

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390150 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.04(22) Дата подачи заявки
2021.06.24(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, УМЕНЬШЕНИЯ ИНТЕНСИВНОСТИ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

(31) 20182379.6

(32) 2020.06.25

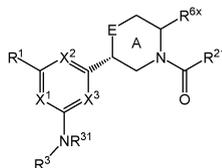
(33) EP

(86) PCT/EP2021/067347

(87) WO 2021/260110 2021.12.30

(71) Заявитель:
ТОЛРЕМО ТЕРАПЬЮТИКС АГ (CH)(72) Изобретатель:
Флюкигер-Мангуал Штефани,
Бонакер Томас (CH)(74) Представитель:
Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси



к фармацевтическим композициям, содержащим соединение формулы (I), а также к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси в лечении фиброзирующих заболеваний, предпочтительно идиопатического фиброза легких (IPF) или неалкогольного стеатогепатита (NASH). Другие аспекты настоящего изобретения относятся к комбинированной терапии, при которой соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, применяется в сочетании с известными противофиброзными или противовоспалительными средствами для фиброзирующих заболеваний.

A1

202390150

202390150

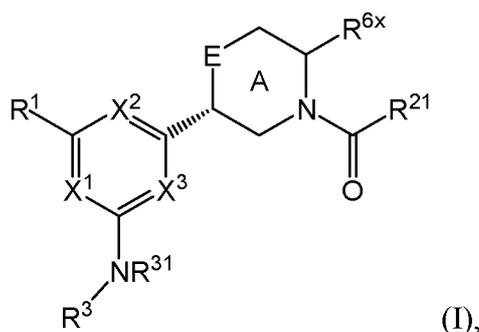
A1

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ, УМЕНЬШЕНИЯ
ИНТЕНСИВНОСТИ ИЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ФИБРОЗИРУЮЩЕГО
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси



а также к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси в лечении фиброзирующих заболеваний, предпочтительно идиопатического фиброза легких (IPF) или неалкогольного стеатогепатита (NASH). Дополнительные аспекты настоящего изобретения включают комбинированную терапию, при которой соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, применяют в сочетании с известными противофиброзными или противовоспалительными средствами при фиброзирующих заболеваниях.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Легочный фиброз может быть вызван рядом различных состояний, включая саркоидоз, гиперчувствительный пневмонит, коллагеноз сосудов, а также воздействие летучих веществ. Диагноз указанных состояний обычно может быть поставлен на основании тщательного сбора анамнеза, физического осмотра, рентгенографии грудной клетки, включая компьютерную томографию высокого разрешения (HRCT), а также

открытой биопсии легкого или трансбронхиальной биопсии. Однако у значительного количества пациентов не удается обнаружить основную причину легочного фиброза. Эти состояния неизвестной этиологии получили название идиопатических интерстициальных пневмоний. Гистологическое исследование ткани, полученной при открытой биопсии легкого, позволяет разделить указанных пациентов на несколько категорий, включая пациентов с обычной интерстициальной пневмонией (UIP), десквамативной интерстициальной пневмонией (DIP) и неспецифической интерстициальной пневмонией (NSIP).

Идиопатический фиброз легких (IPF) является наиболее распространенной формой идиопатической интерстициальной пневмонии и характеризуется картиной UIP при гистологическом исследовании. Идиопатический фиброз легких и другие интерстициальные заболевания легких (ILD) представляют собой тяжелые состояния прогрессирующего рубцевания легких с накоплением внеклеточного матрикса и разрушением легочного матрикса, что приводит к потере функции легких. IPF патология имеет хронический и прогрессирующий характер. В конечном итоге IPF приводит к летальному исходу с медианой выживаемостью, составляющей 3,8 года. Противовоспалительная иммуносупрессивная терапия, включая кортикостероиды, показала ограниченную эффективность в лечении IPF. Рекомендуемые варианты фармакологического лечения легочного фиброза в настоящее время заключаются в противофиброзных действиях нинтеданиба и пирфенидона. Нинтеданиб действует в качестве ингибитора множественных рецепторов тирозинкиназы (RTK), блокируя передачу сигналов VEGF-, FGF- и PDGF-рецепторов, снижая тем самым пролиферацию и дифференцировку фибробластов. Пирфенидон препятствует передаче сигналов TGF- β , снижая тем самым пролиферацию фибробластов и их дифференцировку в миофибробласты.

Оба фармакологических вмешательства максимально повышают выживаемость без признаков прогрессирования заболевания или снижают тяжесть заболевания без положительного эффекта в отношении выживаемости пациентов. Таким образом, важной неудовлетворенной потребностью является идентификация новых молекулярных мишеней и веществ, которые нарушают основные молекулярные пути, принимающие участие в патологии легочного фиброза, с целью профилактики прогрессирования или обратного развития фиброза у пациентов.

Стеатоз печени, также иногда называемый жировой болезнью печени, представляет собой состояние, обычно характеризующееся аномальной задержкой липидов в клетках

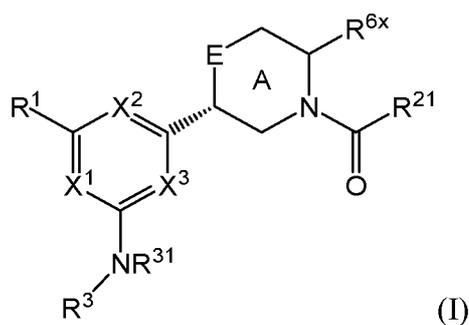
печени. Жировая болезнь печени может иметь различные причины. Например, неалкогольная жировая болезнь печени (NAFLD) обычно относится к спектру расстройств липидного обмена в печени, характеризующихся стеатозом печени без известной вторичной причины. NAFLD можно подразделить на (а) неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), определяемую как наличие стеатоза при отсутствии гистологических признаков гепатоцеллюлярного повреждения, и (b) неалкогольный стеатогепатит (NASH), стеатоз печени, сопровождающийся повреждением и воспалением гепатоцитов; NASH может протекать с фиброзом или без него, однако может развиваться до фиброза и цирроза печени. В настоящее время отсутствуют одобренные фармацевтические препараты для лечения NAFLD/NASH.

Таким образом, целью настоящего изобретения является получение соединений, способных лечить фиброз или осуществлять профилактику развития фиброза. Кроме того, целью настоящего изобретения является получение улучшенных вариантов лечения пациентов, страдающих фиброзирующим заболеванием, предпочтительно идиопатическим легочным фиброзом, с применением соединений по изобретению отдельно или в комбинированной терапии.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к способам лечения фиброзирующего заболевания, предпочтительно идиопатического легочного фиброза (IPF) или неалкогольного стеатогепатита (NASH); к способам увеличения времени выживания индивидуума с фиброзирующим заболеванием; а также к способам снижения риска смерти у индивидуума с фиброзирующим заболеванием. Способы обычно предусматривают введение терапевтически эффективного количества соединений формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, индивидууму с фиброзирующим заболеванием.

Таким образом, согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенный C_{1-6} алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и - (необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, где более предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, а X^1 представляет собой CH;

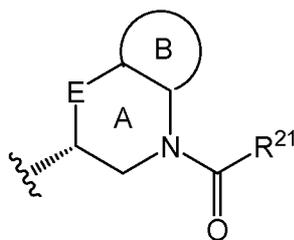
R^{31} выбран из -водорода, $-C_{1-6}$ алкила и $-(C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^x_2-$;

R^{6x} представляет собой -галоген, $-OH$, $=O$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где

указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –ОН, =О, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя ОН;

где кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце А могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А может быть необязательно связана с R^{21} ; и/или где кольцо А может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:

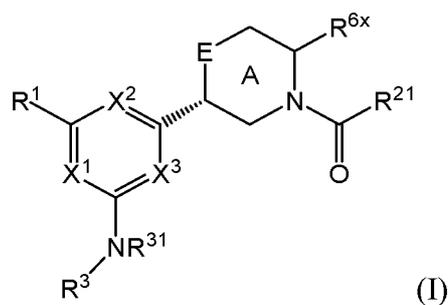


где кольцо В представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл); каждый R^x независимо выбран из –галогена, –ОН, –О– (необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –NH– (необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –N (необязательно замещенного C_{1-6} алкила) $_2$, =О, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), –О-(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и –О-(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6} алкилен независимо выбран из -(C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), –галогена, –CN, –NO $_2$, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O) $_2$ R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O) $_2$ R*, –S(O) $_2$ –NR*R*, –N(R*)–S(O) $_2$ –NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где любые

два R^* , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и где необязательный заместитель необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{1-6} алкилена независимо выбран из -галогена, $-CN$, $-NO_2$, оксо, $-C(O)R^{**}$, $-COOR^{**}$, $-C(O)NR^{**}R^{**}$, $-NR^{**}R^{**}$, $-N(R^{**})-C(O)R^{**}$, $-N(R^{**})-C(O)-OR^{**}$, $-N(R^{**})-C(O)-NR^{**}R^{**}$, $-N(R^{**})-S(O)_2R^{**}$, $-OR^{**}$, $-O-C(O)R^{**}$, $-O-C(O)-NR^{**}R^{**}$, $-SR^{**}$, $-S(O)R^{**}$, $-S(O)_2R^{**}$, $-S(O)_2-NR^{**}R^{**}$ и $-N(R^{**})-S(O)_2-NR^{**}R^{**}$; где R^{**} независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где любые два R^{**} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



где

R^1 выбран из галогена и необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R^{21} выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-гетероциклила и необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-карбоциклила);

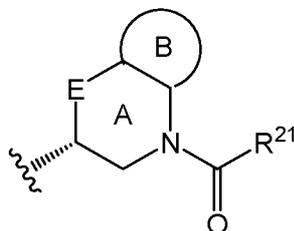
каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N;

R^{31} выбран из водорода, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкила, замещенного одним или несколькими F; где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

Е либо отсутствует, либо выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{CR}^x_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^x-$, $-\text{O}-$, $-\text{L}^1-\text{L}^2-$ и $-\text{L}^2-\text{L}^1-$, где L^1 выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$, $-\text{CR}^x_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{NR}^x-$ и $-\text{O}-$, и L^2 выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CHR}^x-$ и $-\text{CR}^x_2-$;

R^{6x} представляет собой галоген, OH , $=\text{O}$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH , моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где указанный R^{xb} независимо выбран из галогена, OH , $=\text{O}$, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя OH ;

где кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце А могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А может быть необязательно связана с R^{21} ; и/или где кольцо А может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где кольцо В представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный карбоцикл;

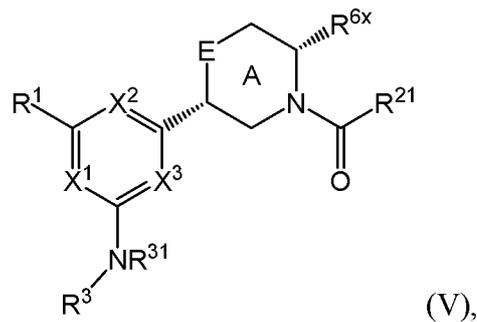
каждый R^x независимо выбран из галогена, OH , необязательно замещенного $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного $\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$, $=\text{O}$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-карбоциклила), необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-гетероциклила), необязательно замещенного $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкилен-карбоциклила и необязательно замещенного $\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6}

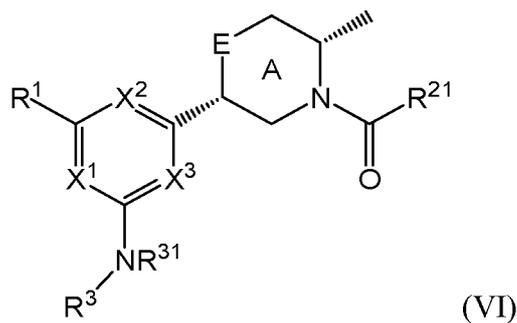
алкилен независимо выбран из C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами, галогена, CN, NO₂, оксо, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -N(R*)-S(O)₂R*, -OR*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R*, -SR*, -S(O)R*, -S(O)₂R*, -S(O)₂-NR*R*, -N(R*)-S(O)₂-NR*R*, гетероциклила, необязательно замещенного галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, необязательно замещенного галогеном или C₁₋₆ алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C₁₋₆ алкила и необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R**, -COOR**, -C(O)NR**R**, -NR**R**, -N(R**)-C(O)R**, -N(R**)-C(O)-OR**, -N(R**)-C(O)-NR**R**, -N(R**)-S(O)₂R**, -OR**, -O-C(O)R**, -O-C(O)-NR**R**, -SR**, -S(O)R**, -S(O)₂R**, -S(O)₂-NR**R** и -N(R**)-S(O)₂-NR**R**; где R** независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения оединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



Согласно более предпочтительному варианту осуществления изобретения соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI)



Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения X^2 и X^3 представляют собой N, и где X^1 предпочтительно представляет собой СН.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения R^{21} представляет собой CH_3 или CH_2CH_3 , где R^{21} предпочтительно представляет собой CH_3 .

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения R^{31} выбран из водорода и C_{1-2} -алкила, где R^{31} предпочтительно представляет собой водород.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения E выбран из $-CH_2-$, $-O-$, $-CH_2-O-$ и $-CH_2-CH_2-$, где E предпочтительно представляет собой $-CH_2-$.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения количество групп R^x в кольце A равно 0, 1 или 2, и где предпочтительно каждый R^x независимо выбран из галогена, OH, $O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-W-$ моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , и где $-W-$ отсутствует, $-C_{1-2}$ алкилена- или $-O-C_{1-2}$ алкилена-, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} -циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидина, и где указанный R^{xa} независимо выбран из Cl, F и OH.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения R^1 выбран из необязательно замещенного гетероциклила и необязательно замещенного карбоциклила, и где предпочтительно R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, OH, CN, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов,

выбранных из O, S и N, каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл, независимо обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-C₁₋₄ алкила, -O-C₁₋₄ галогеналкила, -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения, R³ выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила обязательно окислен, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо обязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-C₁₋₆ алкила, -O-C₁₋₆ галогеналкила, -OH, -CN, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R**)C(O)R*, -N(R**)C(O)-OR*, -N(R**)C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-C₁₋₄ алкила, -O-C₁₋₄ галогеналкила, -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, -C₁₋₂ алкилен-OH, -C₁₋₂ алкилен-O-C₁₋₂ алкила, фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, например -CH₂-CH₂- и -CH₂-CH₂-CH₂-, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения,

X² и X³ представляют собой N, и X¹ представляет собой CH;

E представляет собой -CH₂-;

R²¹ представляет собой CH₃;

R^{6x} представляет собой CH_3 ; и

Кольцо A не образует бициклический фрагмент.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения фиброзирующее заболевание выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, идиопатического фиброза легких, радиационно-индуцированного пневмонита, лучевого фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, интерстициального заболевания легких, инфаркта миокарда, фиброза миокарда и гипертрофии сердца, ишемического инсульта, ишемической болезни почек, почечного фиброза, ревматоидного артрита, фиброза печени, NASH (неалкогольный стеатогепатит), хронического гепатита, цирроза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, склеродермии, келоида, послеоперационного фиброза, фиброза, вызванного химиотерапией (например, индуцированный химиотерапией фиброз легких или фиброз коры яичников), нефрогенного системного фиброза, ретроперитонеального фиброза, миелофиброза, медиастинального фиброза, кистозного фиброза, асбестоза, астмы, легочной гипертензии, системного фиброза, фиброза кожи, индуцированного гипертензией почечного фиброза и фиброза миокарда.

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения, фиброзирующее заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких (IDL), необязательно интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП).

Согласно более предпочтительному варианту осуществления изобретения идиопатическая интерстициальная пневмония выбрана из группы, состоящей из хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, связанной с курением интерстициальной пневмонии и острой/подострой интерстициальной пневмонии.

Согласно другому более предпочтительному варианту осуществления изобретения хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония представляет собой идиопатический фиброз легких (ИПФ).

Согласно другому предпочтительному варианту осуществления изобретения, фиброзирующее заболевание представляет собой внепеченочный стеатогепатит (NASH).

Дополнительные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения станут очевидными из следующего далее описания.

Описание фигур

Фигура 1. Исходная разностная карта электронной плотности F_0 - F_c модели (контурная при $4,0 \sigma$), полученная в результате уточнения исходной модели перед

моделированием соединения с помощью REFMAC5 при определении кристаллической структуры бромодомена человека CREBBP в комплексе с соединением 00004.

Фигура 2. Ингибирование экспрессии гена, связанного с фиброзом, в клеточных линиях злокачественной опухоли легкого соединением 00004. Копийность мРНК в клетках злокачественной опухоли легкого HCC827 (А) или NCI-H1975 (В) определяли посредством секвенирования РНК в клетках, обработанных в течение 24 ч ДМСО или соединением 00004. Копийность мРНК выбранных генов, индуцированных фиброзом, представлено в виде количества транскриптов на миллион (TPM). Среднее \pm стандартное отклонение из 3 экспериментов.

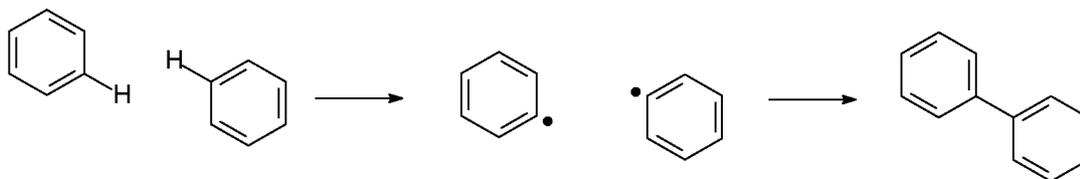
Подробное раскрытие настоящего изобретения

Если не указано иное, все технические и научные термины, применяемые в настоящем документе, имеют значения, аналогичные тем, которые обычно понимает специалист в области, к которой относится настоящее изобретение. Описанные и раскрытые в настоящем документе варианты осуществления, предпочтительные варианты осуществления и наиболее предпочтительные варианты осуществления должны применяться ко всем аспектам и другим вариантам осуществления, предпочтительным вариантам осуществления и наиболее предпочтительным вариантам осуществления, независимо от того, упоминается ли конкретно повторно или его повторения избегают ради краткости.

Применяемые в настоящем документе артикли “а” и “an”, относятся к одному или более чем одному (т.е., по меньшей мере, к одному) грамматическому объекту артикля (*Применяемые в настоящем документе формы единственного числа употребляются также в значении множественного числа*). Применяемый в настоящем документе термин “или” следует понимать как означающий “и/или”, если в контексте явно не указано иное.

