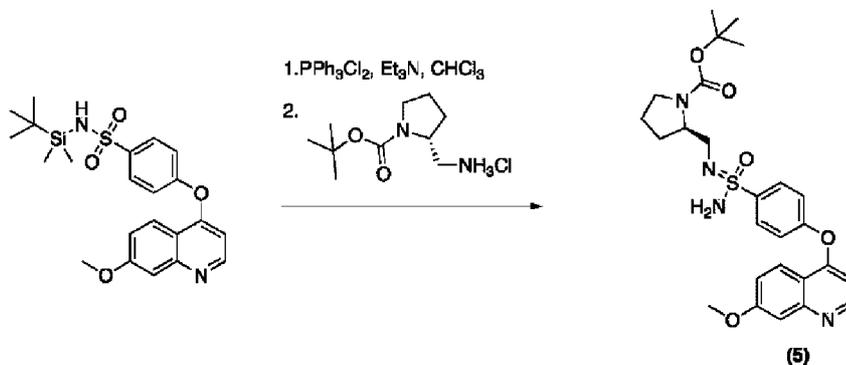
К раствору ((трет-бутилдиметилсилил)имино)(этил)(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-λ6-сульфанона (20 мг, 44 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли муравьиную кислоту (12 мг, 132 мкмоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 10 мМ NH₄HCO₃) с получением

указанного в заголовке соединения. 1,4 мг, LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 343,1; 1H ЯМР: (DMSO- d_6 , 400 МГц) δ =8,70 (д, J =5,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J =9,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J =8,7 Гц, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,31 (дд, J =2,5, 9,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J =5,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,16 (кв, J =7,3 Гц, 2H), 1,10 (т, J =7,3 Гц, 3H).

Пример 9. Иллюстративная схема - синтез соединения (5) и (6)

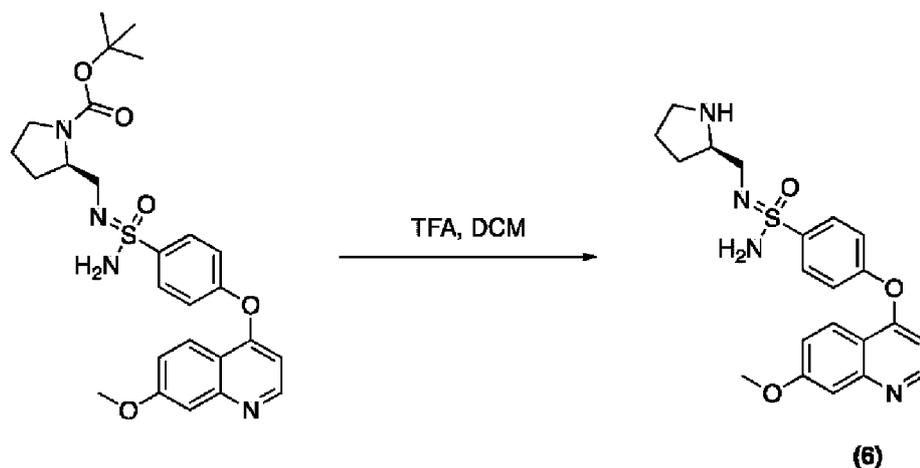


Стадия 1: Получение трет-бутил-(2R)-2-(((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)- λ 6-сульфанилиден)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (5)



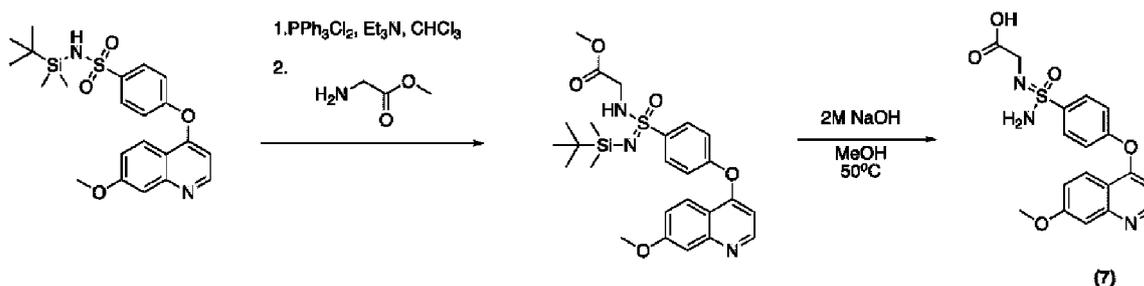
трет-бутил-(2R)-2-(((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)- λ 6-сульфанилиден)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 1, с использованием трет-бутил-(S)-2-(аминометил)пирролидин-1-карбоксилат гидрохлорида (260 мг, 1,3 ммоль, 3 экв.) вместо циклопропилметанамина. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения. 80 мг; LC-MS: m/z $[M+H]^+$ 513,1; 1H ЯМР: (CD $_3$ OD, 400 МГц) δ =8,87 (ушир.д, J =6,6 Гц, 1 H), 8,55 (д, J =9,3 Гц, 1 H), 8,25 (ушир.д, J =4,2 Гц, 2 H), 7,69 (д, J =8,8 Гц, 2 H), 7,61 (дд, J =2,4, 9,5 Гц, 1 H), 7,50 (д, J =2,2 Гц, 1 H), 7,09-6,95 (м, 1 H), 4,22 (с, 3 H), 3,98-3,77 (м, 1 H), 3,41-3,32 (м, 2 H), 3,27-2,98 (м, 2 H), 2,09-1,77 (м, 4 H), 1,47 (с, 9 H)

Стадия 2: Получение 4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(((R)-пирролидин-2-ил)метил)бензолсульфонимидамида (6)



К раствору трет-бутил-(2S)-2-(((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилата (30 мг, 0,058 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (110 мкл) при 0°C. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 x 5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты. 11 мг; LC-MS: m/z [M+H]⁺ 413,1; ¹H ЯМР: (CD₃OD, 400 МГц) δ=8,84 (д, J=6,84 Гц, 1 H), 8,55 (д, J=9,26 Гц, 1 H), 8,28-8,15 (м, 2 H), 7,64-7,57 (м, 3 H), 7,48 (д, J=2,43 Гц, 1 H), 6,95 (д, J=6,61 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,83-3,68 (м, 1 H), 3,46-3,32 (м, 3 H), 3,28-3,19 (м, 1 H), 2,25-1,99 (м, 3 H), 1,92-1,77 (м, 1 H)

Пример 10. Иллюстративная схема - синтез соединения (7)

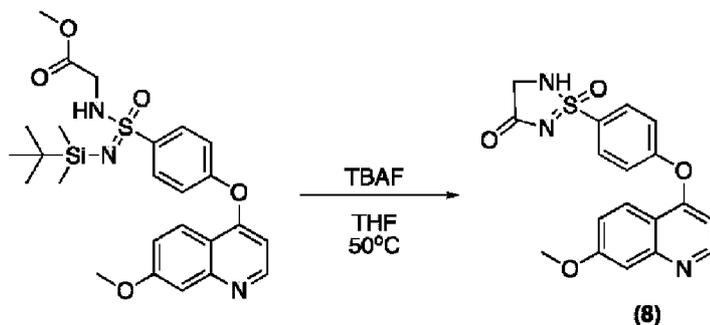


Получение 2-(((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)уксусная кислота (7)

К раствору N-(трет-бутилдиметилсилил)-4-[(7-метоксихинолин-4-ил)окси]бензолсульфонамида (40 мг, 0,09 ммоль) и триэтиламина (36 мг, 50 мкл) в дихлорметане (0,5 мл) добавляли раствор дихлортрифенилфосфорана (42 мг, 0,13 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 минут, добавляли метилглицинат гидрохлорид (23 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали в течение 1 часа. Продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием этилацетата в гексанах (0-100%). Частично очищенный продукт перемешивали в метаноле (0,5 мл) и 2M NaOH (0,2 мл) при

50°C. Через 1 час, смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 2М HCl (водн., 1 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 388,1

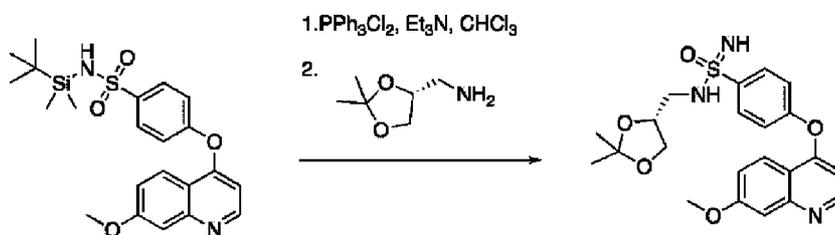
Пример 11. Иллюстративная схема - синтез соединения (8)



Получение 1-(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-2,4-дигидро-3H-1λ6,2,5-тиадиазол-3-он 1-оксида (8)

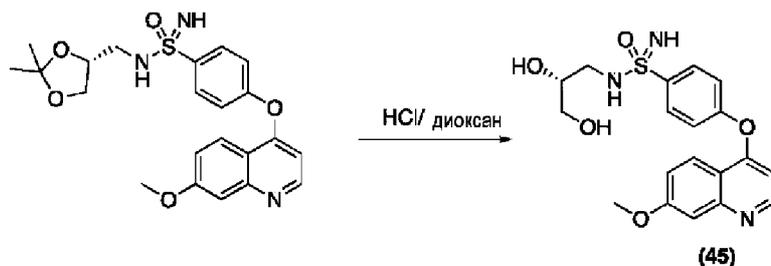
К раствору 2-((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-λ6-сульфанилиден)амино)уксусной кислоты в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли 1М тетрабутиламмония фторид в THF (50 мкл). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (элюент: вода/ацетонитрил с 0,1% TFA) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли TFA. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 370,2

Пример 12. Иллюстративная схема - синтез соединения (45)



Стадия 1: N-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид

N-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид получали с использованием процедуры, описанной выше в примере 2, с использованием (R)-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метанамина вместо циклопропилметанамина. Продукт очищали хроматографией на силикагеле, используя этилацетат в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS: m/z [M+H]⁺ 440,0



Стадия _____ 2: N-((R)-2,3-дигидроксипропил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид (45)

К раствору N-(((R)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамида (75 мг, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли HCl (12 н, 1,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. 14 мг, LC-MS: m/z [M+H]⁺ 404,0

Соединения 9-39, 41 и 43 синтезировали с использованием аналогичной процедуры, описанной для соединения 1 в примере 2.

Соединения 40 и 44 синтезировали с использованием аналогичной процедуры, описанной для соединения 6 в примере 9

Соединение 42 синтезировали с использованием аналогичной процедуры, описанной для соединения 2 в примере 4.