Термин “предпочтительно” применяется для описания признаков или вариантов осуществления, которые не требуются в настоящем изобретении, но могут обеспечить улучшение технических результатов и, таким образом, желательны, но не обязательны.

Термин “связанный” в выражении “необязательно связанный”, применяемый в настоящем документе, относится к связанной группе, которая образуется из двух заместителей путем теоретического отрыва одного водородного радикала от каждого заместителя и образования одинарной связи между двумя радикалами, образованными таким образом в двух заместителях. Это можно проиллюстрировать следующим образом:



Хотя в этом объяснении в качестве иллюстрации применяются две арильные группы, значение термина “связанный”, очевидно, не ограничивается такими группами.

Термин “углеводородная группа, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S”, относится к любой группе, содержащей от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 (предпочтительно от 1 до 10, более предпочтительно 1-8) гетероатомов, выбранных из O, N и S, которые предпочтительно содержат, по меньшей мере, одно кольцо. “Углеводородная группа, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S”, никоим образом не ограничивается при условии, что она представляет собой группу, содержащую от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S. Например, если углеводородная группа представляет собой алифатическую группу, она может включать один или несколько гетероатомов в основной цепи или в одной или нескольких боковых цепях. Термин также включает их бициклические, трициклические и полициклические варианты. Если присутствует более одного кольца, они могут быть отделены друг от друга или аннелированы. Примеры бициклических углеводородных групп включают конденсированные бициклические углеводородные группы, такие как нафталин, а также связанные углеводородные группы, такие как бифенил, мостиковые бициклические углеводородные группы, такие как 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, и водородные группы спиро-типа. Кольцо(кольца) может быть карбоциклическим или гетероциклическим и может быть насыщенным, ненасыщенным или ароматическим. Атомы углерода и гетероатомы могут либо все присутствовать в одном или нескольких кольцах, либо некоторые атомы углерода и/или гетероатомы могут находиться вне кольца, например, в линкерной группе (такой как $-(CH_2)_p$ с $p =$ от 1 до 6). Примеры указанных групп включают -(необязательно замещенный гетероцикл) и -(необязательно замещенный карбоцикл).

Применяемый в настоящем документе термин “-(необязательно замещенный C_{1-6} алкил), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода” предпочтительно относится к группе, в которой одна или несколько прямых связей C–C в C_{1-6} алкильной группе заменены фрагментом C–O–C. Их примерами

являются $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ и $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-CH}_3$.

Применяемый в настоящем документе термин “алкил” относится к одновалентной насыщенной ациклической (т.е. нециклической) углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Соответственно, “алкильная” группа не содержит какую-либо двойную связь углерод-углерод или тройную связь углерод-углерод. А

“ C_{1-6} алкил” означает алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительными иллюстративными алкильными группами являются метил, этил, пропил (например, н-пропил или изопропил) или бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил). Если не указано иное, термин “алкил” предпочтительно относится к C_{1-4} алкилу, более предпочтительно метилу или этилу и еще более предпочтительно метилу.

Применяемый в настоящем документе термин “алкилен” относится к алкандиильной группе, то есть к двухвалентной насыщенной ациклической углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. “ C_{1-6} алкилен” означает алкиленовую группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, причем термин “ C_{0-3} алкилен” указывает, что ковалентная связь (соответствует варианту “ C_0 алкилен”) или C_{1-3} алкилен присутствует. Предпочтительными иллюстративными алкиленовыми группами являются метилен ($\text{-CH}_2\text{-}$), этилен (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ или $\text{CH}(\text{-CH}_3)\text{-}$), пропилен (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{CH}(\text{-CH}_2\text{-CH}_3)\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{-CH}_3)\text{-}$ или $\text{-CH}(\text{-CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$) или бутилен (например, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$). Если не указано иное, термин “алкилен” предпочтительно относится к C_{1-4} алкилену (включая, в частности, линейный C_{1-4} алкилен), более предпочтительно к метилу или этилену и еще более предпочтительно к метилу.

Применяемый в настоящем документе термин “карбоциклил” относится к углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также кольцевые мостиковые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не указано иное, термин “карбоциклил” предпочтительно относится к арилу, циклоалкилу или циклоалкенилу. Количество атомов углерода в карбоциклильной группе конкретно не ограничено и предпочтительно составляет от 3 до 14, более предпочтительно от 3 до 7.

Применяемый в настоящем документе термин “гетероциклил” относится к кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также мостиковые кольцевые,

спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец), где указанная кольцевая группа содержит один или несколько (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько атомов N в кольце (если они присутствуют) могут быть необязательно окислены, где один или несколько атомов углерода в кольце могут быть необязательно окислены (т.е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, где указанная кольцевая группа может быть насыщенной, частично ненасыщенной (т.е. ненасыщенной, но не ароматической) или ароматической. Если не указано иное, “гетероцикл” предпочтительно относится к гетероарилу, гетероциклоалкилу или гетероциклоалкенилу. Количество атомов углерода в карбоциклической группе конкретно не ограничено и предпочтительно составляет от 5 до 14, предпочтительно от 5 до 10.

Применяемый в настоящем документе термин “арил” относится к ароматической углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где, по меньшей мере, одно из указанных конденсированных колец является ароматическим; или системы колец с мостиковой связью, состоящие из двух или трех колец, где, по меньшей мере, одно из указанных колец с мостиками является ароматическим). “Арил” может, например, относиться к фенилу, нафтилу, диалинилу (т.е. 1,2-дигидронафтилу), тетралинилу (т.е. 1,2,3,4-тетрагидронафтилу), антраценилу или фенантренилу. Если не указано иное, “арил” предпочтительно содержит от 5 до 14 атомов в кольце, более предпочтительно от 5 до 10 атомов в кольце, и наиболее предпочтительно относится к фенилу.

Применяемый в настоящем документе термин “гетероарил” относится к ароматической кольцевой группе, включая моноциклические ароматические кольца, а также мостиковые и/или конденсированные кольцевые системы, содержащие, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо (например, кольцевые системы, состоящие из двух или трех конденсированных колец, где, по меньшей мере, одно из указанных конденсированных колец является ароматическим; или кольцевые системы с мостиковой связью, состоящие из двух или трех колец, где, по меньшей мере, одно из указанных колец с мостиковой связью является ароматическим), где указанная ароматическая кольцевая группа включает одно или более (например, одно, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, а остальные кольцевые

атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно могут быть окислены, и, кроме того, один или несколько атомов углерода в кольце необязательно могут быть окислены (т.е. с образованием оксогруппы). “Гетероарил” может, например, относиться к тиенилу (т.е. тиофенилу), бензо[b]тиенилу, нафто[2,3-b]тиенилу, тиантренилу, фурилу (т.е. фуранилу), бензофуранилу, изобензофуранилу, хроменилу, ксантенилу, феноксатиенилу, пирролилу (например, 2Н-пирролил), имидазолилу, пиразолилу, пиридилу (т.е. пиридилилу; например, 2-пиридилу, 3-пиридилу или 4-пиридилу), пиразинилу, пиримидинилу, пиридазинилу, индолизинилу, изоиндолилу, индолилу (например, 3Н-индолилу), индазолилу, пурилу, изохинолилу, хинолилу, фталазинилу, нафтиридинилу, хиноксалинилу, циннолинилу, птеридинилу, карбазолилу, бета-карболинилу, фенантридинилу, акридинилу, перимидинилу, фенантролинилу (например, [1,10]фенантролинил, [1,7] фенантролинил или [4,7]фенантролинил), феназинилу, тиазолилу, изотиазолилу, фенотиазинилу, оксазолилу, изоксазолилу, фуразанилу, феноксазинилу, пиразоло[1,5-а]пиримидинилу (например, пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-илу), 1,2-бензоизоксазол-3-илу, бензотиазолилу, бензоксазолилу, бензизоксазолилу, бензимидазолилу, 1Н-тетразолилу, 2Н-тетразолилу, кумаринилу или хромонилу. Если не указано иное, “гетероарил” предпочтительно относится к 5-14-членному (более предпочтительно 5-10-членному) моноциклическому кольцу или конденсированной кольцевой системе, включающей один или несколько (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены; еще более предпочтительно, “гетероарил” относится к 5- или 6-членному моноциклическому кольцу, содержащему один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько атомов S в кольце (если присутствует) и/или один или несколько атомов N в кольце (если они присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Применяемый в настоящем документе термин “циклоалкил” относится к насыщенной углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также кольцевые мостиковые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец, например, система конденсированных колец, состоящая из двух или трех конденсированных колец).

“Циклоалкил” может, например, относиться к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу или адамантилу. Если не указано иное, термин “циклоалкил” предпочтительно относится к C_{3-14} циклоалкилу и более предпочтительно относится к C_{3-7} циклоалкилу. Особенно предпочтительный “циклоалкил” представляет собой моноциклическое насыщенное углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов в кольце.

Применяемый в настоящем документе термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также кольцевые мостиковые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец, таких как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) могут быть необязательно окислены, и, кроме того, где один или несколько кольцевых атомов углерода могут необязательно быть окислены (т.е. с образованием оксогруппы). “Гетероциклоалкил” может, например, относиться к оксетанилу, тетрагидрофуранилу, пиперидинилу, пиперазинилу, азиридинилу, азетидинилу, пирролидинилу, имидазолидинилу, морфолинил (например, морфолин-4-илу), пиразолидинилу, тетрагидротиенилу, октагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, оксазолидинилу, изоксазолидинилу, азепанилу, diaзепанилу, оксазепанилу или 2-окса-5-аза-бицикло[2,2,1]гепт-5-илу. Если не указано иное, “гетероциклоалкил” предпочтительно относится к 3-14-членной насыщенной кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например, конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит одно или большее количество (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены; более предпочтительно, “гетероциклоалкил” относится к 5-7-членной насыщенной моноциклической кольцевой группе, содержащей один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствует) и/или один или несколько атомов N в кольце (если

присутствует) необязательно окислены, и где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены.

Применяемый в настоящем документе термин “циклоалкенил” относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) углеводородной кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также кольцевые мостиковые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец, таких как, например, конденсированная система колец, состоящая из двух или трех объединенных колец), где указанная углеводородная кольцевая группа содержит одну или несколько (например, одну или две) углерод-углеродных двойных связей и не содержит какую-либо углерод-углеродную тройную связь. “Циклоалкенил” может, например, относиться к циклопропенилу, циклобутенилу, циклопентенилу, циклогексенилу, циклогексадиенилу, циклогептенилу или циклогептадиенилу. Если не указано иное, термин “циклоалкенил” предпочтительно относится к C₃₋₁₄ циклоалкенилу и более предпочтительно относится к C₃₋₇ циклоалкенилу. Особенно предпочтительным “циклоалкенилом” является моноциклическое ненасыщенное алициклическое углеводородное кольцо, имеющее от 3 до 7 членов в кольце и содержащее одну или более (например, одну или две, предпочтительно одну) углерод-углеродных двойных связей.

Применяемый в настоящем документе термин “гетероциклоалкенил” относится к ненасыщенной алициклической (неароматической) кольцевой группе, включая моноциклические кольца, а также кольцевые мостиковые, спирокольцевые и/или конденсированные кольцевые системы (которые могут состоять, например, из двух или трех колец; такие как, например, конденсированная кольцевая система, состоящая из двух или трех конденсированных колец), где указанная кольцевая группа содержит один или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и остальные кольцевые атомы и атомы углерода, где один или несколько кольцевых атомов S (если они присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если они присутствуют) необязательно могут быть окислены, где один или несколько кольцевых атомов углерода могут быть необязательно окислены (т.е. с образованием оксогруппы), и, кроме того, где указанная кольцевая группа содержит, по меньшей мере, одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит какую-либо тройную связь между соседними кольцевыми атомами. “Гетероциклоалкенил” может, например, относиться к 1,2,3,6-тетрагидропиридинилу. Если не указано иное, “гетероциклоалкенил” предпочтительно относится к 3-14-членной ненасыщенной алициклической кольцевой группе, которая представляет собой моноциклическое кольцо или конденсированную кольцевую систему (например,

конденсированную кольцевую систему, состоящую из двух объединенных колец), где указанная кольцевая группа содержит одно или более (например, один, два, три или четыре) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или более кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или более кольцевых атомов N (если присутствуют) являются необязательно окисленными, где один или несколько атомов углерода в кольце необязательно окислены, и где указанная кольцевая группа содержит, по меньшей мере, одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит какую-либо тройную связь между соседними кольцевыми атомами; более предпочтительно, “гетероциклоалкенил” относится к 5-7-членной моноциклической ненасыщенной неароматической кольцевой группе, содержащей один или несколько (например, один, два или три) кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или несколько кольцевых атомов S (если присутствуют) и/или один или несколько кольцевых атомов N (если присутствуют) необязательно окислены, при этом один или несколько кольцевых атомов углерода необязательно окислены, и где указанная кольцевая группа содержит, по меньшей мере, одну двойную связь между соседними кольцевыми атомами и не содержит тройной связи между соседними кольцевыми атомами.

Применяемый в настоящем документе термин “галоген” относится к фтору (F), хлору (Cl), бромю (Br) или йоду (I).

Применяемый в настоящем документе термин “галоалкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими (предпочтительно от 1 до 6, более предпочтительно от 1 до 3) атомами галогена, которые независимо выбраны из фтора, хлора, брома и йода, и предпочтительно все являются атомами фтора.. Следует понимать, что максимальное количество атомов галогена ограничено количеством доступных участков присоединения и, таким образом, зависит от количества атомов углерода, содержащихся в алкильном фрагменте галоалкильной группы. “Галоалкил” может, например, относиться к $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CH_2-CF_2-CH_3$, $-CH_2-CF_2-CF_3$ или $-CH(CF_3)_2$. Наиболее предпочтительными “галоалкилами” в качестве заместителей для соединений по изобретению являются CF_3 , CHF_2 и CH_2CF_3 , и еще более предпочтительными являются CF_3 и CHF_2 .

В настоящем описании различные группы называются “необязательно замещенными”. Обычно эти группы могут содержать один или несколько заместителей, например, один, два, три или четыре заместителя. Следует учесть, что максимальное количество заместителей ограничено количеством участков связывания, доступных в замещенном фрагменте. Если не указано иное, “необязательно замещенные” группы,

указанные в настоящем описании, предпочтительно содержат не более двух заместителей и могут, в частности, содержать только один заместитель. Кроме того, если не указано иное, предпочтительно, что необязательные заместители отсутствуют, т.е. что соответствующие группы незамещены.

Применяемые в настоящем документе термины “необязательный”, “необязательно” и “может быть” означают, что указанный признак может присутствовать, но также может отсутствовать. Всякий раз, когда применяется термин “необязательный”, “необязательно” или “может быть”, настоящее изобретение конкретно относится к обеим вероятностям, то есть к тому, что соответствующий признак присутствует или, альтернативно, соответствующий признак отсутствует. Например, выражение “X необязательно замещен Y” (или “X может быть замещен Y”) означает, что X либо замещен Y, либо не замещен. Аналогичным образом, если компонент композиции указан как “необязательный”, изобретение конкретно относится к обеим вероятностям, т.е. что соответствующий компонент присутствует (содержится в композиции) или что соответствующий компонент отсутствует в композиции.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что группы заместителей, содержащиеся в соединениях формулы (I), могут быть присоединены к остальной части соответствующего соединения через ряд различных положений соответствующей конкретной группы заместителей. Если не указано иное, предпочтительные положения присоединения для различных конкретных групп заместителей представлены в примерах.

Применяемый в настоящем документе термин “около” предпочтительно относится к $\pm 10\%$ от указанного числового значения, более предпочтительно к $\pm 5\%$ от указанного числового значения и, в частности, к точному указанному числовому значению.

Объем изобретения охватывает все фармацевтически приемлемые солевые формы соединений формулы (I), которые могут быть образованы, например, путем протонирования атома, несущего неподеленную электронную пару, которая восприимчива к протонированию, например, аминогруппа, с неорганической или органической кислотой, или в виде соли кислотной группы (такой как группа карбоновой кислоты) с физиологически приемлемым катионом. Примеры солей присоединения оснований включают, например: соли щелочных металлов, такие как соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция или магния; соли цинка; соли аммония; соли алифатических аминов, такие как триметиламин, триэтиламин, дициклогексиламин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, соли прокаина, соли меглюмина, соли этилендиамина или соли холина; соли аралкиламинов, такие как соли N,N-дибензилэтилендиамина, соли бензатина, соли бенетамина; соли гетероциклических

ароматических аминов, такие как соли пиридина, соли пиколина, соли хинолина или соли изохинолина; соли четвертичного аммония, такие как соли тетраметиламмония, соли тетраэтиламмония, соли бензилтриметиламмония, соли бензилтриэтиламмония, соли бензилтрибутиламмония, соли метилтриоктиламмония или соли тетрабутиламмония; и соли основных аминокислот, такие как аргининовые соли, лизиновые соли или гистидиновые соли. Примеры солей присоединения кислоты включают, например: соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфатные соли (такие как, например, сульфатные или гидросульфатные соли), нитратные соли, фосфатные соли (такие как, например, фосфат, гидрофосфат или дигидрофосфатные соли), карбонатные соли, гидрокарбонатные соли, перхлоратные соли, боратные соли или тиоцианатные соли; соли органических кислот, такие как ацетат, пропионат, бутират, пентаноат, гексаноат, гептаноат, октаноат, циклопентанпропионат, деканоат, ундеканоат, олеат, стеарат, лактат, малеат, оксалат, фумарат, тартрат, малат, цитрат, сукцинат, адипат, глюконат, гликолат, никотинат, бензоат, салицилат, аскорбат, памоат (эмбонат), камфорат, глюкогептаноат или пивалатные соли; сульфонатные соли, такие как метансульфонат (мезилат), этансульфонат (эзилат), 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), бензолсульфонат (безилат), п-толуолсульфонат (тозилат), 2-нафталинсульфонат (напсилат), 3-фенилсульфонат или камфорсульфонатные соли; глицерофосфатные соли; и кислые соли аминокислот, такие как соли аспартата или глутамата. Предпочтительные фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I) включают хлористоводородную соль, гидробромидную соль, мезилатную соль, сульфатную соль, тартратную соль, фумаратную соль, ацетатную соль, цитратную соль и фосфатную соль. Особенно предпочтительной фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) является хлористоводородная соль. Соответственно, предпочтительно соединение формулы (I), включая любое из конкретных соединений формулы (I), описанных в настоящем документе, находится в форме хлористоводородной соли, бромистоводородной соли, мезилатной соли, сульфатной соли, тартратной соли, фумаратной соли, ацетатной соли, цитратной соли или фосфатной соли, и особенно предпочтительно соединение формулы (I) находится в форме хлористоводородной соли.