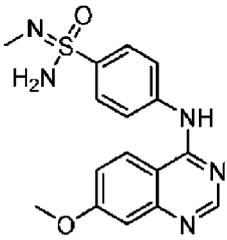
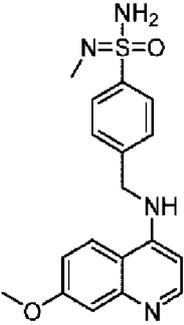
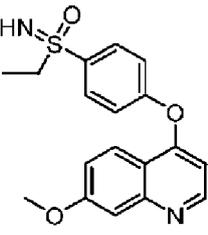
Соединение 46 синтезировали с использованием аналогичной процедуры, описанной для соединения 45 в примере 12.

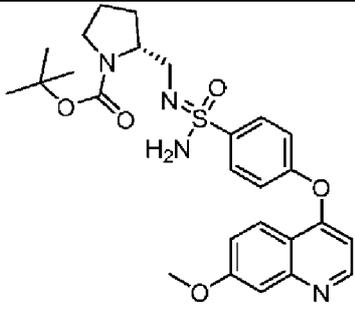
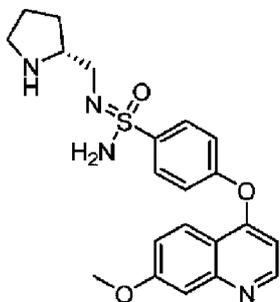
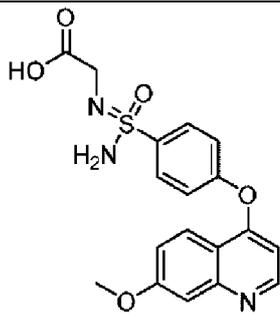
Таблица 1 включает спектроскопические данные для соединений 1-46, синтезированных, как показано в примерах 1-12.

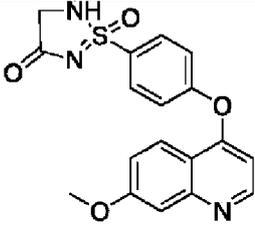
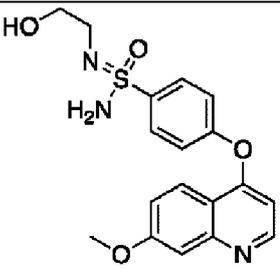
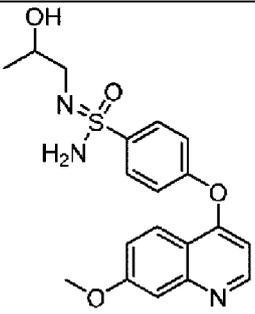
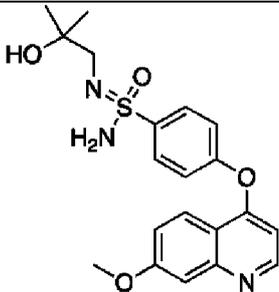
Данные ЯМР, представленные в таблице 1, могут соответствовать одному или нескольким стереоизомерам заданной структуры, например, смеси диастереомеров.

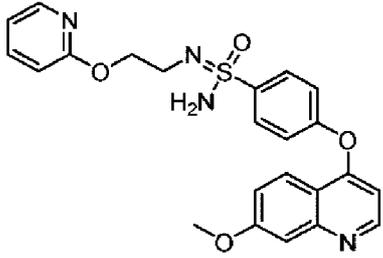
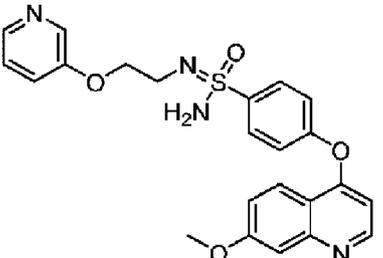
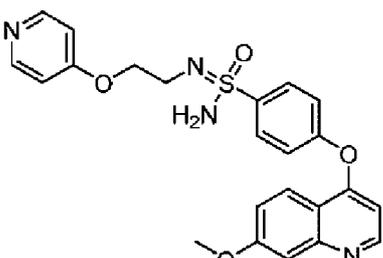
Таблица 1. Соединения 1-46

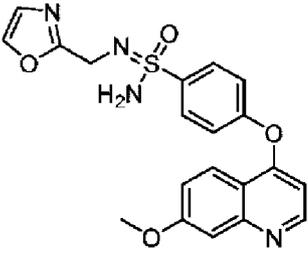
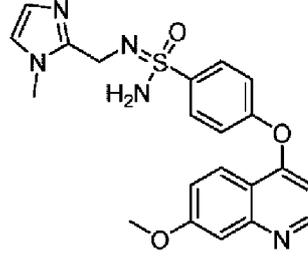
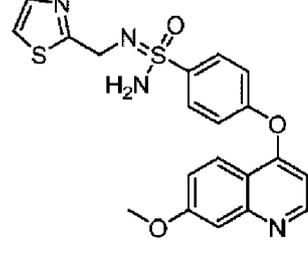
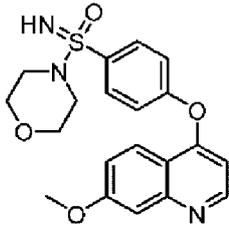
Соединение No.	Структура - название соединения	¹ H ЯМР	LCMS: [M+H] ⁺
1	 N'-(циклопропилметил)-4-((7-	¹ H ЯМР: (CD ₃ OD, 400МГц) δ=8,86 (д, J=6,60 Гц, 1H), 8,52 (д, J=9,29 Гц, 1H), 8,30- 8,24 (м, 2H), 7,71-7,66 (м, 2H), 7,59 (дд, J=9,35, 2,38 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,32 Гц, 1H),	384,1

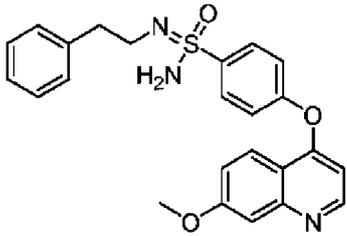
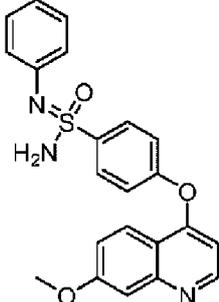
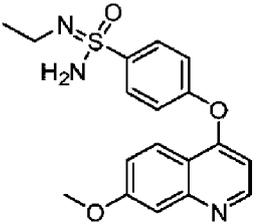
	метоксихинолин-4-ил)окси)- бензолсульфонимидамид	6,98 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,09-2,92 (м, 2H), 1,04-0,87 (м, 1H), 0,53-0,49 (м, 2H), 0,32-0,09 (м, 2H)	
2	 <p>4-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)- N'-метилбензолсульфонимидамид</p>	¹ H ЯМР (DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ=8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,3 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,81 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,26 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,35 (с, 3H)	344,1
q	 <p>4-(((7-метоксихинолин-4- ил)амино)метил)-N'- метилбензолсульфонимидамид</p>	δ=8,25-8,17 (м, 2H), 7,93 (ушир.т, J=6,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=2,4, 9,2 Гц, 1H), 6,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,60 (ушир.д, J=6,0 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,32 (с, 3H)	357,2
4	 <p>этил(имино)4-((7-метоксихинолин-4- ил)окси)фенил)-λ⁶-сульфанон</p>	¹ H ЯМР: (DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ=8,70 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,48- 7,40 (м, 3H), 7,31 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 6,71 (д, J=5,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,16 (кв, J=7,3 Гц, 2H), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 3H).	343,1

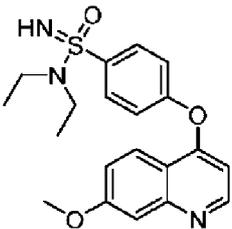
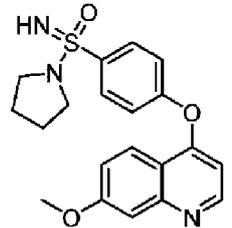
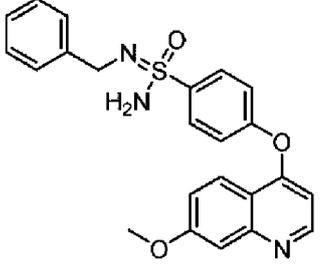
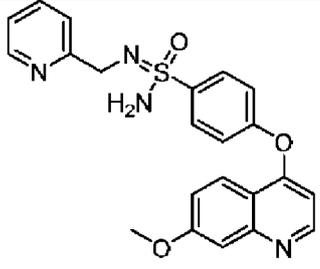
5	 <p><i>tert</i>-бутил-(2<i>R</i>)-2-(((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-I⁶-сульфанилиден)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,87 (ушир.д, <i>J</i>=6,6 Гц, 1 Н), 8,55 (д, <i>J</i>=9,3 Гц, 1 Н), 8,25 (ушир.д, <i>J</i>=4,2 Гц, 2 Н), 7,69 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 2 Н), 7,61 (дд, <i>J</i>=2,4, 9,5 Гц, 1 Н), 7,50 (д, <i>J</i>=2,2 Гц, 1 Н), 7,09-6,95 (м, 1 Н), 4,22 (с, 3 Н), 3,98-3,77 (м, 1 Н), 3,41-3,32 (м, 2 Н), 3,27-2,98 (м, 2 Н), 2,09-1,77 (м, 4 Н), 1,47 (с, 9 Н)</p>	513,1
6	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(((<i>R</i>)-пирролидин-2-ил)метил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,84 (д, <i>J</i>=6,84 Гц, 1 Н), 8,55 (д, <i>J</i>=9,26 Гц, 1 Н), 8,28-8,15 (м, 2 Н), 7,64-7,57 (м, 3 Н), 7,48 (д, <i>J</i>=2,43 Гц, 1 Н), 6,95 (д, <i>J</i>=6,61 Гц, 1 Н), 4,10 (с, 3 Н), 3,83-3,68 (м, 1 Н), 3,46-3,32 (м, 3 Н), 3,28-3,19 (м, 1 Н), 2,25-1,99 (м, 3 Н), 1,92-1,77 (м, 1 Н)</p>	413,1
7	 <p>2-((амино(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-λ⁶-сульфанилиден)амино)уксусная кислота</p>		388,1

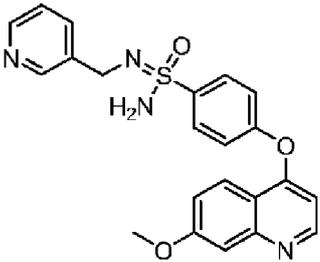
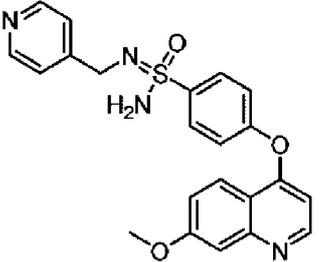
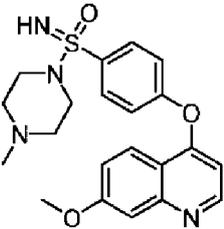
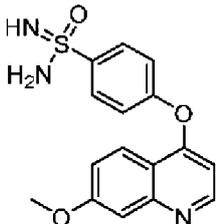
8	 <p>1-(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1λ⁶,2,5-тиадиазол-3-он 1-оксид</p>		370,2
9	 <p>N'-(2-гидроксиэтил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>	¹ H ЯМР: (DMSO-d ₆ , 400МГц) δ=8,66 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,96 (д, 2H), 7,41 (д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,29 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,36 (т, 2H), 2,80 (ушир.с, 2H)	374,1
10	 <p>N'-(2-гидроксипропил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>		388,1
11	 <p>N'-(2-гидрокси2-метилпропил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ=8,68 (д, 1H), 8,13 (д, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,43 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,30 (дд, 1H), 6,64 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,64 (ушир.с, 2H), 1,05 (д, 6H)	402,1

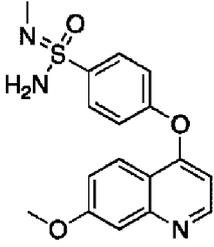
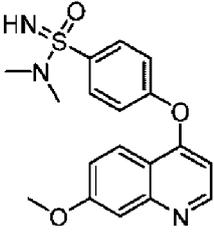
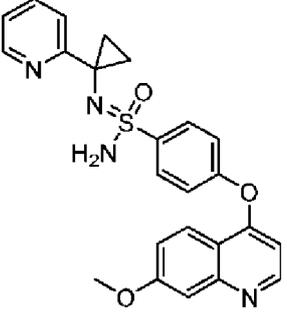
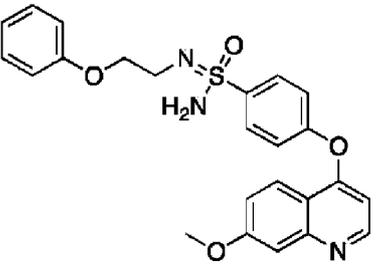
12	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'- (2-(пиридин-2- илокси)этил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(DMSO-d₆, 400МГц) δ=8,64 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,16-8,07 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,67 (ддд, J=2,0, 6,9, 8,5 Гц, 1H), 7,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 6,95 (дт, J=0,8, 6,1 Гц, 1H), 6,73 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,19 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,14 (ушир.т, J=5,2 Гц, 2H)</p>	451,2
13	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'- (2-(пиридин-3- илокси)этил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(DMSO-d₆, 400МГц) δ=8,76 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,26-8,16 (м, 3H), 8,02 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,40- 7,32 (м, 3H), 6,69 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,05 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,20 (ушир.т, J=5,2 Гц, 2H)</p>	451,2
14	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'- (2-(пиридин-4- илокси)этил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(DMSO-d₆, 400 МГц) δ=8,66 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,35 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,12 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,30 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=6,4 Гц, 2H), 6,59 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,04 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 3,17 (т, J=5,6 Гц, 2H)</p>	451,2

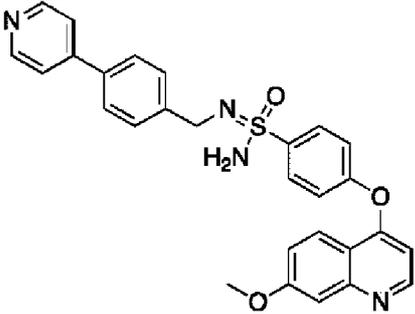
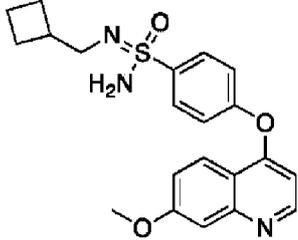
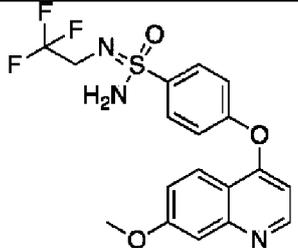
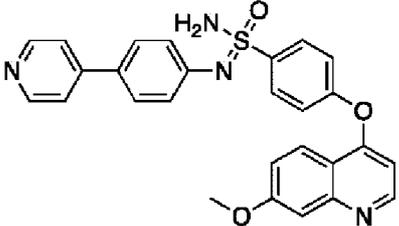
15	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N²- (оксазол-2- илметил)бензолсульфонимидамид</p>	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ=8,69 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,13 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=3,5 Гц, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,42 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 7,30 (дд, J=2,4, 9,3 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,15 (с, 2H), 3,93 (с, 3H)	411,1
16	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N²- ((1-метил-1H-имидазол-2- ил)метил)бензолсульфонимидамид</p>	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ=8,67 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=9,3 Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,61-7,51 (м, 1H), 7,41 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,28 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 6,99 (д, J=0,9 Гц, 1H), 6,69 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,61 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,01 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,56 (с, 3H),	424,1
17	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N²- (тиазол-2- илметил)бензолсульфонимидамид</p>	(DMSO-d ₆ , 400 МГц) δ=9,01 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,66-7,52 (м, 5H), 6,88 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 4,03 (с, 3H)	427,1
18	 <p>4-(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)- фенилсульфонимидоил)морфолин</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) δ=8,84 (д, J=6,60 Гц, 1H), 8,57 (д, J=9,29 Гц, 1H), 8,16-8,10 (м, 2H), 7,66-7,58 (м, 3H), 7,47 (д, J=2,32 Гц, 1H), 7,00 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,78-3,72 (м, 4H), 3,09-3,03 (м, 4H)	400,1

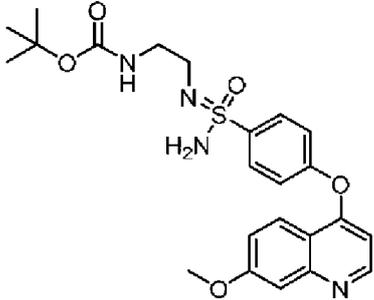
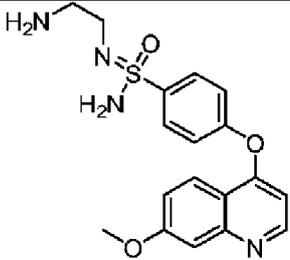
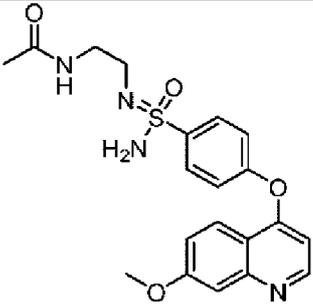
19	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-фенетилбензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,87 (д, J=6,60 Гц, 1H), 8,54 (д, J=9,29 Гц, 1H), 8,22-8,13 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,49 (д, J=2,32 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 3H), 6,98 (д, J=6,72 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,41-3,33 (м, 2H), 2,89-2,81 (м, 2H)</p>	434,1
20	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-фенилбензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,83 (д, J=6,62 Гц, 1H), 8,56 (д, J=9,26 Гц, 1H), 8,25-8,16 (м, 2H), 7,60 (дд, J=9,26, 2,43 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 7,46 (д, J=2,43 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 1H), 6,90 (д, J=6,61 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H)</p>	406,1
21	 <p>N'-циклопропил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,85 (д, J=6,72 Гц, 1H), 8,54 (д, J=9,29 Гц, 1H), 8,30-8,23 (м, 2H), 7,70-7,63 (м, 2H), 7,60 (дд, J=9,35, 2,38 Гц, 1H), 7,48 (д, J=2,45 Гц, 1H), 7,00 (д, J=6,72 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,50-2,37 (м, 1H), 0,73-0,60 (м, 3H), 0,59-0,51 (м, 1H)</p>	370,1
22	 <p>N'-этил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,92 (д, J=6,11 Гц, 1H), 8,34 (д, J=9,17 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,80 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,80 Гц, 2H), 7,48-7,57 (м, 2H), 6,91 (д, J=5,99 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,93 (кв, J=7,21 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,21 Гц,</p>	358,1

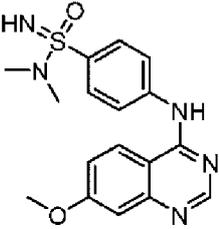
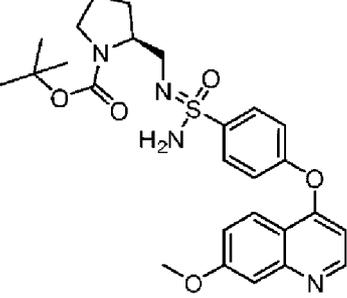
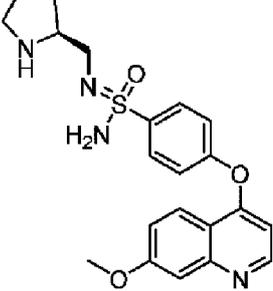
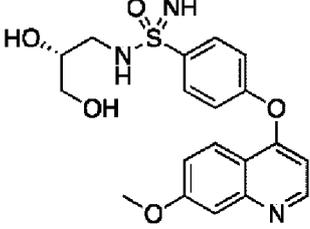
23	 <p>N, N-диэтил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-бензолсульфонимидамид</p>	<p>3H)</p> <p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,85 (д, J=6,73 Гц, 1H), 8,56 (д, J=9,41 Гц, 1H), 8,23-8,16 (м, 2H), 7,66-7,57 (м, 3H), 7,49 (д, J=2,32 Гц, 1H), 6,98 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,50-3,32 (м, 4H), 1,18 (т, J=7,15 Гц, 6H)</p>	386,1
24	 <p>7-метокси-4-(4-пирролидин-1-сульфонимидоил)феноксидхинолин</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,86 (д, J=6,84 Гц, 1H), 8,57 (д, J=9,26 Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,69-7,64 (м, 2H), 7,62 (дд, J=9,26, 2,43 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,21 Гц, 1H), 7,01 (д, J=6,62 Гц, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,38-3,33 (м, 4H), 1,89-1,80 (м, 4H)</p>	384,1
25	 <p>N'-бензил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,91 (д, J=6,60 Гц, 1H), 8,54 (д, J=9,41 Гц, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,66-7,44 (м, 4H), 7,29 (с, 4H), 6,88 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,38-4,22 (м, 2H), 4,11 (с, 3H)</p>	420,1
26	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(пиридин-2-илметил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,86 (д, J=6,72 Гц, 1H), 8,63-8,52 (м, 2H), 8,29-8,22 (м, 2H), 8,16 (тд, J=7,86, 1,53 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,07 Гц, 1H), 7,66-7,55 (м, 4H), 7,48 (д, J=2,32 Гц, 1H), 6,94 (д, J=6,60 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,10 (с, 3H)</p>	421,1