“Сольват” относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких молекул растворителя и соединения формулы (I). Примеры растворителей, образующих сольваты, включают, но ими не ограничиваются, воду, изопропанол, этанол, метанол, диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, уксусную кислоту, ацетонитрил и этаноламин. Термин “гидрат” относится к комплексу, в котором молекулой растворителя является

вода. Следует учесть, что такие сольваты соединений формулы (I) также включают сольваты фармацевтически приемлемых солей соединений формулы (I).

“Сокристалл” относится к кристаллической структуре, которая содержит, по меньшей мере, два различных соединения, которые являются твердыми в чистом виде в условиях окружающей среды. Сокристаллы состоят из нейтральных молекулярных частиц, причем все частицы остаются нейтральными после кристаллизации; кроме того, обычно и предпочтительно, они представляют собой кристаллические однофазные вещества, в которых два или более составляющих соединений присутствуют в определенном стехиометрическом соотношении. См. также Wang Y and Chen A, 2013; и Springuel GR, et al., 2012; а также патент США 6570036.

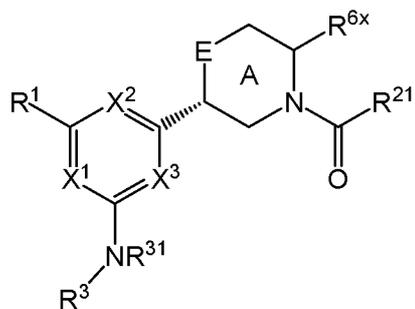
Кроме того, соединения формулы (I) могут существовать в форме различных изомеров, в частности, стереоизомеров (включая, например, геометрические изомеры (или цис/транс-изомеры), энантиомеры и диастереомеры) или таутомеров. Все указанные изомеры соединений формулы (I) рассматриваются как часть настоящего изобретения либо в смеси, либо в чистом или по существу в чистом виде. В отношении стереоизомеров, изобретение охватывает выделенные оптические изомеры соединений по изобретению, а также любые их смеси (включая, в частности, рацемические смеси/рацематы). Рацематы могут быть разделены физическими методами, такими как, например, фракционная кристаллизация, разделение или кристаллизация диастереомерных производных или разделение посредством хиральной колоночной хроматографии. Индивидуальные оптические изомеры также могут быть получены из рацематов путем образования соли с применением оптически активной кислоты с последующей кристаллизацией. Настоящее изобретение также охватывает любые таутомеры соединений, представленных в настоящем документе.

Объем изобретения также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены конкретным изотопом соответствующего атома. Например, изобретение охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов водорода (или, например, все атомы водорода) заменены атомами дейтерия (т.е. ^2H ; также обозначается как “D”). Соответственно изобретение также охватывает соединения формулы (I), обогащенные дейтерием. Природный водород представляет собой изотопную смесь, содержащую около 99,98 мол. % водорода 1 (^1H) и около 0,0156 мол. % дейтерия (^2H или D). Содержание дейтерия в одном или нескольких водородных положениях в соединениях формулы (I) может быть увеличено посредством методов дейтерирования, известных в данной области техники. Например, соединение формулы (I) или реагент или предшественник для использования в синтезе соединения формулы (I)

можно подвергнуть реакции обмена H/D с использованием, например, тяжелой воды (D₂O). Другие подходящие методы дейтерирования описаны в: Atzrodt J et al., *Bioorg Med Chem*, 20(18), 5658-5667, 2012; William JS et al., *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 53(11-12), 635-644, 2010; Modvig A et al., *J Org Chem*, 79, 5861-5868, 2014. Содержание дейтерия может быть определено, например, посредством масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии. Если специально не указано иное, предпочтительно соединение формулы (I) не обогащено дейтерием. Соответственно, присутствие природных атомов водорода или атомов водорода ¹H в соединениях формулы (I) является предпочтительным.

Настоящее изобретение также охватывает соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов заменены позитронно-активным изотопом соответствующего атома, таким как, например, ¹⁸F, ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ⁷⁶Br, ⁷⁷Br, ¹²⁰I и/или ¹²⁴I. Такие соединения можно применять в качестве индикаторов или зондов для визуализации в позитронно-эмиссионной томографии (PET). Таким образом, изобретение включает (i) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов фтора (или, например, все атомы фтора) заменены атомами ¹⁸F, (ii) соединения формулы (I), в которых один или большее количество атомов углерода (или, например, все атомы углерода) заменены атомами ¹¹C, (iii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов азота (или, например, все атомы азота) заменены атомами ¹³N, (iv) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов кислорода (или, например, все атомы кислорода) заменены атомами ¹⁵O, (v) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ⁷⁶Br, (vi) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов брома (или, например, все атомы брома) заменены атомами ⁷⁷Br, (vii) соединения формулы (I), в которой один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами ¹²⁰I, и (viii) соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов йода (или, например, все атомы йода) заменены атомами ¹²⁴I. В общем случае, предпочтительно, чтобы ни один из атомов в соединениях формулы (I) не был заменен определенными изотопами.

Согласно первому аспекту настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера, или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} -алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6} -алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

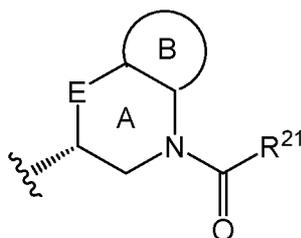
R^{31} выбран из -водорода, $-C_{1-6}$ -алкила и $-(C_{1-6}$ -алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, а L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^x_2-$;

R^{6x} представляет собой -галоген, -ОН, =O, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими ОН, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где

указанный R^{xb} независимо выбран из – галогена, –ОН, =О, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя ОН;

где кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце А могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А может быть необязательно связана с R^{21} ; и/или где кольцо А может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где кольцо В представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

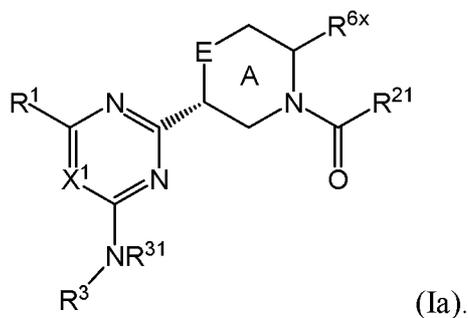
каждый R^x независимо выбран из –галогена, –ОН, –О–(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –NH–(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –N(необязательно замещенного C_{1-6} алкила)₂, =О, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), –О–(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и –О–(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6} алкилен независимо выбран из -(C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, –CN, –NO₂, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)₂R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)₂R*, –S(O)₂–NR*R*, –N(R*)–S(O)₂–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и

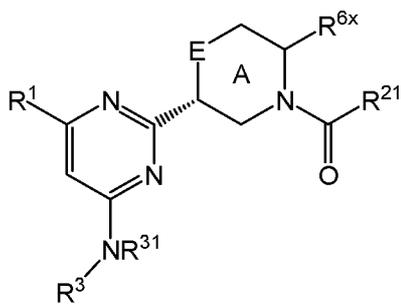
карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C₁₋₆ алкила и необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R**, -COOR**, -C(O)NR**R**, -NR**R**, -N(R**)-C(O)R**, -N(R**)-C(O)-OR**, -N(R**)-C(O)-NR**R**, -N(R**)-S(O)₂R**, -OR**, -O-C(O)R**, -O-C(O)-NR**R**, -SR**, -S(O)R**, -S(O)₂R**, -S(O)₂-NR**R** и -N(R**)-S(O)₂-NR**R**; где R** независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

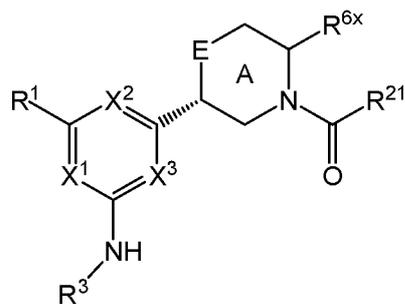
Согласно предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере, один из указанных X¹, X² и X³ представляет собой N. Согласно одному еще предпочтительному варианту осуществления, по меньшей мере, один из указанных X² и X³ представляет собой N. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления X² представляет собой N. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления X² и X³ оба представляют собой N. Таким образом, согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



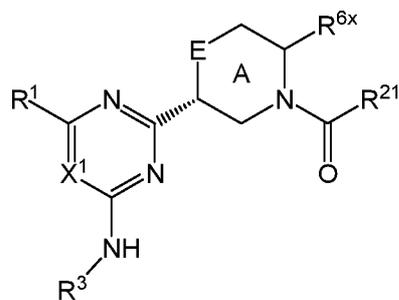
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления X¹ представляет собой азот или CH, а X² и X³ оба представляют собой N. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления X¹ представляет собой CH, а X² и X³ оба представляют собой N. Таким образом, согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



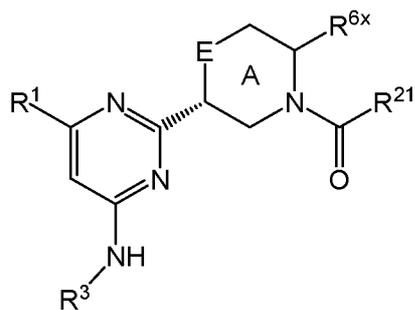
R^{31} выбран из –водорода, $-C_{1-6}$ -алкила и $-(C_{1-6}$ -алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны. В случае, когда R^3 и R^{31} связаны, может образовываться циклическая группа, такая как 3-8-членное кольцо, содержащее от 1 до 8 атомов углерода и необязательно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S. Эти циклические группы обычно включают углерод или азот, с которыми R^{31} связан в качестве одного члена кольца. Примерами такой циклической группы являются циклопентановые, циклогексановые, пирролидиновые, пиперидиновые и морфолиновые кольца. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, $-C_{1-4}$ -алкила и $-C_{1-2}$ -фторалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{31} выбран из –водорода, $-C_{1-2}$ -алкила и $-C_{1-2}$ -фторалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{31} выбран из -водорода и метила. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{31} представляет собой –водород. Таким образом, согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II)



(II). Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIa)

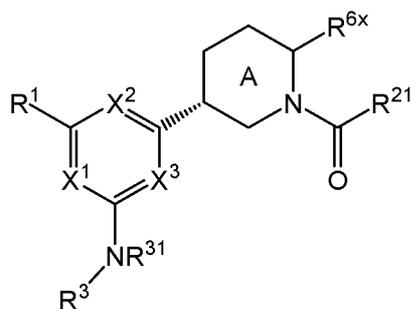


(IIa). Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIb)

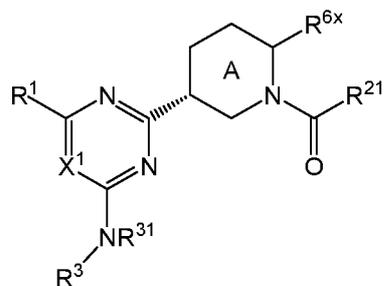


(IIb).

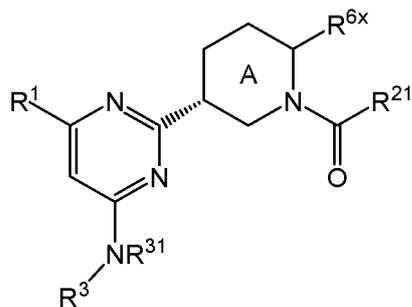
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления E выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Более предпочтительно E выбран из CH_2- , $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Еще более предпочтительно E выбран из CH_2- , $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Еще более предпочтительно E представляет собой CH_2 . Таким образом, согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III)



(III). Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIa)

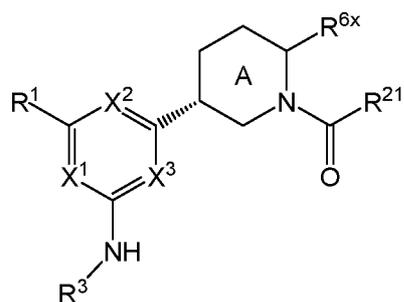


(IIIa). Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IIIb)

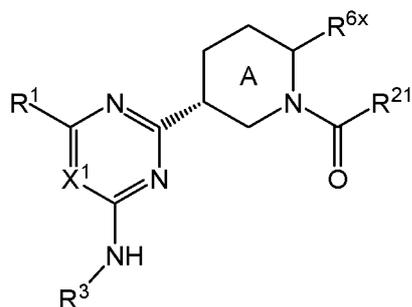


(IIIb).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV)

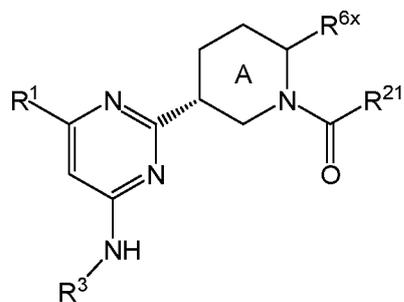


(IV). Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IVa)



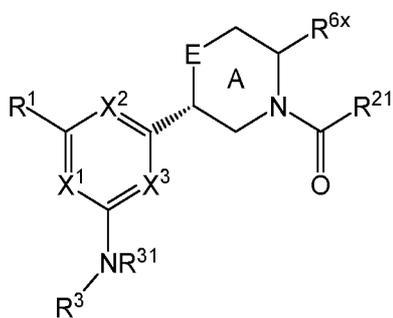
(IVa). Согласно еще одному

предпочтительному варианту осуществления соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IVb)

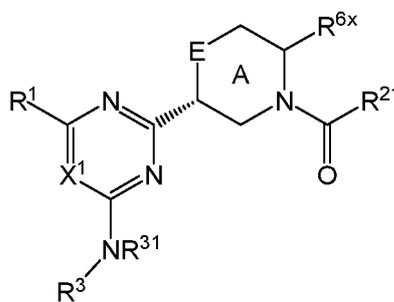


(IVb).

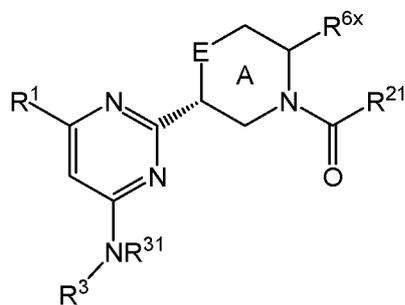
Согласно другому аспекту и варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), предпочтительно к соединению формулы (Ia) и еще более предпочтительно к соединению формулы (Ib), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



(I)

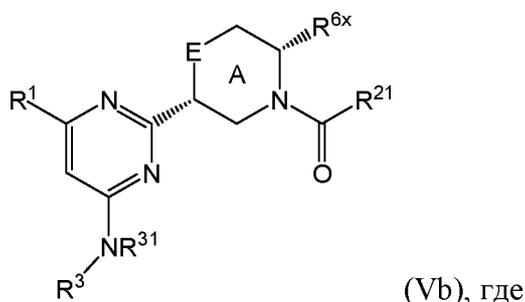
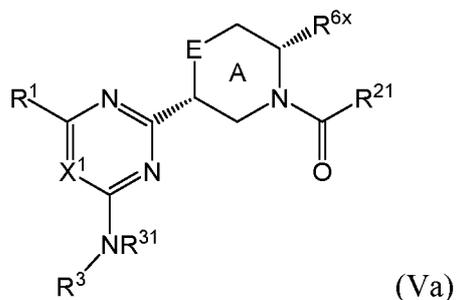
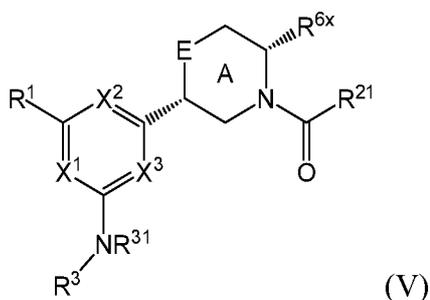


(Ia)



(Ib).

Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что энантиомеры соединений по настоящему изобретению, представленные формулой (V), значительно более активны, чем другие энантиомеры или диастереомеры указанных соединений. Таким образом, согласно другому аспекту и варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V), предпочтительно формулы (Va) и еще более предпочтительно формулы (Vb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} -алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6} -алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

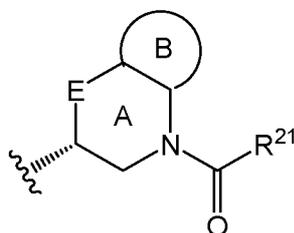
R^{31} выбран из -водорода, $-C_{1-6}$ -алкила и $-(C_{1-6}$ -алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^{x_2}-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, L^1-L^2- и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^{x_2}-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^{x_2}-$;

R^{6x} представляет собой -галоген, -OH, =O, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно

замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где указанный R^{xb} независимо выбран из – галогена, –ОН, =О, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя ОН;

где кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце А могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А может быть необязательно связана с R^2 ; и/или где кольцо А может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где кольцо В представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

каждый R^x независимо выбран из –галогена, –ОН, –О– (необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –NH–(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), –N(необязательно замещенного C_{1-6} алкила) $_2$, =О, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), –О-(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила) и –О-(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6} алкилен независимо выбран из –(C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), –галогена, –CN, –NO $_2$, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O) $_2$ R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O) $_2$ R*, –S(O) $_2$ –NR*R*, –N(R*)–S(O) $_2$ –NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6}

алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C₁₋₆ алкила и необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R**, -COOR**, -C(O)NR**R**, -NR**R**, -N(R**)-C(O)R**, -N(R**)-C(O)-OR**, -N(R**)-C(O)-NR**R**, -N(R**)-S(O)₂R**, -OR**, -O-C(O)R**, -O-C(O)-NR**R**, -SR**, -S(O)R**, -S(O)₂R**, -S(O)₂-NR**R** и -N(R**)-S(O)₂-NR**R**; где R** независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления оба X² и X³ представляют собой азот. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления X¹ представляет собой СН.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³¹ выбран из -водорода, -C₁₋₄-алкила и -C₁₋₂-фторалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³¹ выбран из -водорода, -C₁₋₂-алкила и -C₁-фторалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³¹ выбран из -водорода и метила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³¹ представляет собой -водород.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C₁₋₆ алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C₃₋₆-циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из водорода, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, C₁₋₂ алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH, и C₃₋₄ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из -Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-галогеналкила и C₃₋₄-циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из C₁₋₂ алкила и циклопропила. Согласно еще одному

предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил.

Следует отметить, что кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} ; число групп R^x в кольце А равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если это кольцо А может быть замещено одной или несколькими группами R^x , и одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда одна указанная из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно

связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце А не связана с R^{21} .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце А не связана с R^{21} . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанная группа R^x представляет собой $-F$, и где предпочтительно указанная группа R^x , представляющая собой $-F$, находится в положении 3 кольца А, причем указанное положение связывает указанное кольцо А с кольцевой системой X^1, X^2, X^3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно не замещено. Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно не замещено группой R^x .

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный Е выбран из $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-C(CH_3)_2-$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный Е представляет собой $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHCH_3-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$ и $-CHCH_3-$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления Е выбран из $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. Предпочтительно, Е выбран из CH_2- , $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. Более предпочтительно, Е выбран из CH_2- , $-O-$, $-CH_2-O-$ и $-CH_2-CH_2-$. Еще более предпочтительно, Е представляет собой CH_2 ;

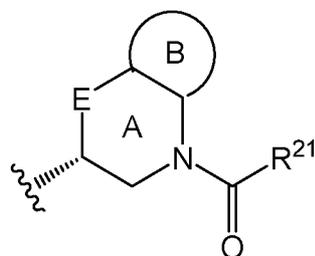
Согласно предпочтительному варианту осуществления, каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-4} галогеналкила, $-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})-$ (необязательно замещенного карбоцикл), $-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})-$ (необязательно замещенный гетероцикл), $-O-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})-$ (необязательно замещенный карбоцикл), $-O-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})-$

галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}\text{-алкилен})-$ или $-O-(C_{1-2}\text{-алкилен})-$, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-галогена$, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилен) $-$ или $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-$, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-галогена$, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, $-NH-C_{1-2}$ алкила, $-N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}\text{-алкилена})-$ или $-O-(C_{1-2}$ алкилена) $-$, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-F$ и $-OH$.

Следует учесть, что указанное кольцо А может быть дополнительно замещено одной группой R^x с образованием вместе с R^{6x} бициклического фрагмента, имеющего следующую частичную структуру:



где, согласно предпочтительному варианту осуществления, указанное кольцо В представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный гетероциклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкенил, где указанный необязательный заместитель указанного

циклоалкила, циклоалкенила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкенила независимо выбран из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-2}$ галогеналкила, –галогена, –оксо, $-NR^*R^*$, $-OR^*$; где каждый R^* независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо В представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного циклоалкила или указанного гетероциклоалкила независимо выбран из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-2}$ галогеналкила, –галогена, – оксо, $-NR^*R^*$, $-OR^*$; где каждый R^* независимо выбран из H и C_{1-4} алкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо В представляет собой необязательно замещенный моноциклический циклоалкил или необязательно замещенный моноциклический гетероциклоалкил, где указанный необязательный заместитель указанного моноциклического циклоалкила или указанного моноциклического гетероциклоалкила независимо выбран из $-C_{1-4}$ алкила, $-C_{1-2}$ галогеналкила, –галогена, –оксо, $-NR^*R^*$, $-OR^*$; где каждый R^* независимо выбран из H и C_{1-4} алкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из – галогена, $-OH$, $=O$, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или несколькими OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из –галогена, $-OH$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-2} галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} -алкила и C_{1-1} -галогеналкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CF_3 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления, R^{6x} представляет собой метил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^1 –выбран из – (необязательно замещенного гетероциклила) и –(необязательно замещенного карбоциклила).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R¹– выбран из –(необязательно замещенного гетероарила) и –(необязательно замещенного арила), и где указанный, предпочтительно в количестве один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из –(C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), –галогена, –CN, –NO₂, оксо, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –N(R*)–S(O)₂R*, –OR*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –SR*, –S(O)R*, –S(O)₂R*, –S(O)₂–NR*R*, –N(R*)–S(O)₂–NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещенный галогеном или C₁₋₆ алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R₁– выбран из –(необязательно замещенного гетероарила) и –(необязательно замещенного фенила), где указанный гетероарил представляет собой 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 10-12-членную конденсированную кольцевую систему, содержащую один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце необязательно окислены, и где указанный, предпочтительно в количестве один или два, необязательный заместитель указанного гетероарила или указанного фенила независимо выбран из –C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, –галогена, –CN, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R*, –OR*; и карбоциклила и гетероциклила, каждый из которых независимо необязательно замещен предпочтительно одним или двумя галогенами или C₁₋₄ алкилами; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R¹ представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиазинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиазинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –ОН, –C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-галогеналкила, –O-(C₁₋₆-алкил), –O-(C₁₋₆-галогеналкил), –C(O)-C₁₋₆-алкила, –C(O)-C₁₋₆-галогеналкила, –NH–C(O)–C₁₋₆ алкила, –NH–C(O)–C₁₋₆ галогеналкила и –C(O)–NH–C₁₋₆ алкила, –C(O)–NH–C₁₋₆ галогеналкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^1 представляет собой фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-OH$, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкил), $-C(O)-C_{1-3}$ алкила, $-C(O)-C_{1-2}$ галогеналкила, $-NH-C(O)-C_{1-3}$ алкила, $-NH-C(O)-C_{1-2}$ галогеналкила и $-C(O)-NH-C_{1-3}$ алкила, $-C(O)-NH-C_{1-2}$ галогеналкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из галогена, $-OH$, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-C(O)-C_{1-3}$ алкила, $-C(O)-C_{1-2}$ галогеналкила, $-NH-C(O)-C_{1-3}$ алкила, $-NH-C(O)-C_{1-2}$ галогеналкила и $-C(O)-NH-C_{1-3}$ алкила, $-C(O)-NH-C_{1-2}$ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)-O-(C_{1-4} алкилен)-OR*, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-OR*, $-(C_{1-2}$ алкилен)-O-(C_{1-4} алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)₂, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)-N($R^{\circ\circ}$)₂, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо

выбран из H, C₁₋₄ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместители независимо выбранными из галогена, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, -(C₁₋₂ алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -(C₁₋₂алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^o)₂, -O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^o)₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из

O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двух заместителей, независимо выбранных из – F, –Cl, –C₁₋₂ алкила, –CHF₂, –CF₃, –O–(C₁₋₂ алкила), –OCHF₂, –OCHF₃, –OH, –O–(C₁₋₂-алкилен)–OR*, –O–(C₁₋₂-алкилен)–N(R^{oo})₂, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, –O–(C₁₋₂ алкила), –O–(C₁₋₂ галогеналкила), –OH, =O, –C(O)R* и –C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, –CH₂–O–CH₂– и –CH₂–NH–CH₂–.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из –F, –Cl, –C₁₋₂ алкила, –CHF₂, –CF₃, –O–(C₁₋₂ алкила), –OCHF₂, –OCHF₃, –OH, –O–(C₁₋₂алкилен)–OR*, –O–(C₁₋₂алкилен)–N(R^{oo})₂, =O, –C(O)R*, –COOR*, –C(O)NR*R*, –NR*R*, –N(R*)–C(O)R*, –N(R*)–C(O)–OR*, –N(R*)–C(O)–NR*R*, –O–C(O)R*, –O–C(O)–NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимый необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N , и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два

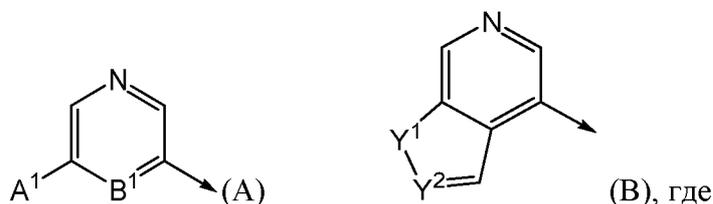
гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ})_2$, $=O$, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкил), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен) $-N(R^{\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина

и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбраны из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

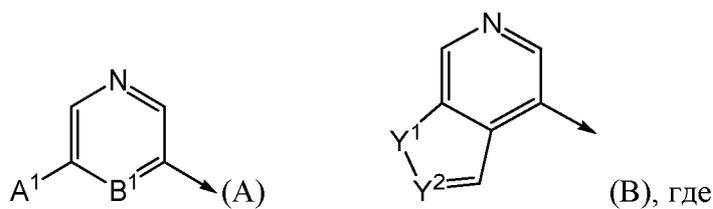
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, причем указанный 5-членный моноциклический гетероарил не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, или R¹ выбран из формулы (A) и (B)



Y¹ представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y² представляет собой N или CH, и где B¹ представляет собой N или CH, и A¹ выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 4-6 моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый

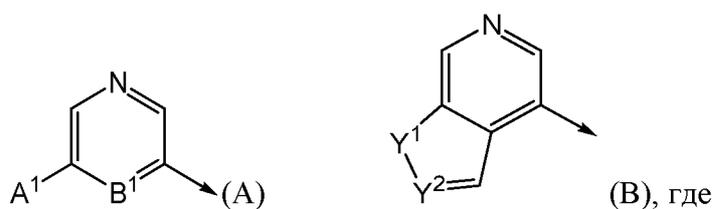
моноциклический гетероциклil необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклil, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиазолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиазолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



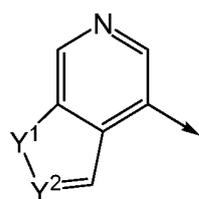
Y^1 представляет собой NH , $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH , и где B^1 представляет собой N или CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклila, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероциклil необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкил), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклil, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



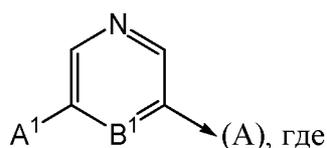
Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкил), -O-(C₁₋₂ галогеналкил), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

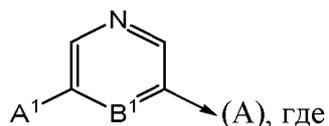
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный

моноциклический гетероцикл лил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

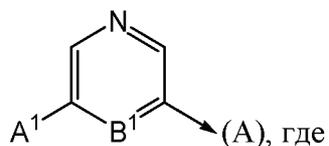
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом,

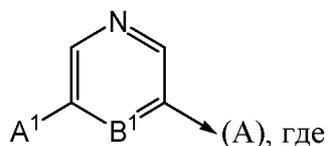
согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$ алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$ -алкила, C_{1-2} -галогеналкила, $-O-C_{1-2}$ -алкила и $-O-C_{1-3}$ -галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, C_1 галогеналкила, $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$.

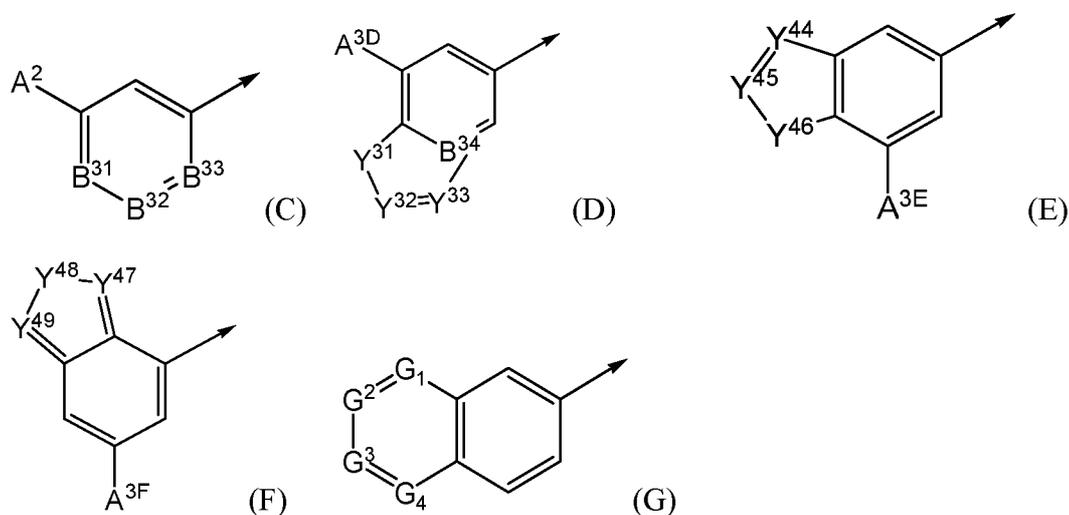
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C₁₋₆-алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C₁₋₆-алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R^3 представляет собой -(необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно, R^3 представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C₁₋₆ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C₁₋₆ алкил, который необязательно замещен одной или более F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R^3 представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R^3 представляет собой хиназолин или циннолин, каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или более, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо

выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, что обычно и предпочтительно обеспечивает функциональную группу C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^{**})-C(O)R^*$, $-N(R^{**})-C(O)-OR^*$, $-N(R^{**})-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ -алкил), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$ алкилен- OH , $-C_{1-2}$ алкилен- $O(C_{1-2}$ алкил), фенила, и где каждый R^{**} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, например $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилен, замещенный от 1 до 4 F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)



где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$ алкила), -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$ алкила), -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$ алкила), =O, -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила)₂, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ -алкил, C_{1-4} -галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ -алкил), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), -OH, =O, $-C_{1-3}$ -алкилен-OR*, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$ алкила), =O, -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила)₂, $-NHC(O)$ (фенил), и 3-6- членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), -OH, =O, $-C_{1-3}$ алкилен-OR*, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, -F, -Cl, $-O(C_{1-2}$ алкила), =O, -OH, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил)₂, $-NHC(O)$ (фенил), и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$

галогеналкила), $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N , CH или $\text{C}(\text{A}33)$, где $\text{A}33$ выбран из $-\text{C}_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкила);

A^2 выбран из водорода, $-\text{C}_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ алкила) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенила})$ и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , B , S и N , причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила), $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ галогеналкила), $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ и $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-\text{C}_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ алкила) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенила})$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , S и N , причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-\text{C}_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкила), $-\text{O}(\text{C}_{1-4}$ -галогеналкил), $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-\text{C}_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $=\text{O}$, $-\text{OH}$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-2}$ алкила), $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-2}$ алкила) $_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{фенила})$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , S и N , причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-\text{C}_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкила), $-\text{O}(\text{C}_{1-3}$ -галогеналкил), $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

$C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

и где

Y^{41} представляет собой N, CH или $C(A^{41})$, где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{42} представляет собой N, CH или $C(A^{42})$, где A^{42} выбран из метила и этила; Y^{43} представляет собой N, CH или $C(A^{43})$, где A^{43} выбран из метила и этила;

A^{3D} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкил), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, $C(O)$, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, $C(O)$, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, $C(O)$, CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{44} , Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкил), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, $C(O)$, CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, $C(O)$, CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$, $C(O)$, CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{47} , Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

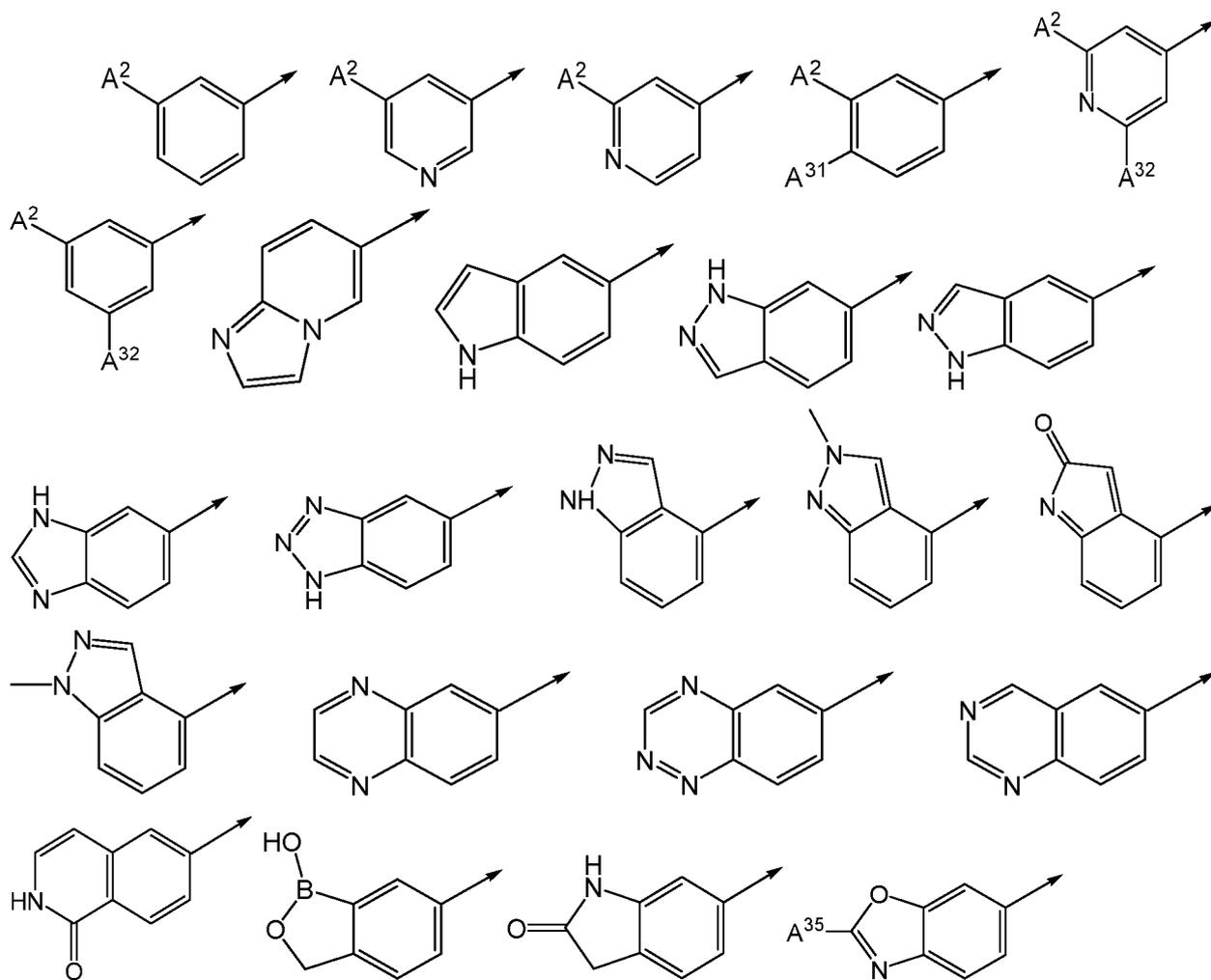
A^{3F} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкил), $=O$, $-OH$;