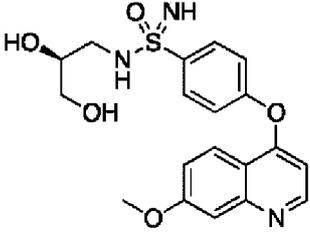
27	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-илметил)бензолсульфонимидаמיד</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,87 (д, J=6,72 Гц, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,68 (д, J=5,38 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,41 (ушир.д, J=8,07 Гц, 1H), 8,27-8,16 (м, 2H), 7,86 (дд, J=8,07, 5,50 Гц, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,50 (д, J=2,32 Гц, 1H), 6,97 (д, J=6,72 Гц, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,11 (с, 3H)</p>	421,1
28	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-илметил)бензолсульфонимидаמיד</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,90-8,80 (м, 1H), 8,75-8,64 (м, 2H), 8,60-8,50 (м, 1H), 8,30-8,18 (м, 2H), 7,93-7,80 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 3H), 7,50-7,42 (м, 1H), 6,91 (д, J=6,48 Гц, 1H), 4,55-4,41 (м, 2H), 4,10 (с, 3H)</p>	421,1
29	 <p>7-метокси-4-(4-(4-метилпиперазин-1-сульфонимидоил)феноксид)хинолин</p>	<p>(CD₃CN, 400 МГц) δ=8,89-8,64 (м, 1H), 8,41 (д, J=9,30 Гц, 1H), 8,10-7,97 (м, 2H), 7,83 (д, J=2,26 Гц, 1H), 7,62-7,36 (м, 3H), 6,95 (д, J=6,44 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,95-3,76 (м, 2H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,74 (с, 3H)</p>	413,1
30	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидаמיד</p>	<p>(DMSO-d₆, 400 МГц) δ=8,92 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,26 (д, J=9,17 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,80 Гц, 2H), 7,65 (д, J=8,93 Гц, 2H), 7,57 (д, J=2,32 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=9,23, 2,38 Гц, 1H), 6,90 (д,</p>	330,1

		$J=5,87$ Гц, 1H), 4,00 (с, 3H)	
31	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-метилбензолсульфонимидамид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) $\delta=8,87$ (д, $J=6,72$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=9,29$ Гц, 1H), 8,31-8,22 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,60 (дд, $J=9,35, 2,38$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=2,32$ Гц, 1H), 7,02 (д, $J=6,60$ Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,77 (с, 3H)	344,1
32	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N,N-диметилбензолсульфонимидамид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) $\delta=8,84$ (д, $J=6,72$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=9,41$ Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,67-7,58 (м, 3H), 7,47 (д, $J=2,32$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=6,72$ Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 2,79 (с, 6H),	358,1
33	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(1-(пиридин-2-ил)-циклопропил)бензолсульфонимидамид</p>		446,2
34	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(2-феноксиэтил)бензолсульфонимидамид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) $\delta=8,79$ (д, $J=6,6$ Гц, 1 H), 8,50 (д, $J=9,5$ Гц, 1 H), 8,25 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,63-7,53 (м, 3 H), 7,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,28-7,22 (м, 2 H), 6,97-6,92 (м, 1 H), 6,83 (д, $J=7,9$ Гц, 2 H), 6,76 (д, $J=6,6$ Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 4,05-3,94 (м, 2 H), 3,57-3,48 (м, 2	450,1

35	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(4-(пиридин-4-ил)бензил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>H)</p> <p>(CD₃OD, 400МГц) δ=8,87-8,74 (м, 3H), 8,56-8,45 (м, 1H), 8,29-8,16 (м, 4H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,65-7,52 (м, 5H), 7,48 (с, 1H), 6,94 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 4,10 (с, 3H)</p>	497,1
36	 <p>N'-(циклобутилметил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,86 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 8,53 (д, J=9,3 Гц, 1 H), 8,28-8,20 (м, 2 H), 7,71-7,63 (м, 2 H), 7,59 (дд, J=2,3, 9,4 Гц, 1 H), 7,48 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 6,98 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,16-3,03 (м, 2 H), 2,56-2,41 (м, 1 H), 2,10-1,99 (м, 2 H), 1,96-1,80 (м, 2 H), 1,78-1,61 (м, 2 H)</p>	398,1
37	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(2,2,2-трифторэтил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,84 (д, J=6,8 Гц, 1 H), 8,57 (д, J=9,5 Гц, 1 H), 8,26-8,17 (м, 2 H), 7,64-7,55 (м, 3 H), 7,46 (д, J=2,2 Гц, 1 H), 6,96 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,78-3,66 (м, 2 H)</p>	412,1
38	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N'-(4-(пиридин-4-ил)фенил)бензолсульфонимидамид</p>	<p>(CD₃OD, 400 МГц) δ=8,82 (д, J=6,6 Гц, 1 H), 8,71 (д, J=6,8 Гц, 2 H), 8,53 (д, J=9,3 Гц, 1 H), 8,35-8,22 (м, 4 H), 7,90 (д, J=8,6 Гц, 2 H), 7,63-7,54 (м, 3</p>	483,1

	(4-(пиридин-4-ил)фенил)бензолсульфонимидамид	H), 7,48 (д, $J=2,2$ Гц, 1 H), 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 2 H), 6,94 (д, $J=6,6$ Гц, 1 H), 4,09 (с, 3 H)	
39	 <p><i>трет</i>-бутил(2-((амино-(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-λ^6-сульфанилиден)амино)этил)карбамат</p>		473,2
40	 <p><i>N</i>-(2-аминоэтил)-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>		373,1
41	 <p><i>N</i>-(2-((амино-(4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-I⁶-сульфанилиден)амино)этил)ацетамид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) $\delta=8,85$ (д, $J=6,7$ Гц, 1 H), 8,52 (с, 1 H), 8,22 (д, $J=8,8$ Гц, 2 H), 7,67-7,57 (м, 3 H), 7,47 (д, $J=2,3$ Гц, 1 H), 7,01 (д, $J=6,6$ Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,30-3,26 (м, 2 H), 3,15-3,11 (м, 2 H), 1,94 (с, 3 H)	415,1

42	 <p>4-((7-метоксихиназолин-4-ил)амино)- N, N-диметилбензолсульфонимид</p>	(DMSO-d ₆ , 400МГц) δ=8,64-8,55 (м, 1H), 8,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,80-7,73 (м, 2H), 7,26 (дд, J=2,5, 9,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,55 (с, 6H)	358,1
43	 <p><i>трет</i>-бутил-(2S)-2-(((амино-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)фенил)(оксо)-I⁶-сульфанилиден)амино)метил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) δ=8,87 (ушир.д, J=6,6 Гц, 1 H), 8,55 (д, J=9,4 Гц, 1 H), 8,33-8,19 (м, 2 H), 7,75-7,65 (м, 2 H), 7,64-7,56 (м, 1 H), 7,54-7,43 (м, 1 H), 7,01 (ушир.д, J=6,6 Гц, 1 H), 4,10 (с, 3 H), 3,96-3,79 (м, 1 H), 3,43-3,34 (м, 2 H), 3,25-3,16 (м, 1 H), 3,14-2,96 (м, 1 H), 2,12-1,75 (м, 4 H), 1,61-1,35 (м, 9 H)	513,1
44	 <p>4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)-N²-(((S)-пирролидин-2-ил)метил)бензолсульфонимид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) δ=8,81 (д, J=6,5 Гц, 1 H), 8,55-8,46 (м, 1 H), 8,25-8,16 (м, 2 H), 7,62-7,53 (м, 3 H), 7,44 (с, 1 H), 6,92 (д, J=6,5 Гц, 1 H), 4,09 (с, 3 H), 3,83-3,68 (м, 1 H), 3,46-3,36 (м, 2 H), 3,29-3,18 (м, 2 H), 2,29-1,97 (м, 3 H), 1,94-1,66 (м, 1 H)	413,1
45	 <p>N-((R)-2,3-дигидроксипропил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимид</p>	(CD ₃ OD, 400 МГц) δ=8,91 (дд, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,42-8,30 (м, 2H), 7,85-7,77 (м, 2H), 7,64 (дд, 1H), 7,51 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 2H)	404,0

46	 <p data-bbox="352 421 847 564">N-((S)-2,3-дигидроксипропил-4-((7-метоксихинолин-4-ил)окси)бензолсульфонимидамид</p>	<p data-bbox="901 161 1168 190">(CD3OD, 400 МГц)</p> <p data-bbox="901 212 1300 577"> δ=8,91 (дд, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,42-8,30 (м, 2H), 7,91-7,74 (м, 2H), 7,64 (дд, 1H), 7,50 (д, 1H), 7,07 (дд, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,46 (ушир.дд, 1H), 3,26-3,15 (м, 2H) </p>	404,0
----	---	---	-------

Пример 15 - Анализ ферментативного ингибирования ENPP1

Ингибирование активности фосфодиэстеразы ENPP1 тестировали в очищенном ферментативном анализе с использованием 2'3'-циклического GAMP в качестве субстрата, что позволило контролировать высвобождение расщепленного AMP с помощью люминесцентного анализа. Ингибирование активности ENPP1 небольшими молекулами приводило к дозозависимому снижению люминесценции.

Предполагаемые ингибиторы разводили в буфере для анализа (50 мМ Tris pH 8,0, 250 мМ NaCl, 0,5 мМ CaCl₂, 1 мкМ ZnCl₂, 1% DMSO) и предварительно инкубировали в течение 15 минут при 37°C с рекомбинантным белком, содержащим ферментативный домен ENPP1 человека (R&D Systems cat. #6136-EN-010). Ферментативную реакцию инициировали добавлением субстрата 2'3'-сGAMP. Конечные реакционные концентрации составляли 1 нМ ENPP1 и 20 мкМ субстрата 2'3'-сGAMP в объеме 25 мкл. Концентрации ингибитора варьировались от 10 мкМ до 0,2 нМ. Реакционную смесь инкубировали в течение 30 минут при 37°C.

После реакции в течение 30 минут количество AMP, образовавшегося в результате расщепления 2'3'-сGAMP, определяли с использованием метода Promega AMP-Glo в соответствии с протоколом производителя. Сначала добавляли реагент AMP-Glo 1 и инкубировали с реакционной смесью в течение 1 часа при комнатной температуре. Во-вторых, добавляли раствор для обнаружения AMP, и смесь инкубировали еще в течение часа. Люминесценцию смеси считывали на планшет-ридере Perkin Elmer Ensignt.

Максимальный и минимальный уровни активности ENPP1 были установлены с использованием контролей без ингибитора и фермента соответственно. Активность, наблюдаемую при использовании ингибиторов ENPP1, количественно определяли как процент активности относительно этих контролей. Значения IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism путем подбора сигмоидальной нелинейной регрессионной модели с переменным углом наклона к данным.

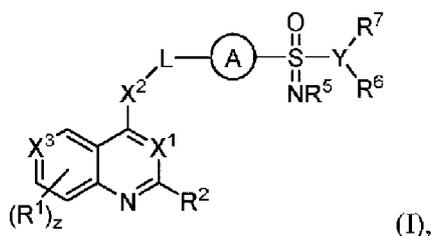
Таблица 2 включает значения IC₅₀ для ингибирования ENPP1 выбранных соединений; с соединениями, имеющими IC₅₀ менее 10 нМ для А, 10 нМ ≤ В ≤ 100 нМ для В и более 100 нМ для С. Диапазоны значений IC₅₀ соединений 10, 45 и 46 каждый соответствует одному диастереомеру.