и где

G^1 , G^2 , G^3 , G^4 независимо выбраны из N, CH, $C(O)$, NH или $N(C_{1-2}$ алкила); и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3–6-членного моноциклического карбоцикла и 3–6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галоалкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-$

O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A² независимо выбран для каждой формулы из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и фенила;

A³¹ независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила);

A³² независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A³² независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -

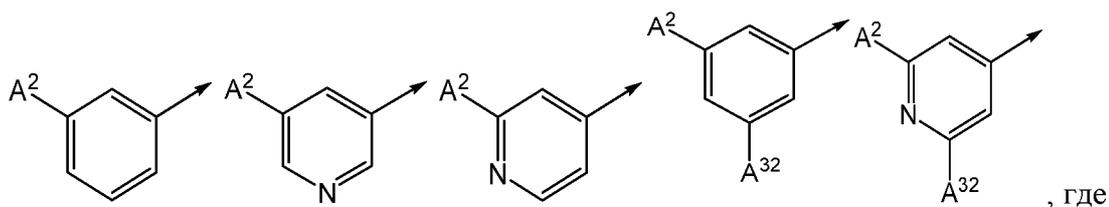
NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)(фенила)$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила; и

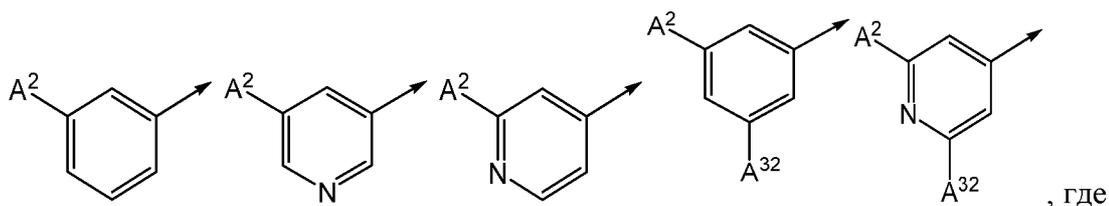
где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)(фенила)$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

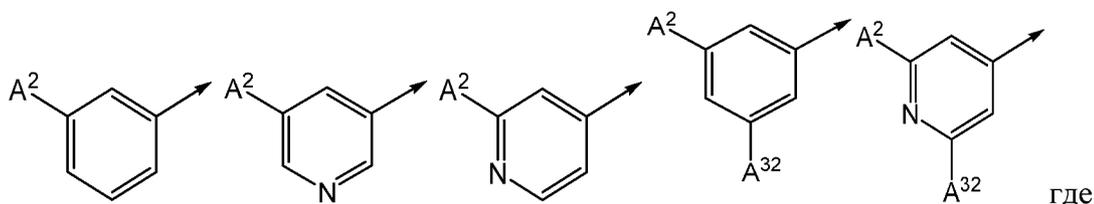
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



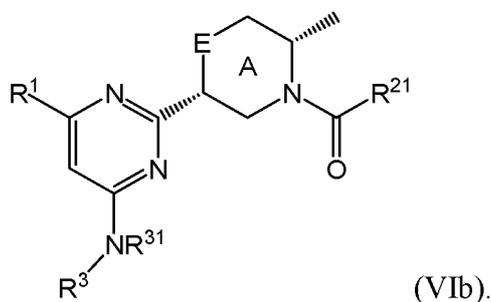
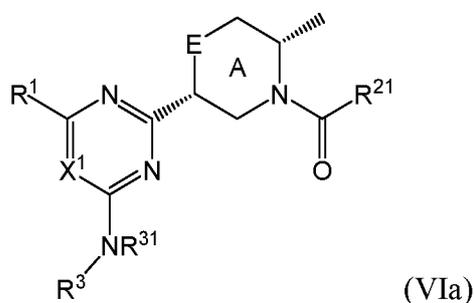
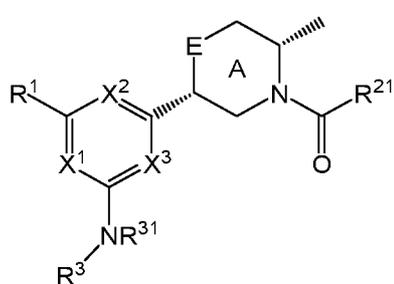
A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропил, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

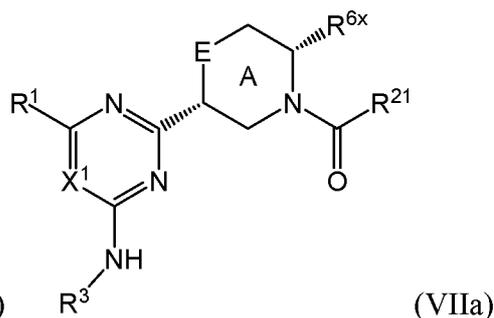
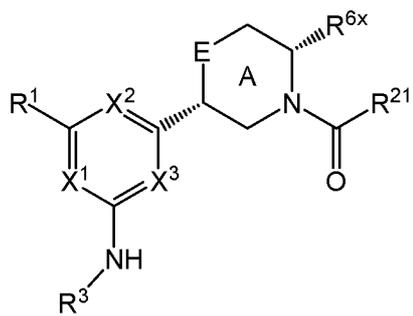
Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение, выбранное из соединения

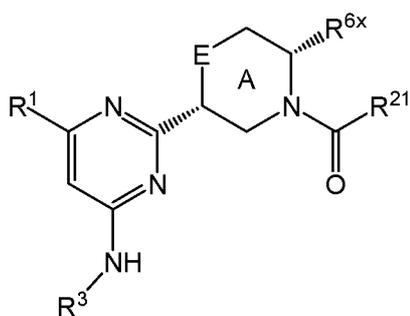
формулы (VI), (VIa) и (IVb). Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VI). Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы (VIa). Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления указанное соединение формулы (V) представляет собой соединение формулы и (VIb).

Таким образом, согласно другому аспекту и варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI), предпочтительно формулы (VIa) и, более предпочтительно, формулы (VIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания.

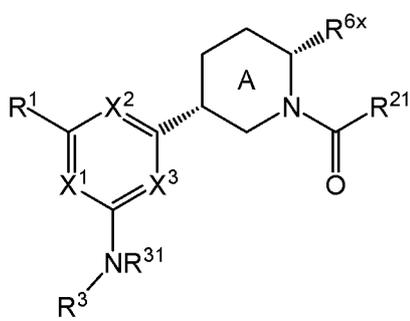


Согласно еще одному аспекту и варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VII), предпочтительно формулы (VIIa) и еще более предпочтительно формулы (VIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания

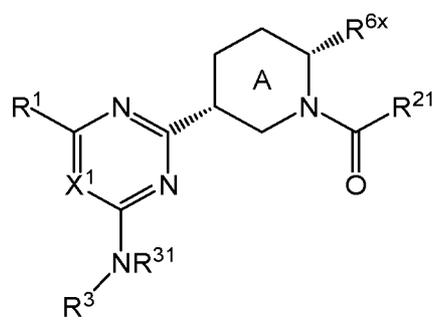




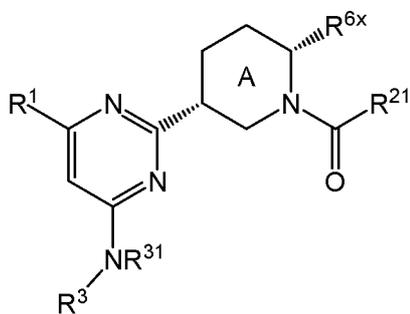
(VIIb); и согласно другому аспекту и варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VIII), предпочтительно формулы (VIIIa) и еще более предпочтительно формулы (VIIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



(VIII)

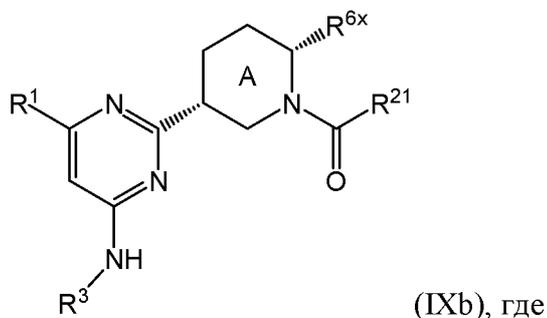
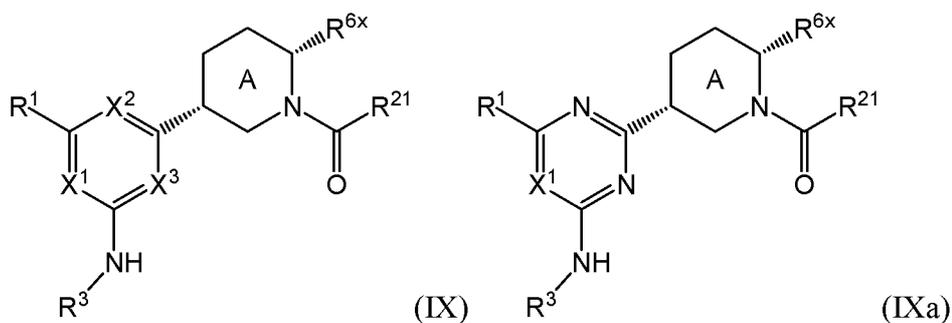


(VIIIa)



(VIIIb); и согласно еще одному аспекту и варианту

осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IX), предпочтительно формулы (IXa) и еще более предпочтительно формулы (IXb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного карбоциклила).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического

гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранных из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$

алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N , и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N , и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов

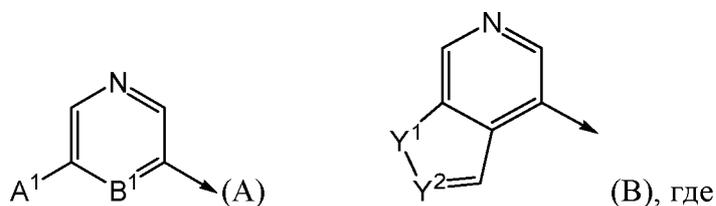
азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо

необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂алкилен)-N(R^{oo})₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбраны из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

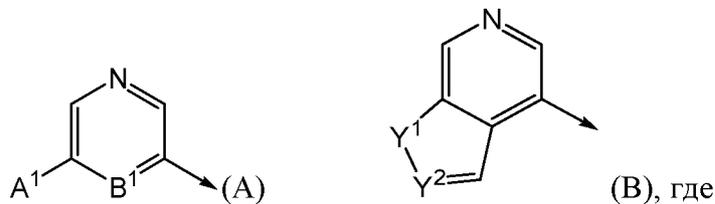
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, или R¹ выбран из формулы (A) и (B)



Y¹ представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y² представляет собой N или CH, и где B¹ представляет собой N или CH, и A¹ выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 4-6 моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя,

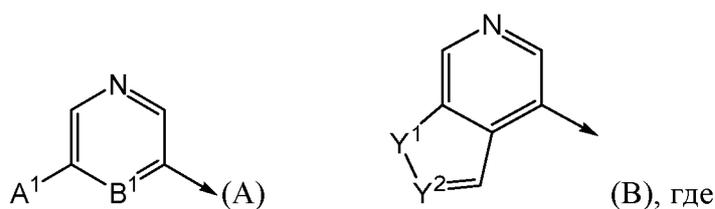
предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиразолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиразолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



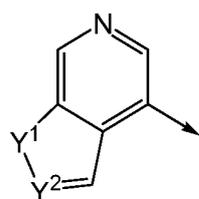
Y^1 представляет собой NH , $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH , и где B^1 представляет собой N или CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$, и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкил), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



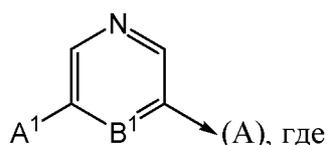
Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O, и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкил), -O-(C₁₋₂ галогеналкил), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

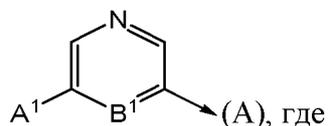
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный

моноциклический гетероцикл лил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

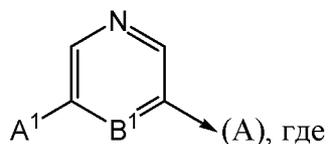
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



Таким образом,

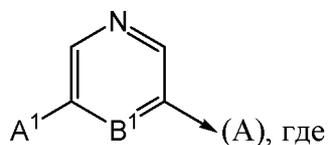
согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$ алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно – Cl, -F и –OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH, и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} -алкилена)-(необязательно

замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C₁₋₆-алкилена)- (необязательно замещенного карбоциклила). Предпочтительно R³ представляет собой - (необязательно замещенный карбоциклил). Более предпочтительно R³ представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, -(C₁₋₆ алкил, который необязательно замещен одним или несколькими F) и -O-(C₁₋₆ алкил, который необязательно замещен одной или более F). Кроме того, предпочтительными являются соединения, в которых R³ представляет собой пиридинил, который может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил. В других предпочтительных соединениях R³ представляет собой хиназолин или циннолин, каждый из которых может иметь те же заместители, что и необязательно замещенный гетероциклил.

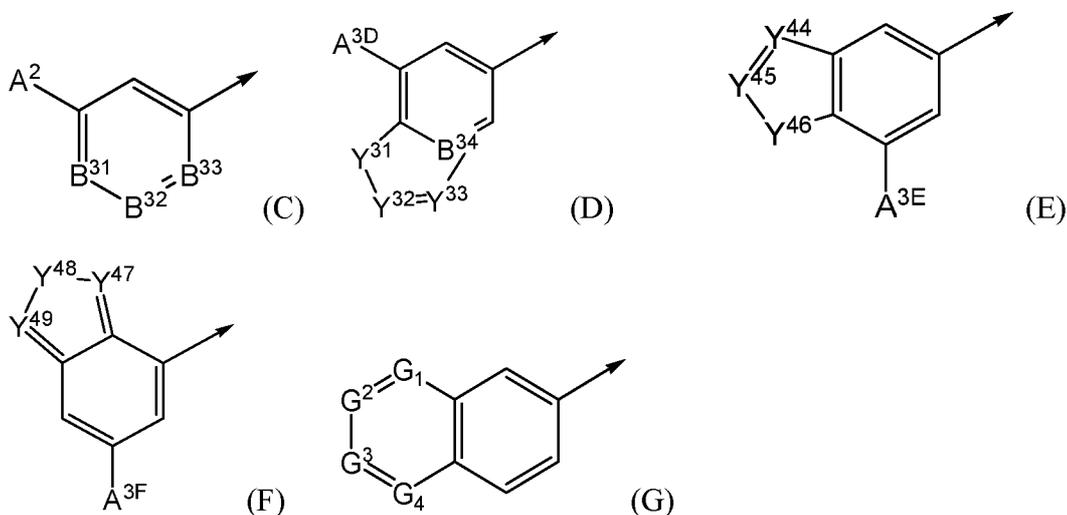
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-C₁₋₆ алкила и -O-C₁₋₆ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-C₁₋₂ алкила и -O-C₁₋₃ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -C₁₋₂ алкила, C₁ галогеналкила, -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³

представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или более, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, еще более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-(C₁₋₆ алкила), -O-(C₁₋₆ галогеналкила), -OH, -CN, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R**)C(O)R*, -N(R**)C(O)OR*, -N(R**)C(O)NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, -C₁₋₂алкилен-OH, -C₁₋₂алкилен-O(C₁₋₂алкил), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним

двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, например $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)



где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен-OR*, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила,

содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкил, $-O-(C_{1-4}$ -алкил), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} -галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ -алкил), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил);

A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)$ C_{1-2} алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно

замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

и где

Y^{41} представляет собой N, CH или $C(A^{41})$, где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{42} представляет собой N, CH или $C(A^{42})$, где A^{42} выбран из метила и этила; Y^{43} представляет собой N, CH или $C(A^{43})$, где A^{43} выбран из метила и этила;

A^{3D} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, $C(O)$, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, $C(O)$, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, $C(O)$, CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{44} , Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенил); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкил), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, C(O), CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, C(O), CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$, C(O), CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{47} , Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

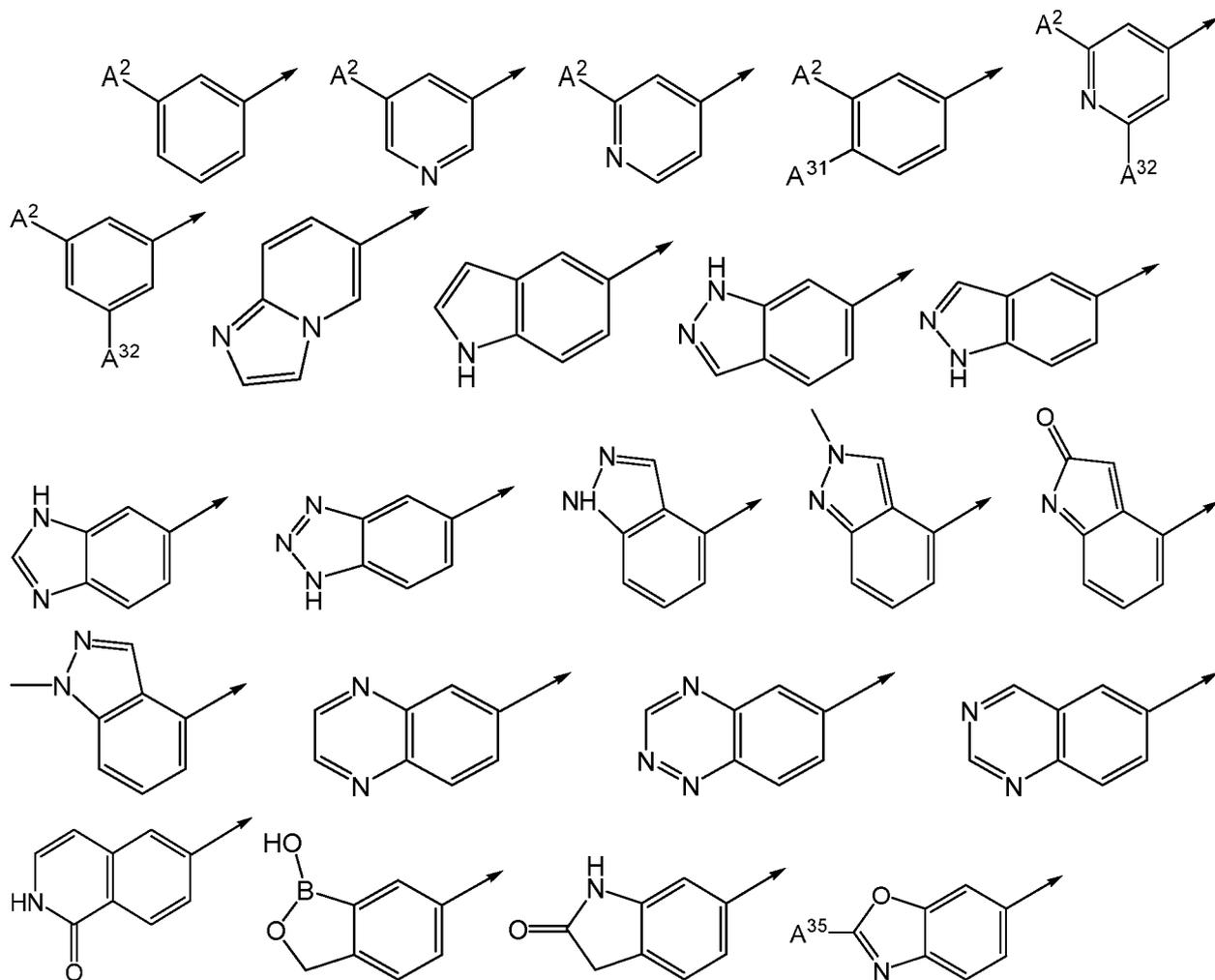
A^{3F} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенил); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

G^1 , G^2 , G^3 , G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или $N(C_{1-2}$ алкила); и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул:



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3–6-членного моноциклического карбоциклила и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галоалкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

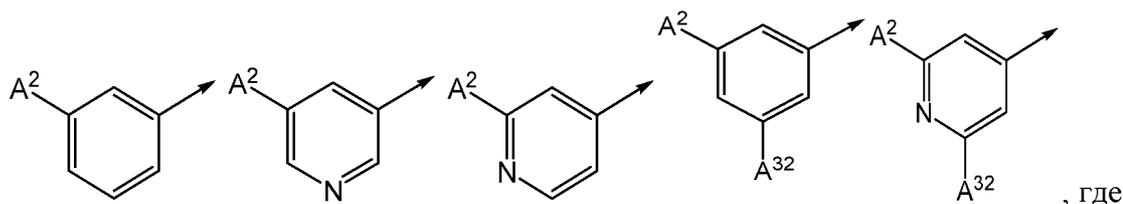
A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила), и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и где

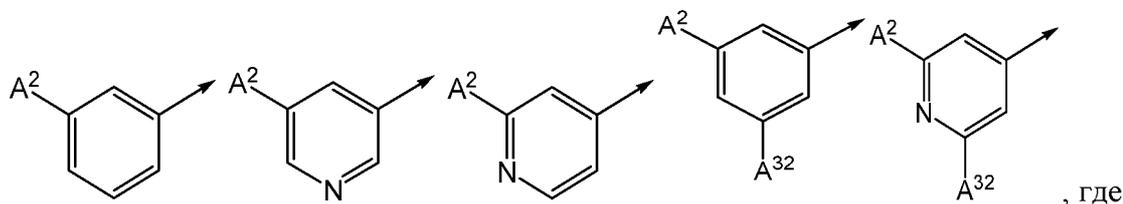
A^{35} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила; и
где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формулы



A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранный из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

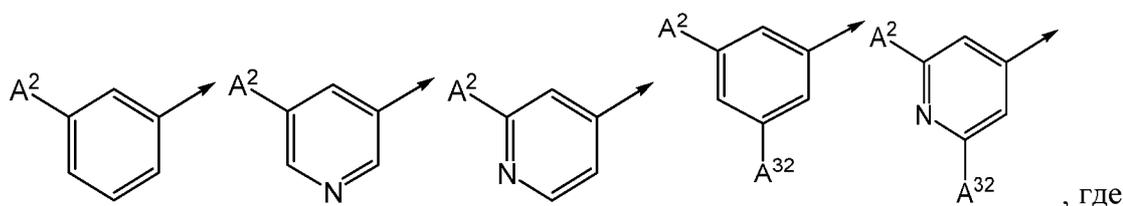
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-NHC(O)(C_{1-2} \text{ алкила})$, $-C(O)NH(C_{1-2} \text{ алкила})$, $-C(O)N(C_{1-2} \text{ алкила})_2$, $-NHC(O)(\text{фенила})$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3} \text{ алкила})$, $-O-(C_{1-3} \text{ галогеналкила})$, $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH.

E выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^x_2-$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный E выбран из $-CH_2-$, $-NH-$, $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-NH-$, $-NH-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. Предпочтительно E выбран из CH_2- , $-O-$, $-CH_2-O-$, $-O-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-$. Более предпочтительно E выбран из CH_2- , $-O-$, $-CH_2-O-$ и $-CH_2-CH_2-$. Согласно наиболее распространенному варианту осуществления, E представляет собой CH_2 .

R^{6x} представляет собой галоген, $-OH$, $=O$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где

указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, –ОН, =О, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя ОН;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из –галогена, –ОН, =О, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или несколькими ОН. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из -галогена, -ОН, =О, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя ОН. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя ОН. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{1-3} -алкила, замещенного одним или двумя ОН. Н. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-2} галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} алкила и C_1 галогеналкила.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CF_3 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления, R^{6x} представляет собой метил.

Следует учесть, что кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} ; количество групп R^x в кольце А равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо А может быть замещено одной или несколькими группами R^x , и одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x , где любые две группы R^x ,

предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанная группа R^x представляет собой $-F$, и где предпочтительно указанная группа R^x , представляющая собой $-F$, находится в положении 3 кольца A , причем указанное положение связывает указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH , C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} -циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH , и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими

R^{22} , где R^{22} выбран из -Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -NH- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -N(C_{1-3} алкила, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})₂, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-4} галогеналкила, -(C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -O-(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного карбоциклила), -O-(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила) и -(необязательно замещенного гетероциклил), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и -OH.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O- C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -NH- C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -N(C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})₂, =O, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, -(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), -(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), -O-(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), -O-(C_{1-2} алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или

несколькими R^{xa} , моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

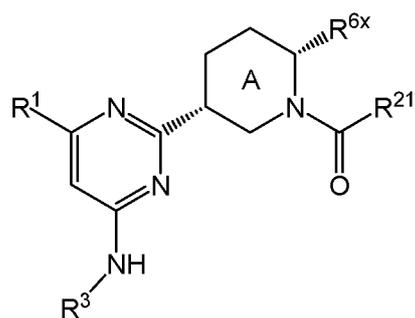
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ -алкилен)- или $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)-, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилена)- или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)-, и где моноциклический карбоцикл выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероцикл выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидина, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, $-NH-C_{1-2}$ алкила, $-N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ -алкилена)- или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)-, и где моноциклический карбоцикл выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероцикл выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидина, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-F$ и $-OH$.

В еще одном наиболее предпочтительном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IXb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата,

энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



(IXb), где

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или два, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-(C₁₋₆ алкила), -O-(C₁₋₆ галогеналкила), -OH, -(C₁₋₂ алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -(C₁₋₂алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^{oo})₂, -O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^{oo})₂, -CN, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, включающего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществлены указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)$ $-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из m O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)-

OR*, -O-(C₁₋₂-алкилен)-N(R^o)₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила обязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо обязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂алкилен)-N(R^o)₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый

моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила обязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо обязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила обязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо обязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо

выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

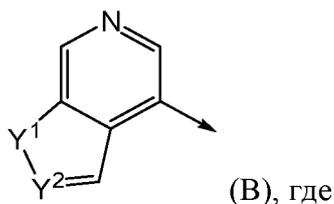
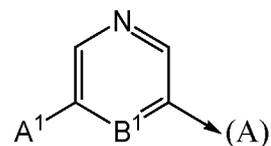
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил,

азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместители независимо выбраны из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилена) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями,

выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)

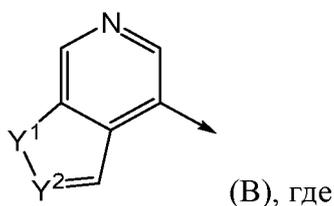
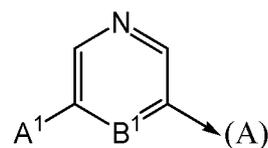


Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6 моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и

где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

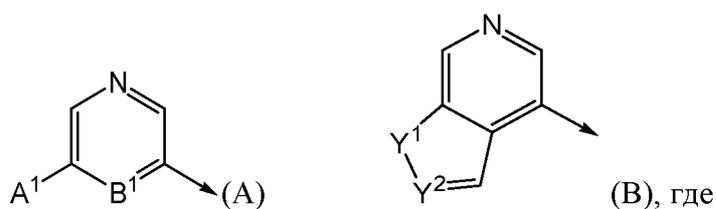
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиазолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиазолил независимо необязательно замещены

метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



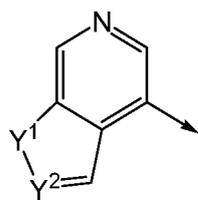
Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



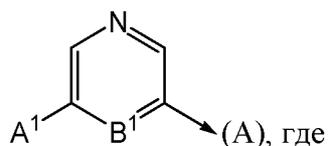
Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (B)



(B), где Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

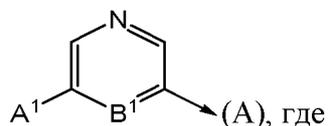
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, =O и 4-6-членный моноциклический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный

моноциклический гетероцикл лил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

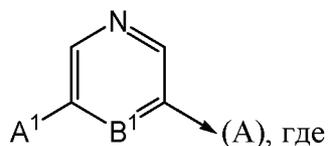
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом,

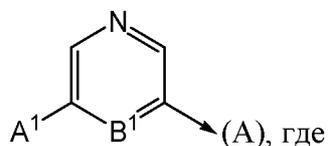
согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$ алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно – Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH, и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из -Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

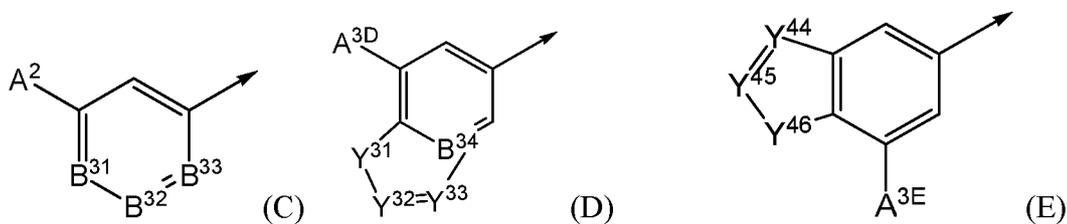
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен

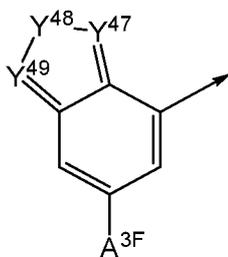
одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-C_{1-6}$ алкила и $-O-C_{1-6}$ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-C_{1-2}$ алкила и $-O-C_{1-3}$ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, $C1$ галогеналкила, $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из $-F$, $-Cl$, $-CH_3$ и $-OCH_3$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой фенил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 3-пиридил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^3 представляет собой 4-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного

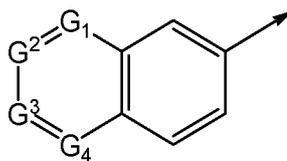
бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или более, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^{**})-C(O)R^*$, $-N(R^{**})-C(O)-OR^*$, $-N(R^{**})-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$ -алкилен- OH , $-C_{1-2}$ -алкилен- $O(C_{1-2}$ -алкил), фенила, и где каждый R^{**} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, например $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)





(F)



(G)

где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила)

алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃ галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и фенила;

B³³ представляет собой N, CH или C(A33), где A33 выбран из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила);

A² выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A² выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A² выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов,

выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

и где

Y^{41} представляет собой N, CH или $C(A^{41})$, где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{42} представляет собой N, CH или $C(A^{42})$, где A^{42} выбран из метила и этила; Y^{43} представляет собой N, CH или $C(A^{43})$, где A^{43} выбран из метила и этила;

A^{3D} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, $C(O)$, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, $C(O)$, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, $C(O)$, CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{44} , Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и при этом

A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, $C(O)$, CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, $C(O)$, CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$, $C(O)$, CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{47} , Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

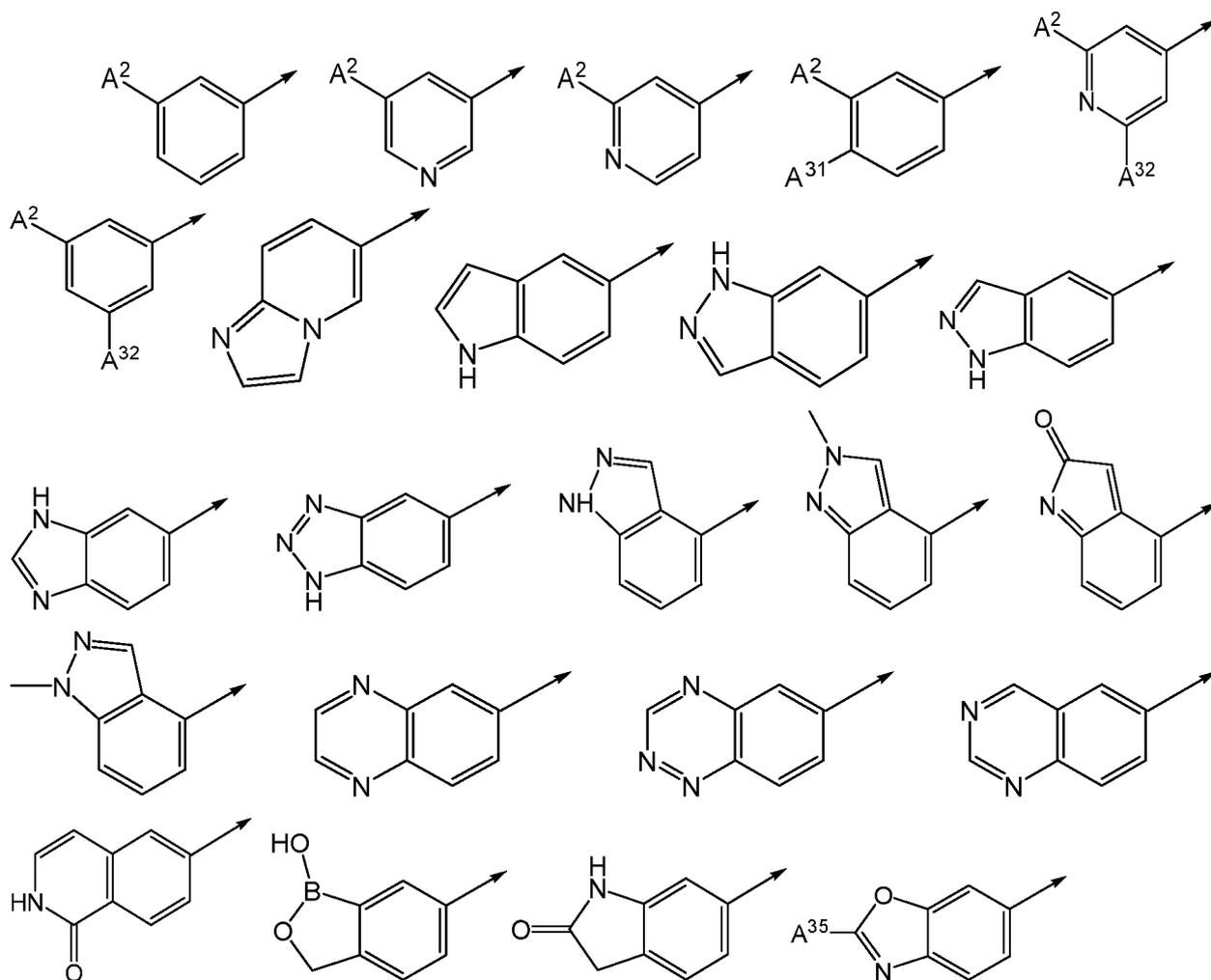
A^{3F} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

G^1, G^2, G^3, G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или N(C₁₋₂ алкила); и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из следующих формул:



где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила)₂, $-NHC(O)$ (фенила) и 3–6-членного моноциклического карбоциклила и 3–6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галоалкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен-OR*, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический

гетероцикллил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A² независимо выбран для каждой формулы из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикллил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A² независимо выбран для каждой формулы из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенил) и 4-6- членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикллил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и фенила;

A³¹ независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила);

A³² независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикллил и гетероцикллил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃ алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикллил независимо

необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-;

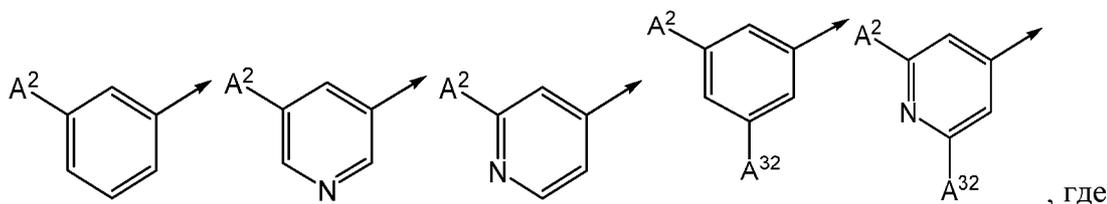
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A³² независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A³² независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃-галогеналкила), -OH, =O, -C₁₋₃-алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и фенила; и где

A³⁵ независимо выбран для каждой формулы из -C₁₋₂ алкила; и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

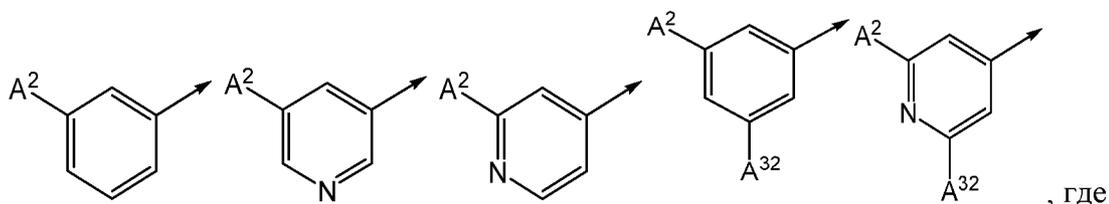
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из формул



A² и A³² независимо выбраны для каждой формулы из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или

несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

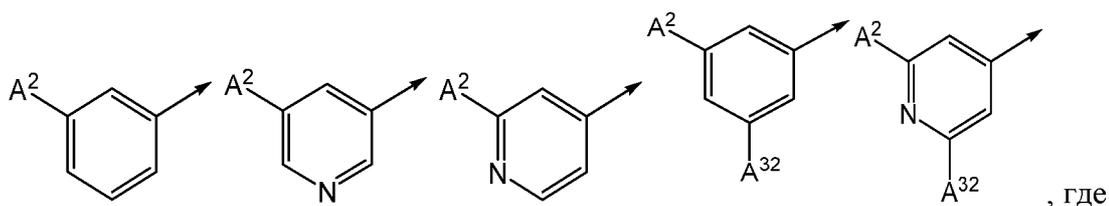
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , S и N , причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N , причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$

галогеналкила), $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

R^{6x} выбран из -галогена, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или несколькими OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из -галогена, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила и C_{1-3} алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{1-3} -алкила, замещенного одним или двумя OH . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-3} алкила и C_{1-2} галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} выбран из C_{1-2} алкила и $\text{C}1$ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CHF_2 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой CF_3 . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R^{6x} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления, R^{6x} представляет собой метил.