Таблица 2. Значения IC₅₀ ENPP1 для выбранных соединений

Соединение No.	Ингибирование ENPP1 (сGAMP)	Соединение No.	Ингибирование ENPP1 (сGAMP)
1	A	24	C
2	A	25	A
3	C	26	B
4	A	27	B
5	B	28	B
6	B	29	B
7	B	30	B
8	C	31	B
9	B	32	C
10	A	33	A
11	A	34	B
12	A	35	A
13	A	36	A
14	A	37	A
15	A	38	B
16	A	39	B
17	A	40	B
18	C	41	A
19	B	42	B
20	B	43	B
21	B	44	B
22	B	45	A
23	C	46	A

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное структурной формулой (I):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X¹ выбран из N и C(R³);

X² отсутствует или выбран из O, S, C(R⁸)₂, N(R⁴) и C₃₋₆ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R⁹;

X³ выбран из N и C(R^{3'});

Y выбран из N и C(H);

R¹ выбран из:

галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, =O, =S, =N(R¹¹), -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R² выбран из:

водорода, галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, =O, =S, =N(R¹¹), -CN, C₃₋₆ карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

R³ выбран из:

водорода, галогена, -OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂ и -CN; и

C₁₋₅ алкила, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR¹¹, -SR¹¹, -N(R¹¹)₂, -C(O)R¹¹, -C(O)N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)C(O)R¹¹, -C(O)OR¹¹, -OC(O)R¹¹, -S(O)R¹¹, -S(O)₂R¹¹, -S(O)₂N(R¹¹)₂, -N(R¹¹)S(O)₂R¹¹, -S(O)(NR¹¹)R¹¹, -S(NR¹¹)₂R¹¹, -NO₂, =O, =S, =N(R¹¹), -CN, C₃₋

R^6 карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

$R^{3'}$ выбран из:

водорода, галогена, $-OR^{11}$, $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OR^{11} , $-SR^{11}$, $-N(R^{11})_2$, $-C(O)R^{11}$, $-C(O)N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})C(O)R^{11}$, $-C(O)OR^{11}$, $-OC(O)R^{11}$, $-S(O)R^{11}$, $-S(O)_2R^{11}$, $-S(O)_2N(R^{11})_2$, $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$, $-S(O)(NR^{11})R^{11}$, $-S(NR^{11})_2R^{11}$, $-NO_2$, $=O$, $=S$, $=N(R^{11})$, $-CN$, C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла;

L отсутствует или выбран из метилена, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{21}$, $-SR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $-N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$, $-NO_2$ и $-CN$;

кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла, где заместители на кольце A в каждом случае независимо выбраны из:

галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-NO_2$, $=O$, $-CN$ и C_{1-5} галогеналкила; и

C_{1-5} алкила C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $-SR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $-N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-S(O)R^{31}$, $-S(O)_2R^{31}$, $-NO_2$, $=O$ и $-CN$;

R^4 выбран из водорода, C_{1-5} алкила и C_{3-6} карбоцикла, где C_{1-5} алкил и C_{3-6} карбоцикл, необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из R^9 ;

R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; или

R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^5 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла;

где заместители на R^5 , R^6 и R^7 или кольца, образованные из них, независимо выбраны в каждом случае из:

галогена, $-OR^{41}$, $-SR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $-S(O)R^{41}$, $-S(O)_2R^{41}$, $-S(O)_2N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})S(O)_2R^{41}$,

$-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$ и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$, $-\text{CN}$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{41}$, $-\text{SR}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{41}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{41})_2$, $-\text{N}(\text{R}^{41})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^{41})\text{R}^{41}$, $-\text{S}(\text{NR}^{41})_2\text{R}^{41}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{R}^{41})$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

каждый R^8 независимо выбран из:

водорода, галогена, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{SR}^{51}$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{51}$, $-\text{SR}^{51}$, $-\text{N}(\text{R}^{51})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$;

каждый R^9 независимо выбран из:

галогена, $-\text{OR}^{61}$, $-\text{SR}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{61})_2$, $-\text{NO}_2$, и $-\text{CN}$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{61}$, $-\text{SR}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{61})_2$, $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$;

каждый R^{11} , R^{21} , z^{31} , R^{41} , R^{51} и R^{61} независимо выбран из: водорода; и C_{1-5} алкила, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-8} карбоцикла и 3-8-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, C_{1-5} алкила, $-\text{C}_{1-5}$ галогеналкила и $-\text{O}-\text{C}_{1-5}$ алкила; и

z выбран из 0-3.

2. Соединение или соль по п. 1, где X^1 представляет собой $\text{C}(\text{R}^3)$.

3. Соединение или соль по п. 2, где X^1 представляет собой CH .

4. Соединение или соль по п. 1, где X^1 представляет собой N .

5. Соединение или соль по любому из п.п. 1-4, где X^2 представляет собой O или $\text{N}(\text{R}^4)$.

6. Соединение или соль по п. 5, где X^2 представляет собой O .

7. Соединение или соль по п. 5, где X^2 представляет собой $\text{C}(\text{R}^8)$.

8. Соединение или соль по любому из п.п. 1-7, где X^3 представляет собой $\text{C}(\text{R}^3)$.

9. Соединение или соль по п. 8, где X^3 представляет собой $\text{C}(\text{H})$.

10. Соединение или соль по любому из п.п. 1-7, где X^3 представляет собой N .

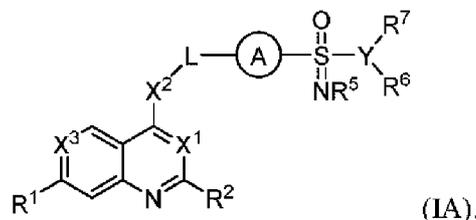
11. Соединение или соль по любому из п.п. 1-10, где каждый R^1 независимо выбран из галогена, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{11})_2$, $\text{N}(\text{R}^{11})\text{C}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{11}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{CN}$ и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-\text{OR}^{11}$ и $-\text{CN}$.

12. Соединение или соль по п. 11, где каждый R^1 независимо выбран из галогена, $-OCH_3$, $-CN$ и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OCH_3$ и $-CN$.

13. Соединение или соль по п. 12, где каждый R^1 представляет собой $-OCH_3$.

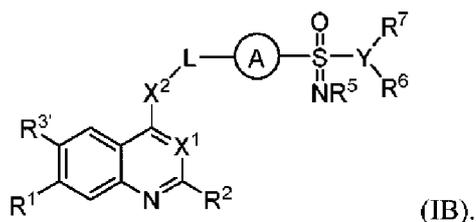
14. Соединение или соль по любому из п.п. 1-13, где z имеет значение 1.

15. Соединение или соль по п. 14, где соединение формулы (I) представлено формулой (IA):



16. Соединение или соль по любому из п.п. 1-13, где z имеет значение 1, и X^3 представляет собой $C(R^{3'})$.

17. Соединение или соль по п. 16, где соединение формулы (I) представлено формулой (IB):



18. Соединение или соль по любому из п.п. 1-17, где R^2 представляет собой водород.

19. Соединение или соль по любому из п.п. 1-18, где L отсутствует.

20. Соединение или соль по любому из п.п. 1-19, где L представляет собой метилен, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{21}$, $-N(R^{21})_2$, $-C(O)R^{21}$, $-C(O)N(R^{21})_2$, $N(R^{21})C(O)R^{21}$, $-C(O)OR^{21}$, $-OC(O)R^{21}$, $-S(O)R^{21}$, $-S(O)_2R^{21}$ и $-CN$.

21. Соединение или соль по п. 20, где L представляет собой метилен.

22. Соединение или соль по любому из п.п. 1-21, где кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_{3-6} карбоцикла и необязательно замещенного 3-6-членного гетероцикла.

23. Соединение или соль по п. 22, где кольцо A выбрано из необязательно замещенного C_6 карбоцикла и необязательно замещенного 6-членного гетероцикла.

24. Соединение или соль по п. 23, где кольцо A выбрано из необязательно замещенного арила и необязательно замещенного 6-членного гетероарила, где заместители на кольце A в каждом случае независимо выбраны из: галогена, $-OR^{31}$, $-N(R^{31})_2$, $-C(O)R^{31}$, $-C(O)N(R^{31})_2$, $N(R^{31})C(O)R^{31}$, $-C(O)OR^{31}$, $-OC(O)R^{31}$, $-CN$, и C_{1-5} галогеналкила; и

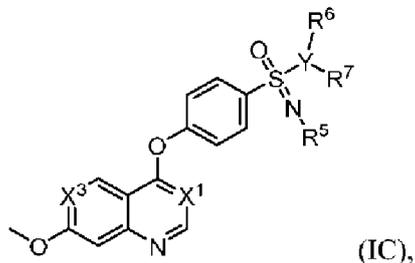
C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{31}$, $=O$ и $-CN$.

25. Соединение или соль по п. 24, где кольцо А представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный пиридил.

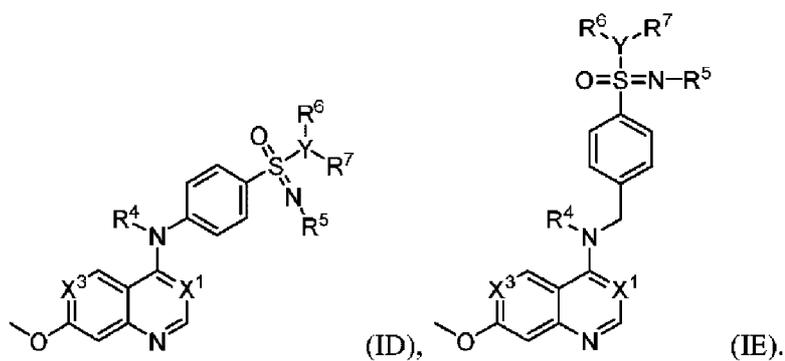
26. Соединение или соль по любому из п.п. 1-25, где Y представляет собой N.

27. Соединение или соль по любому из п.п. 1-25, где Y представляет собой C(H).

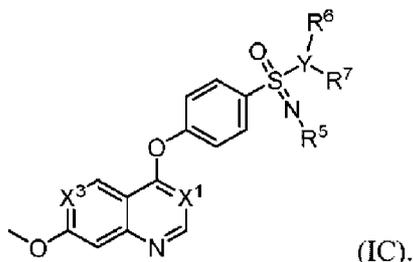
28. Соединение или соль по любому из п.п. 1-4, где соединение формулы (I) выбрано



из формулы (IC), (ID) и (IE):

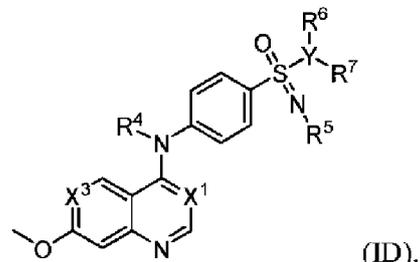


29. Соединение или соль по п. 28, где соединение формулы (I) представлено



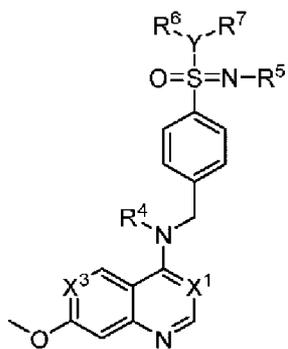
формулой (IC):

30. Соединение или соль по п. 28, где соединение формулы (I) представлено



формулой (ID):

31. Соединение или соль по п. 28, где соединение формулы (I) представлено



(IE).

формулой (IE):

32. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где R^5 , R^6 и R^7 каждый независимо выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, где заместители на C_{1-6} алкиле, C_{3-12} карбоцикле и 3-12-членном гетероцикле независимо выбраны в каждом случае из: галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-OC(O)R^{41}$, $=O$ и $-CN$; и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $=O$ и $-CN$; и фенила или 6-членного гетероарила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $=O$, $=S$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, фенила и 6-членного гетероарила.

33. Соединение или соль по п. 32, где два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

34. Соединение или соль по п. 32, где два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла.

35. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где два из R^5 , R^6 и R^7 представляют собой водород, и другой из R^5 , R^6 и R^7 выбран из метила, этила, пропила, бутила, циклопропила, фенила и 9- или 10-членного гетероцикла, где метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, фенил и 9- или 10-членный гетероцикл необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из:

галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$; и

C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$, и $-CN$, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла;

C_{3-6} карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6}

$C(O)OR^{41}$, $=O$ и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

40. Соединение или соль по п. 39, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$ и $-CN$.

41. Соединение или соль по п. 40, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NO_2$.

42. Соединение или соль по п. 41, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и $-OH$.

43. Соединение или соль по п. 39, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$ и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

44. Соединение или соль по п. 43, где R^7 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила; и C_{3-6} карбоцикл, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила.

45. Соединение или соль по любому из п.п. 28-36, где R^6 и R^7 представляют собой каждый водород.

46. Соединение или соль по п. 45, где R^5 выбран из необязательно замещенного C_{1-4} алкила, необязательно замещенного C_{3-10} карбоцикла и необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла.

47. Соединение или соль по п. 46, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)N(R^{41})_2$, $-N(R^{41})C(O)R^{41}$, $-N(R^{41})C(O)OR^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $=O$, и $-CN$, C_{3-10} карбоцикла и 3-10-членного гетероцикла; и где C_{3-10} карбоцикл и 3-10-членный гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-N(R^{41})_2$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-12} карбоцикла и 3-12-членного гетероцикла.

48. Соединение или соль по п. 47, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил,

необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-C(O)R^{41}$, $-C(O)OR^{41}$ и $-CN$.

49. Соединение или соль по п. 48, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-CN$ и $-NO_2$.

50. Соединение или соль по п. 49, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена и $-OH$.

51. Соединение или соль по п. 47, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$ и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

52. Соединение или соль по п. 51, где R^5 представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из $-OR^{41}$, где R^{41} выбран из водорода и C_{1-5} алкила; и C_{3-6} карбоцикла, где C_{3-6} карбоцикл необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-OR^{41}$, $-NO_2$, $-CN$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила.

53. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где R^5 , R^6 и R^7 представляют собой каждый водород.

54. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где один из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой водород, и два других из R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

55. Соединение или соль по п. 54, где один из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой водород, и два других из R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила.

56. Соединение или соль по п. 55, где один из R^5 , R^6 и R^7 представляет собой водород, и два других из R^5 , R^6 и R^7 независимо выбраны из метила и этила.

57. Соединение или соль по п.п. 54 или 55, где R^5 представляет собой водород.

58. Соединение или соль по п.п. 54 или 55, где R^6 представляет собой водород.

59. Соединение или соль по п. 54, где R^6 представляет собой водород, и оба R^5 и R^7 независимо выбраны из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

60. Соединение или соль по п. 54, где R^5 представляет собой водород; R^6 независимо выбран из необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла; и R^7 независимо выбран из необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

61. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного гетероцикла, и R^5 представляет собой водород.

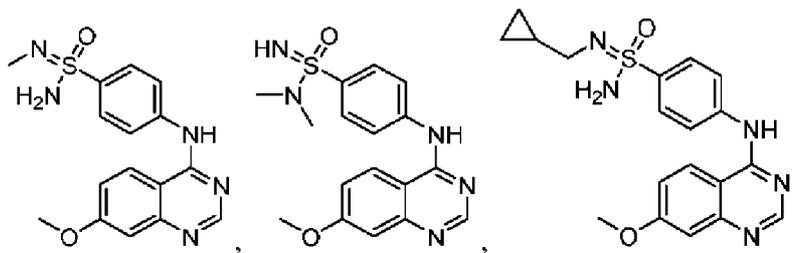
62. Соединение или соль по п. 61, где R^6 и R^7 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-6-членного насыщенного гетероцикла, и R^5 представляет собой водород.

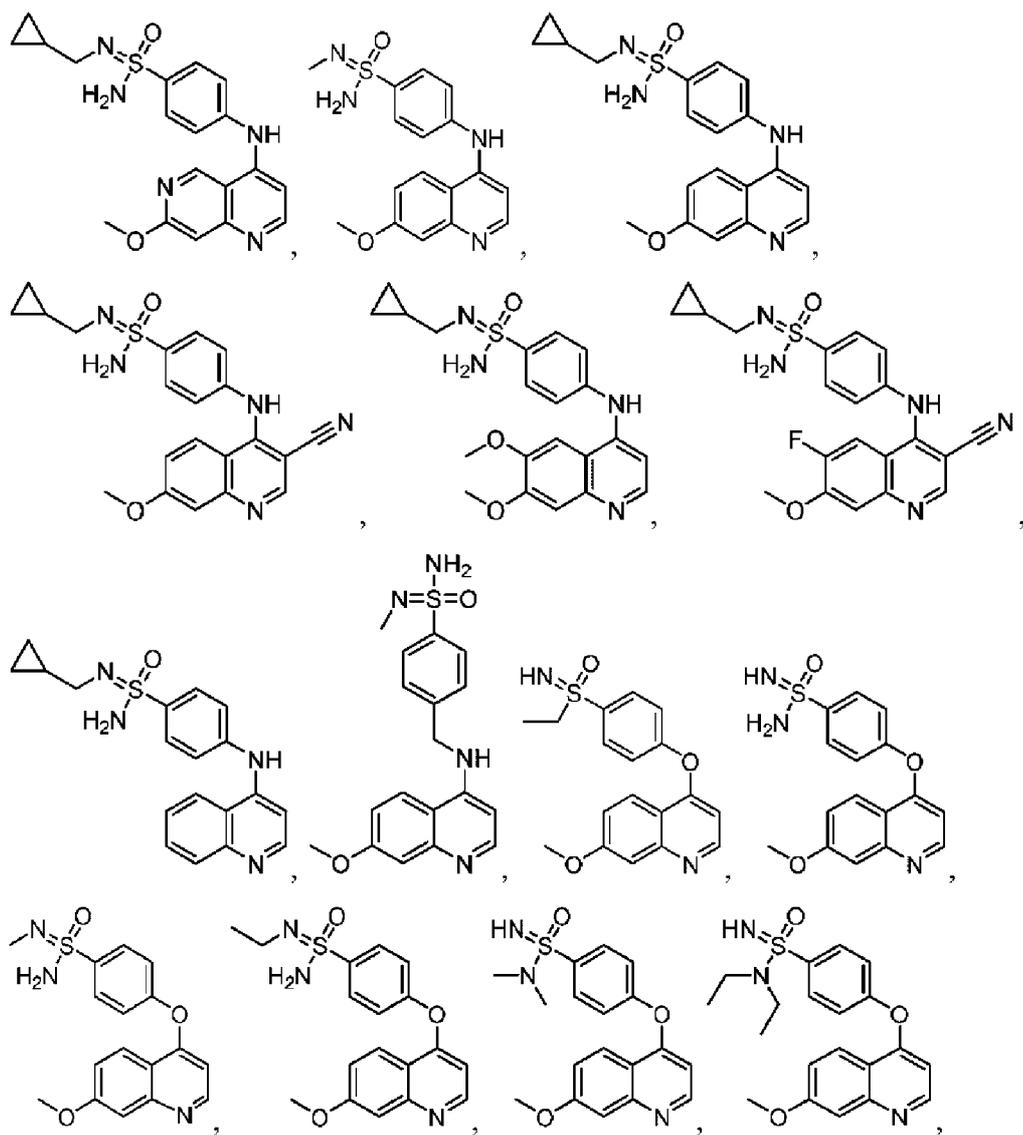
63. Соединение или соль по п. 62, где R^6 и R^7 соединены вместе с образованием пирролидина, пиперидина, пиперазина или морфолина, и R^5 представляет собой водород.

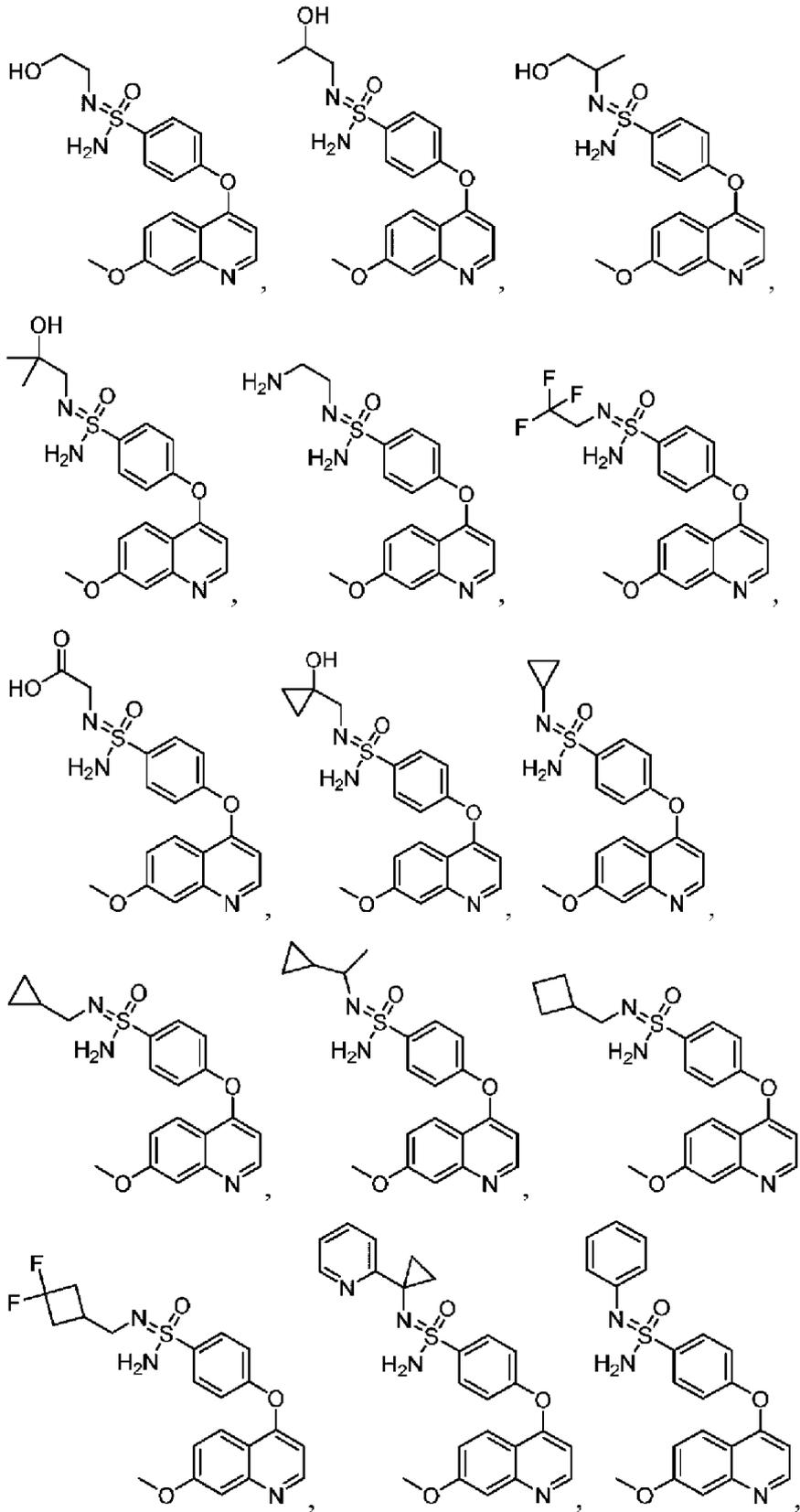
64. Соединение или соль по любому из п.п. 1-31, где R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-8-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-12} карбоцикла и необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла.