Следует учесть, что кольцо А может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} ; количество групп R^x в кольце А равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо А может быть замещено одной или несколькими группами R^x , и одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления, указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце А необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце А необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце А, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца А.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо А дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x , где любые две группы R^x ,

предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанная группа R^x представляет собой $-F$, и где предпочтительно указанная группа R^x , представляющая собой $-F$, находится в положении 3 кольца A , причем указанное положение связывает указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x .

Согласно предпочтительному варианту осуществления, указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH , C_{1-6} -алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} -циклоалкила, необязательно замещенного с одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH , и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими

R^{22} , где R^{22} выбран из -Cl, -F и -OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

Согласно предпочтительному варианту осуществления, каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -NH- C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -N(C_{1-3} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})₂, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-4} галогеналкила, -(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный карбоциклил), -(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный гетероциклил), -O-(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный карбоциклил), -O-(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероциклил), -(необязательно замещенного карбоциклил) и -(необязательно замещенного гетероциклил), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно -Cl, -F и -OH.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из -галогена, -OH, -O- C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -NH- C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , -N(C_{1-2} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})₂, =O, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, -(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(моноциклический карбоциклил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa}), -(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), -O-(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), -O-(C_{1-2} алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или

несколькими R^{xa} , моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

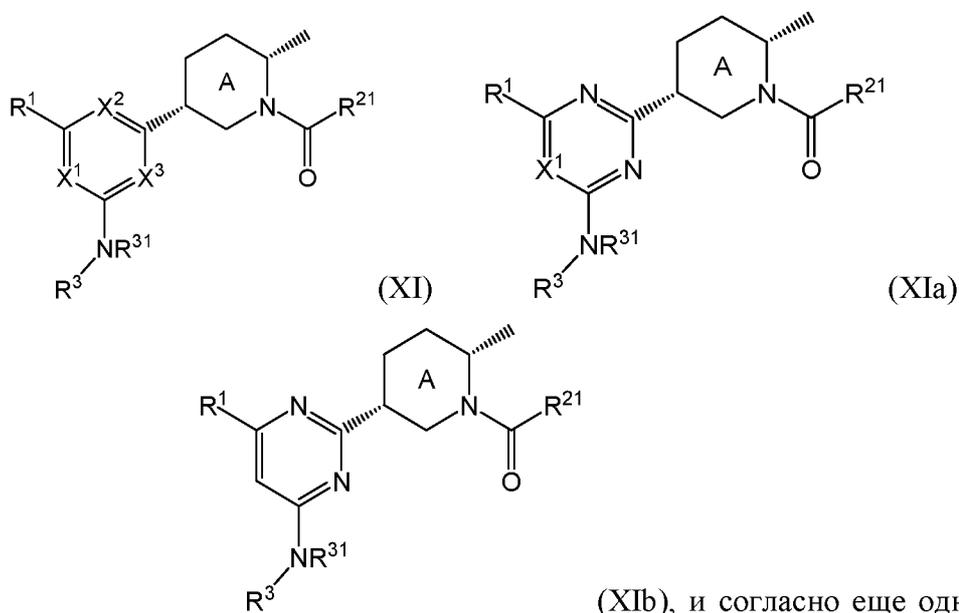
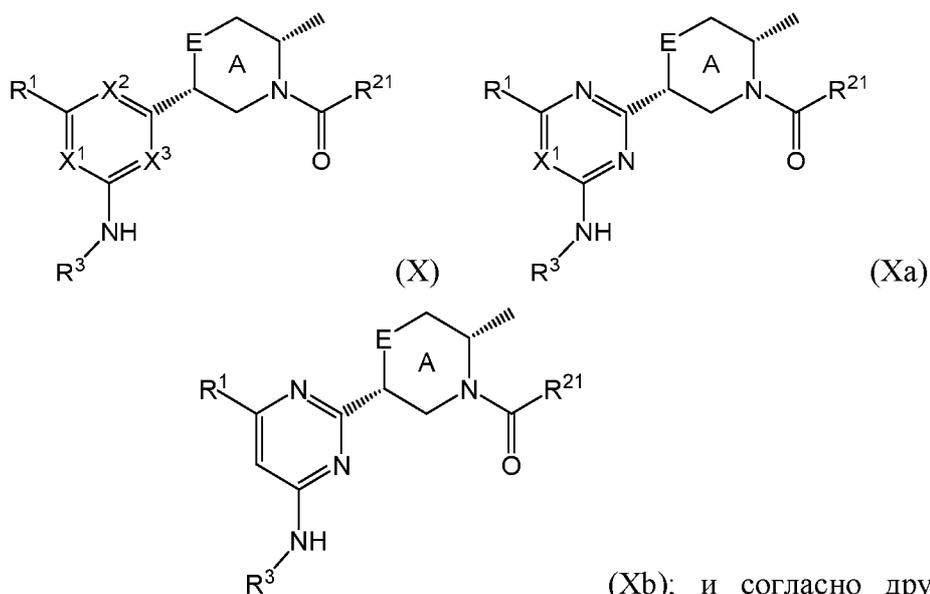
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклический гетероциклил необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ -алкилен)- или $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)-, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилена)- или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)-, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

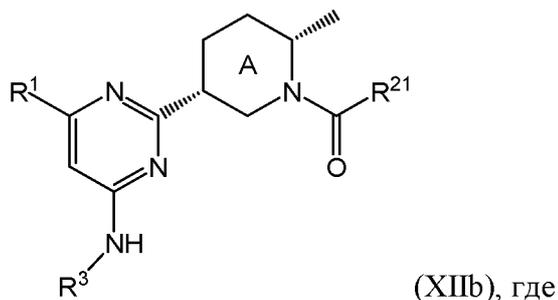
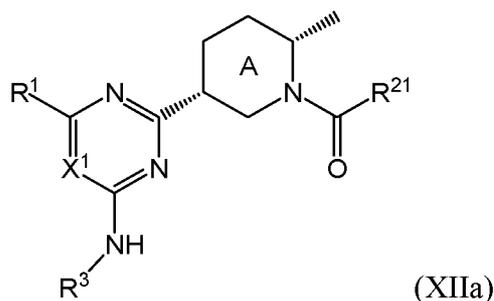
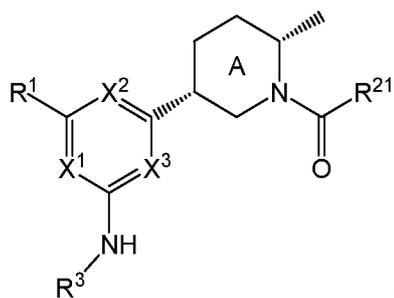
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, $-NH-C_{1-2}$ алкила, $-N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ -алкилен)- или $-O-(C_{1-2}$ алкилен)-, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-F$ и $-OH$.

Согласно другому аспекту и варианту осуществления, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (X), предпочтительно формулы (Xa) и еще более предпочтительно формулы (Xb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой

соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



R^1 выбран из -(необязательно замещенного гетероцикла) и -(необязательно замещенного карбоцикла).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкил), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкил), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, и где каждый R° независимо

выбран из H, C₁₋₄ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, -O-(C₁₋₄ алкила), -O-(C₁₋₄ галогеналкила), -OH, -(C₁₋₂ алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₄алкилен)-OR*, -(C₁₋₂алкилен)-O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^{oo})₂, -O-(C₁₋₄алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*) -C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из m O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, -O-(C₁₋₃ алкила), -O-(C₁₋₃ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из

O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂-алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂-алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен один или несколько, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимый необязательно замещены одним

или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N , и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N , и 8-10-членного бициклического

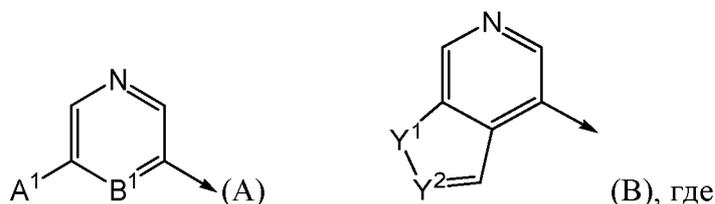
гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членно моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкил, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина

и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл не обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

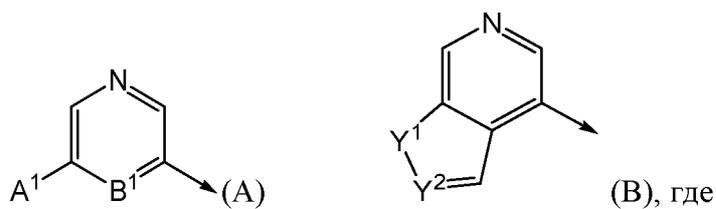
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил не обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6 моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый

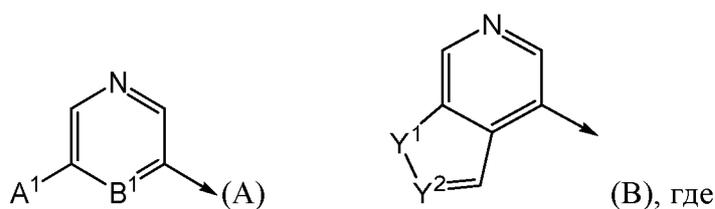
моноциклический гетероциклil необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклil, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиазолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиазолил независимо необязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



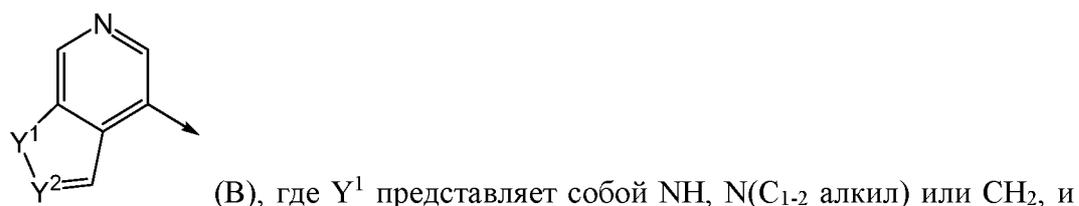
Y^1 представляет собой NH , $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH , и где B^1 представляет собой N или CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероциклil необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкил), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкил), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклil, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из формулы (A) и (B)



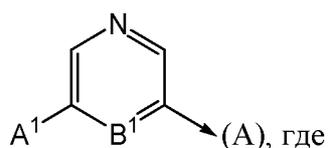
Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкил), -O-(C₁₋₂ галогеналкил), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (B)



Y^2 представляет собой N или CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

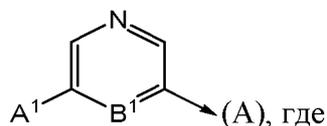
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный

моноциклический гетероцикл лил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , причем указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл лил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл лил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

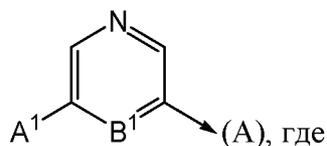
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом,

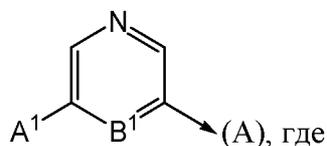
согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$ алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N, и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 2-пиразинил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно – Cl, -F и –OH. Согласно еще одному конкретному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH, и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из -Cl, -F и –OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех

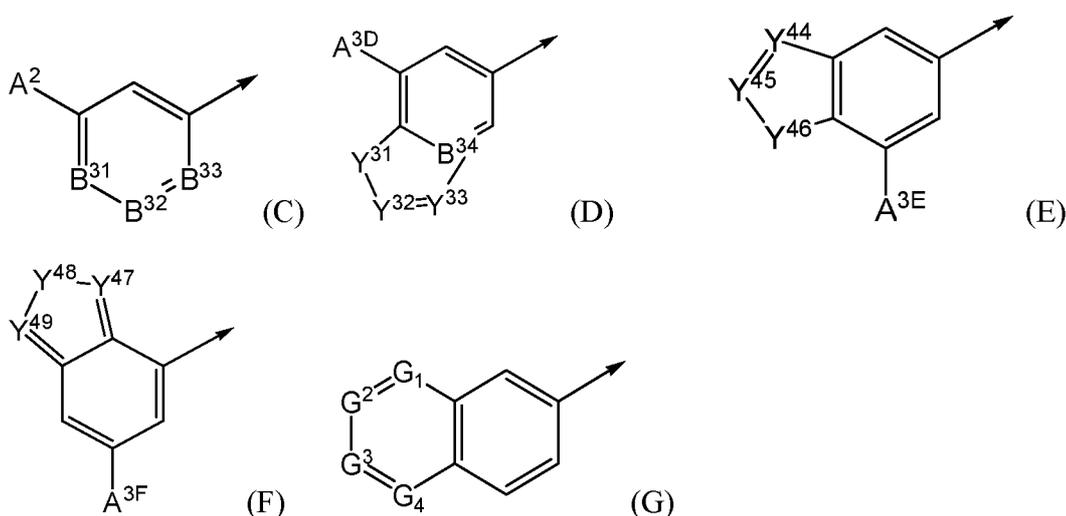
атомов кислорода между атомами углерода, и С₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из галогена, предпочтительно – Cl, -F и –ОН. Согласно еще одному конкретному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из водорода, С₁₋₂ алкила, С₁₋₂ галогеналкила, С₁₋₂ алкила, необязательно замещенного одним или двумя ОН, и С₃₋₄ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из -Cl, -F и –ОН.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -С₁₋₆ алкила, С₁₋₆ галогеналкила, -О-С₁₋₆ алкила и -О-С₁₋₆ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, -С₁₋₃ алкила, С₁₋₂ галогеналкила, -О-С₁₋₂ алкила и -О-С₁₋₃ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из -F, -Cl, -С₁₋₂ алкила, С₁ галогеналкила, -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному конкретному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -СН₃ и -ОСН₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил или 4-

пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или более, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-(C₁₋₆ алкила), -O-(C₁₋₆ галогеналкила), -OH, -CN, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R**)C(O)R*, -N(R**)C(O)OR*, -N(R**)C(O)NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)NR*R*, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, -C₁₋₄ алкила, C₁₋₄-галогеналкил, -O-(C₁₋₄-алкил), -O-(C₁₋₄-галогеналкил), -OH, =O, -C₁₋₃алкилен-OR*, -C(O)R* и -C(O)HR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила, циклопропила, циклобутил, оксетанила, -C₁₋₂алкилен-ОН, -C₁₋₂алкилен-O(C₁₋₂алкил), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила, C₁₋₄ галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, например -CH₂-CH₂- и -CH₂-CH₂-CH₂-, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)



где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкил), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$

алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} -галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ -алкил), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкил), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-$

$C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному конкретному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

и где

Y^{41} представляет собой N, CH или $C(A^{41})$, где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{42} представляет собой N, CH или $C(A^{42})$, где A^{42} выбран из метила и этила; Y^{43} представляет собой N, CH или $C(A^{43})$, где A^{43} выбран из метила и этила;

A^{3D} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенил); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, $C(O)$, CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, $C(O)$, CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, $C(O)$, CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{44} , Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенил); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, $C(O)$, CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, $C(O)$, CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$,

C(O), CH или C(A⁴⁹), где A⁴⁹ независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y⁴⁷, Y⁴⁸ и Y⁴⁹ представляет собой NH, N(CH₃) или N(C₂H₅);