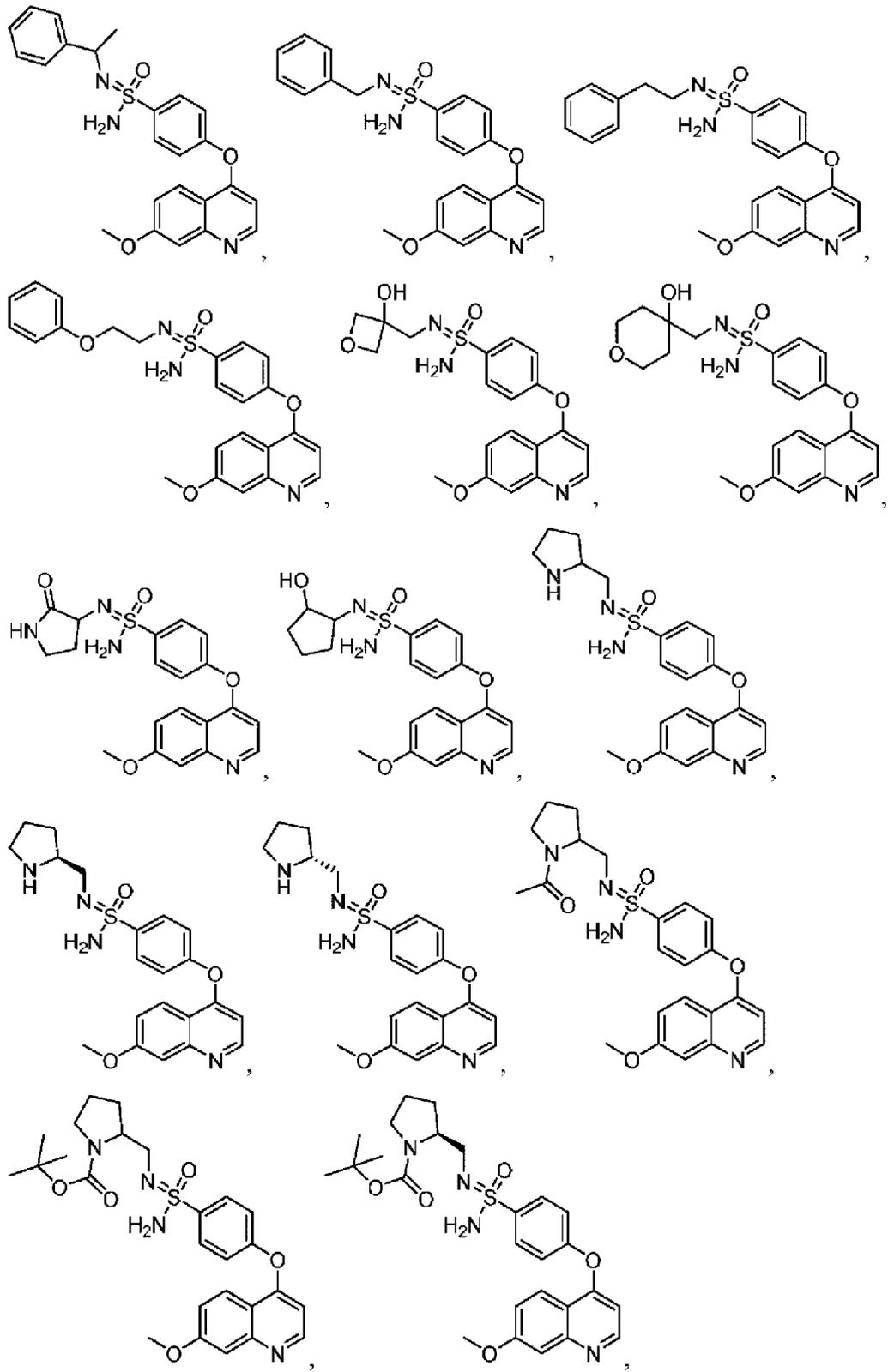
65. Соединение или соль по п. 64, где R^5 и R^6 соединены вместе с образованием необязательно замещенного 5-членного гетероцикла, и R^7 выбран из водорода и C_{1-3} алкила.

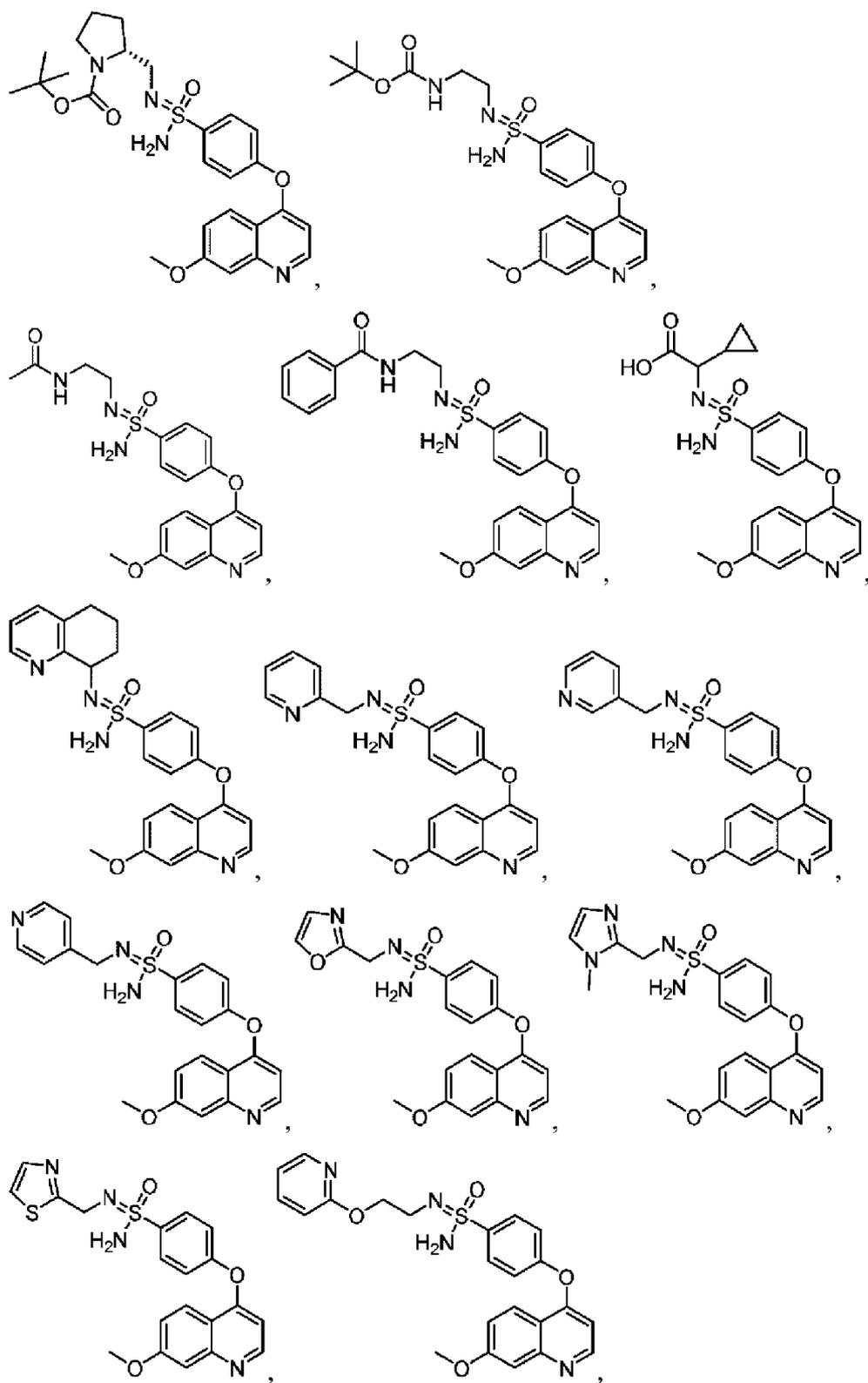
66. Соединение или соль по любому из п.п. 1-65, где формула (I) выбрана из:

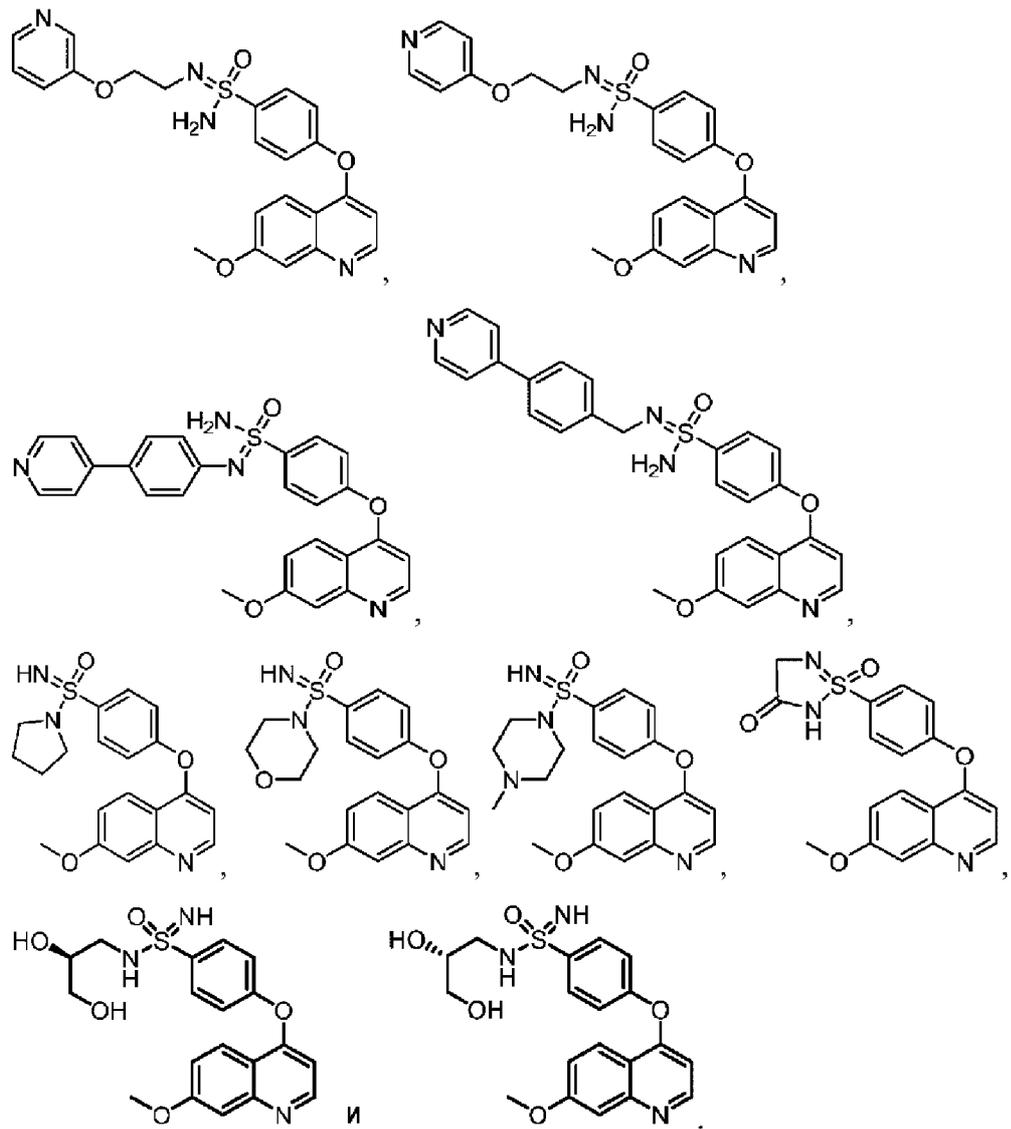




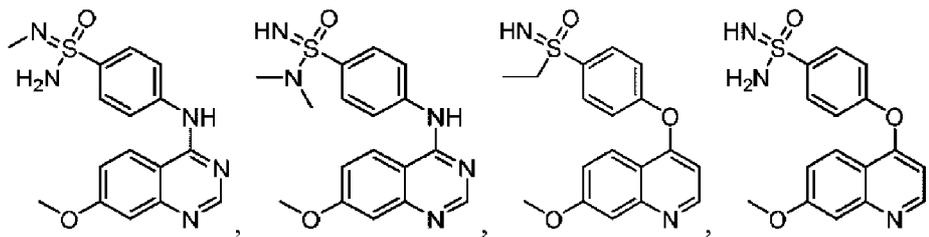


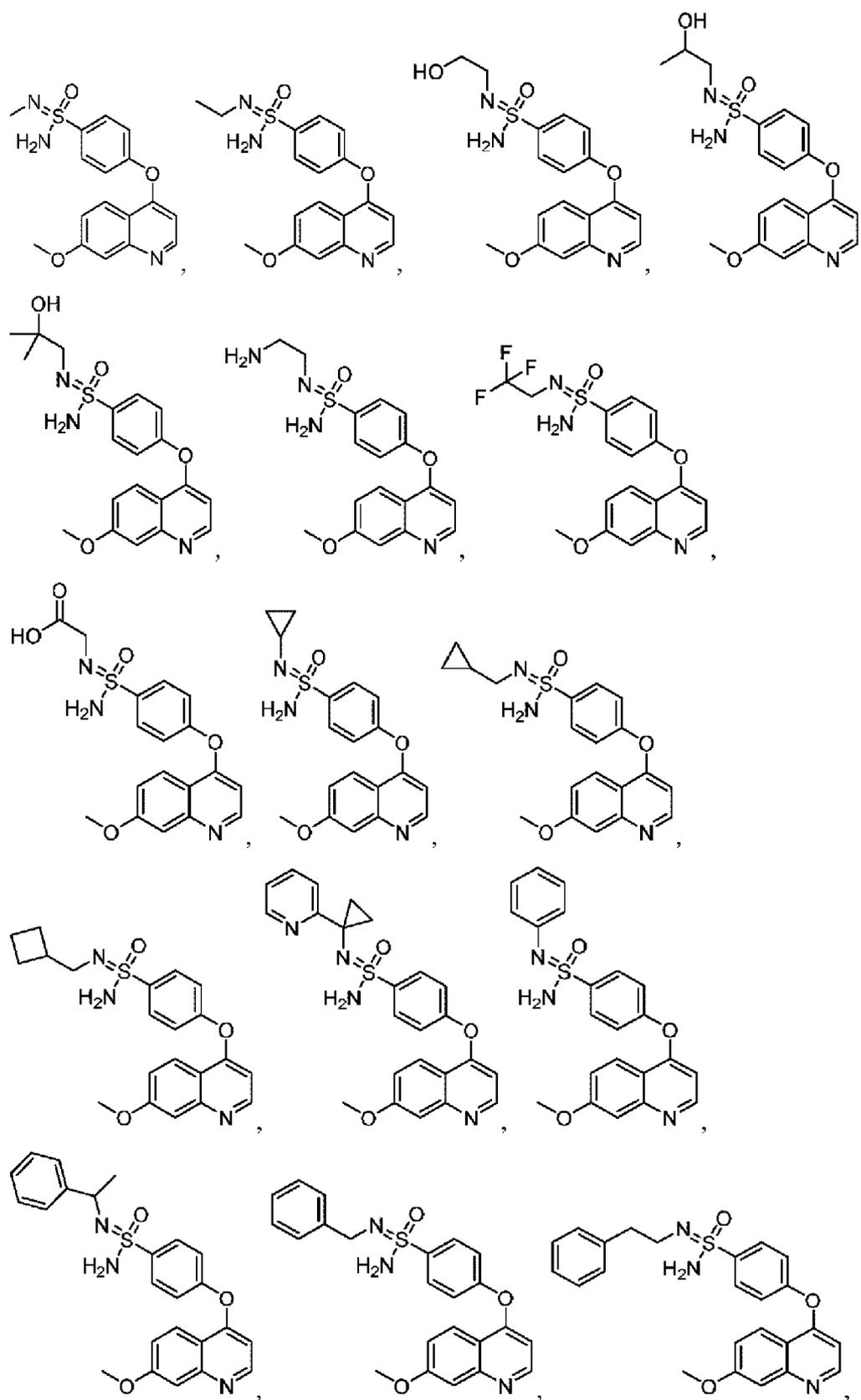


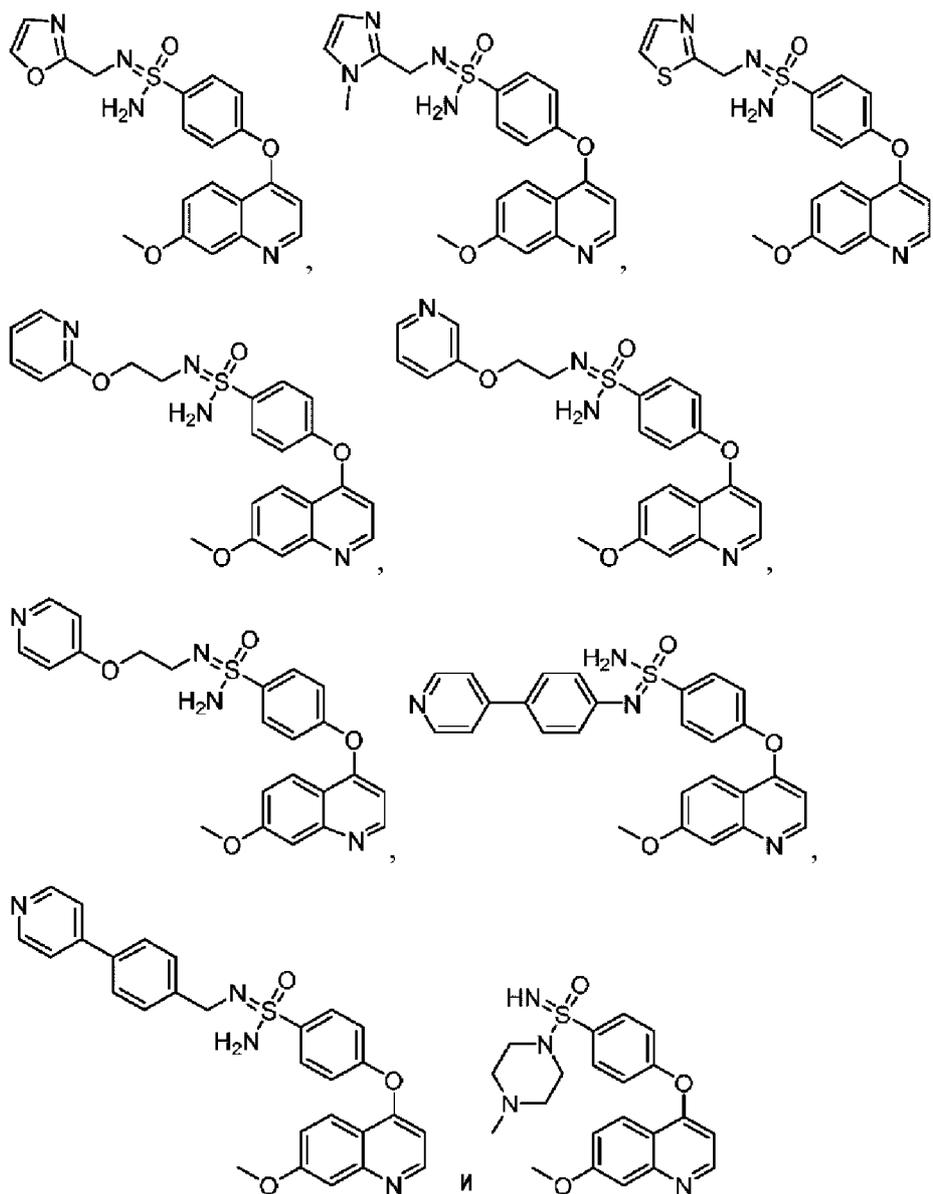




67. Соединение или соль по любому из п.п. 1-66, где формула (I) выбрана из:







68. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из п.п. 1-67 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

69. Способ ингибирования ENPP1 у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-67 или фармацевтической композиции по п. 68.

70. Способ активации активности STING у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-67 или фармацевтической композиции по п. 68.

71. Способ активации иммунного ответа на патоген у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из п.п. 1-67 или фармацевтической композиции по п. 68.