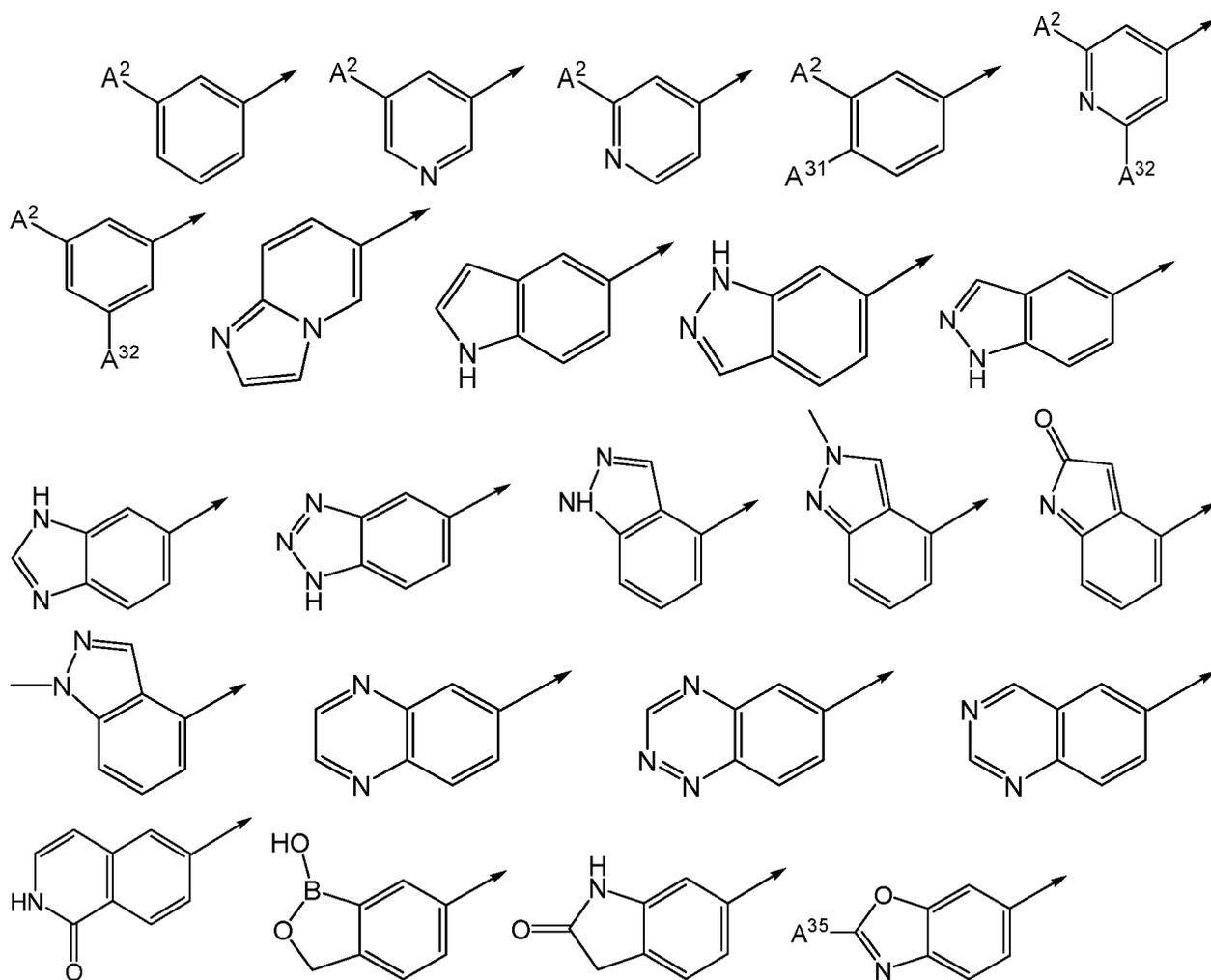
A^{3F} выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂ алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂ алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила); Согласно еще одному конкретному варианту осуществления, A^{3E} выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH;

и где

G¹, G², G³, G⁴ независимо выбраны из N, CH, C(O), NH или N(C₁₋₂ алкила); и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из следующих формул



где

A² независимо выбран для каждой формулы из водорода, -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -F, -Cl, -O(C₁₋₂алкила), =O, -OH, -NHC(O)(C₁₋₂алкила), -C(O)NH(C₁₋₂алкила), -C(O)N(C₁₋₂алкила)₂, -NHC(O)(фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4

гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галоалкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоцикла и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных

из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

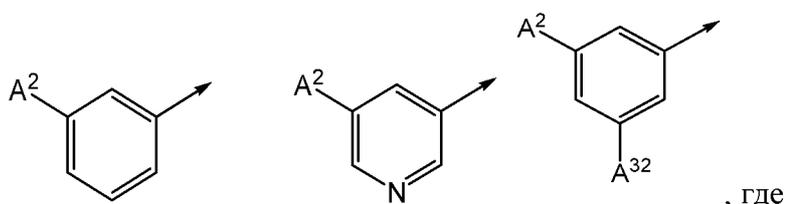
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкил), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила; и

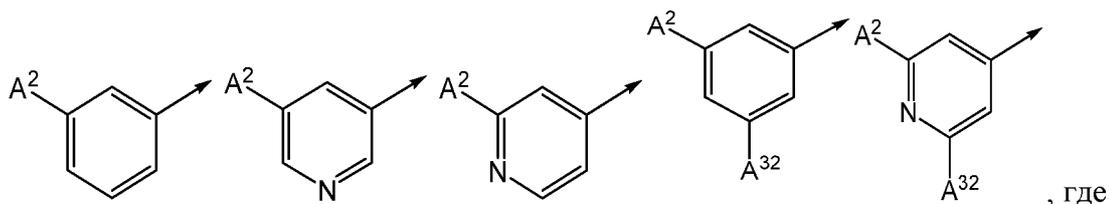
где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



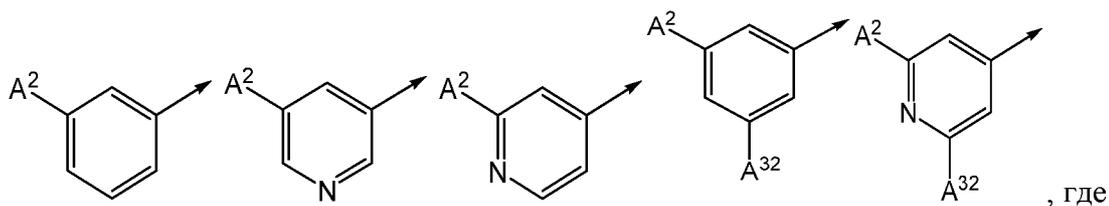
A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранный из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

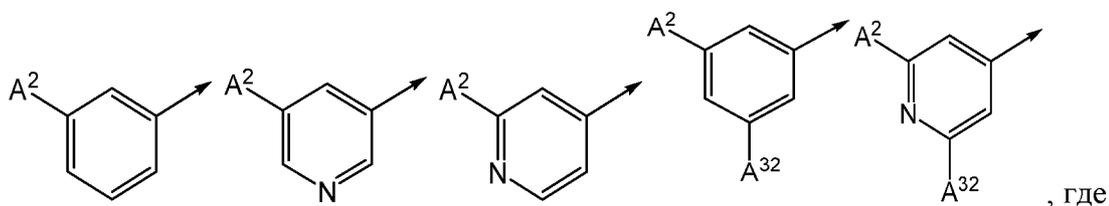
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N, где еще более предпочтительно, по меньшей мере, один из указанных X^2 и X^3 представляет собой N; и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и где еще более предпочтительно X^2 и X^3 оба представляют собой N, и X^1 представляет собой CH.

E выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^x_2-$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный E

выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$. Предпочтительно E выбран из CH_2- , $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Более предпочтительно E выбран из CH_2- , $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления, E представляет собой CH_2 .

Следует учесть, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} ; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x , и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A.

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно

связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанная группа R^x представляет собой $-F$, и где предпочтительно указанная группа R^x , представляющая собой $-F$, находится в положении 3 кольца A , причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления, указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH , C_{1-6} -алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} -циклоалкила, необязательно замещенного с одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH , и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

Согласно предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-галогена$, $-OH$, $-O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-3}$ алкил, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-4} галогеналкила, $-(C_{1-2}$

алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный карбоцикл), $-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный гетероцикл), $-O-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенный карбоцикл), $-O-(C_{1-2}$ алкилен, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xa})-(необязательно замещенного гетероцикл), $-($ необязательно замещенного карбоцикл) и $-($ необязательно замещенного гетероцикл), где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

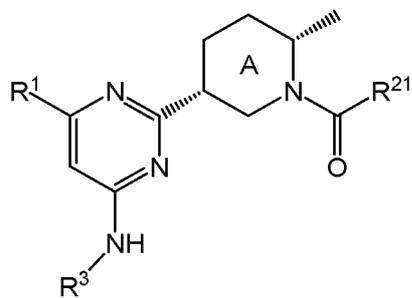
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-O-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-O-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенный одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ -алкилен)- или $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)-, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –ОН, –О– C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , –NH– C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , –N(C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})₂, =O, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где –W– отсутствует, –(C_{1-2} алкилена)– или –O–(C_{1-2} алкилена)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –Cl, –F и –ОН.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из –галогена, –ОН, –О– C_{1-2} алкила, –NH– C_{1-2} алкила, –N(C_{1-2} алкил)₂, =O, C_{1-3} алкила, C_{1-2} галогеналкила, –W–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), –W–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), и где –W– отсутствует, –(C_{1-2} -алкилена)– или –O–(C_{1-2} алкилена)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пирозина и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из –F и –ОН.

В еще одном наиболее предпочтительном аспекте и варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (XIIb), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из

O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, включающего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями независимо выбраны из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- OR^* , $-(C_{1-2}$ алкилен)- $O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $-O-(C_{1-4}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$

и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из m O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько, предпочтительно от 1 до 5, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-F$, $-Cl$, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R° независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из

C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего один или несколько, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атом углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из -F, -Cl, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, -OH, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)-OR*, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещены одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), -OH, =O, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, -

CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R* и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH, =O, -C(O)R* и -C(O)NR*R*; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, независимо выбранных из S и N, и 8-10-членного бициклического гетероарила, содержащего от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов азота, где один или два, предпочтительно один, атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^{oo})₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкила), -O-(C₁₋₂ галогеналкила), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^{oo} независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из

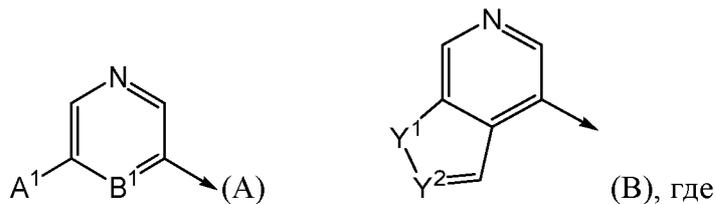
C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил, где фенил, тиофенил, пирролил, пиразолил, азаиндолил, азаиндазолил, пиразинил, пиридил или пиримидинил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ галогеналкила), $-OH$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклил, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина

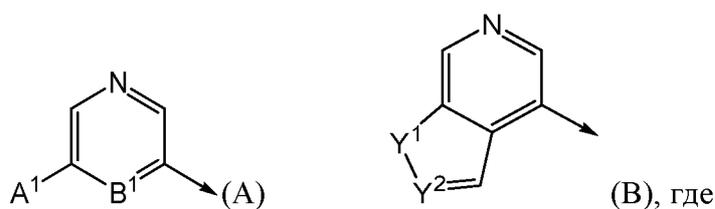
и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из 5-членного моноциклического гетероарила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из S и N, где указанный 5-членный моноциклический гетероарил обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



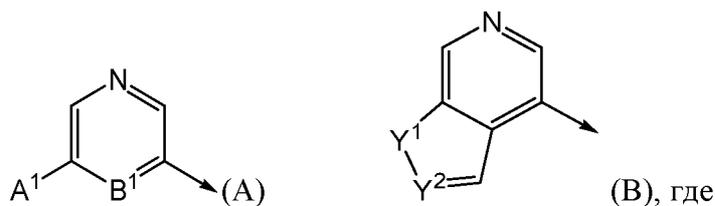
Y^1 представляет собой NH, N(C_{1-2} алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$ и 4-6 моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероцикл обязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, независимо выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 выбран из тиофенила, пирролила и пиазолила, предпочтительно тиофенила и пирролила, где указанные тиофенил, пирролил и пиазолил независимо обязательно замещены метилом или этилом, или R^1 выбран из формулы (A) и (B)



Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкил), -O-(C₁₋₂ галогеналкил), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C₁₋₃ алкилена, C₁₋₃ алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, -CH₂-O-CH₂- и -CH₂-NH-CH₂-; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

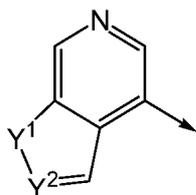
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ выбран из формулы (A) и (B)



Y^1 представляет собой NH, N(C₁₋₂ алкил) или CH₂, и Y^2 представляет собой N или CH, и где B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, -C₁₋₂ алкила, -CHF₂, -CF₃, -O-(C₁₋₂ алкила), -OCHF₂, -OCHF₃, -OH, -O-(C₁₋₂ алкилен)-OR*, -O-(C₁₋₂ алкилен)-N(R^o)₂, =O и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из -C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, -O-(C₁₋₂ алкил), -O-(C₁₋₂ галогеналкил), -OH и =O; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, и где каждый R^o независимо выбран из H, C₁₋₂ алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл,

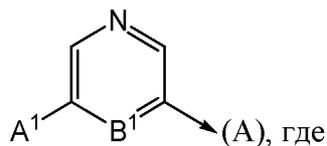
предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (B)



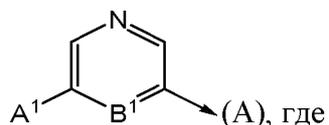
(B), где Y^1 представляет собой NH, $N(C_{1-2}$ алкил) или CH_2 , и Y^2 представляет собой N или CH, где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N или CH, и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N, где указанный моноциклический гетероциклil необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- OR^* , $-O-(C_{1-2}$ -алкилен)- $N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H, C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероциклil, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



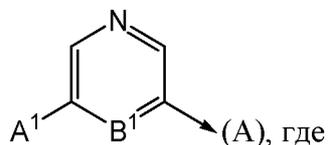
B^1 представляет собой CH , и A^1 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-O-(C_{1-2}$ алкила), $-OCHF_2$, $-OCHF_3$, $-OH$, $=O$ и 4–6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего 1 или 2 гетероатома, выбранных из O и N , где указанный моноциклический гетероцикл необязательно замещен одним или двумя, предпочтительно одним, заместителями, выбранными из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-O-(C_{1-2}$ -алкила), $-O-(C_{1-2}$ -галогеналкила), $-OH$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен) $-OR^*$, $-O-(C_{1-2}$ -алкилен) $-N(R^{\circ\circ})_2$ и $=O$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, и где каждый $R^{\circ\circ}$ независимо выбран из H , C_{1-2} алкила, или вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют шестичленный моноциклический гетероцикл, предпочтительно выбранный из морфолина, пиперидина и пиперазина; и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



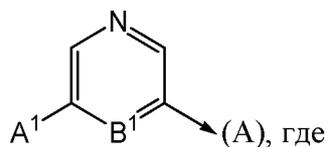
B^1 представляет собой CH , и A^1 представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 представляет собой 3-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B^1 представляет собой N , и A^1 выбран из водорода и $-C_{1-2}$ алкила; и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^1 соответствует формуле (A)



B¹ представляет собой N, и A¹ представляет собой водород, и где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I). Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R¹ представляет собой 2-пиразинил.

R²¹ выбран из водорода, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH, C₁₋₆ алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из галогена, предпочтительно – Cl, –F и –OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из водорода, C₁₋₂ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, C₁₋₂ алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH, и C₃₋₄ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R²², где R²² выбран из –Cl, –F и –OH. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из C₁₋₂-алкила, C₁₋₂-галогеналкила и C₃₋₄-циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ выбран из C₁₋₂ алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ представляет собой этил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R²¹ представляет собой метил.

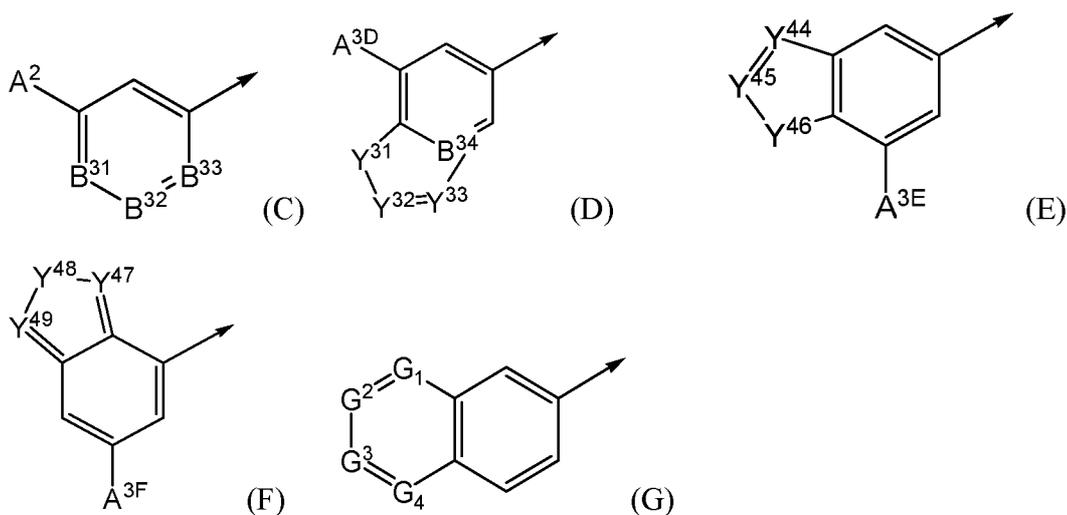
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, –O–C₁₋₆ алкила и –O–C₁₋₆ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из галогена, –C₁₋₃ алкила, C₁₋₂ галогеналкила, –O–C₁₋₂ алкила и –O–C₁₋₃ галогеналкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, выбранными из –F, –Cl, –C₁₋₂ алкила, C₁ галогеналкила, –OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен

одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя заместителями, выбранными из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, или 3-пиридил, или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил, 3-пиридил или 4-пиридил, каждый из которых необязательно замещен в мета-положении указанного фенила, 3-пиридила или 4-пиридила одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил или фенил, замещенный в мета-положении одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил или 3-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил или 4-пиридил, замещенный в мета-положении (положение 5) одним заместителем, выбранным из -F, -Cl, -CH₃ и -OCH₃. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой фенил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 3-пиридил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления R³ представляет собой 4-пиридил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R³ выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или более, обычно от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 4, кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического гетероарила или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены обычно и предпочтительно с образованием функциональной группы C=O, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими, обычно и предпочтительно от 1 до 5, более предпочтительно от 1 до 4 и еще более предпочтительно от 1 до 3, заместителями, выбранными из галогена, -C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -O-(C₁₋₆ алкила), -O-(C₁₋₆ галогеналкила), -OH, -CN, =O, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R**)C(O)R*, -N(R**)C(O)OR*, -

$N(R^{**})-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$ -алкилен- OH , $-C_{1-2}$ -алкилен- $O(C_{1-2}$ -алкил), фенила, и где каждый R^{**} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, такого как $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формулы (C), формулы (D), формулы (E), формулы (F) и формулы (G)



где

B^{31} представляет собой N, CH или $C(A^{31})$, где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), где A^{31} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими,

предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ -алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкил) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} -галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ -алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления B^{32} представляет собой N, CH или $C(A^{32})$, где A^{32} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклil независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} -галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ -алкил), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкил), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)HR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

B^{33} представляет собой N, CH или $C(A^{33})$, где A^{33} выбран из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклil и гетероциклil независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя,

заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F , $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , S и N , причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O , S и N , причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

и где

Y^{41} представляет собой N , CH или $C(A^{41})$, где A^{41} выбран из метила и этила; Y^{42} представляет собой N , CH или $C(A^{42})$, где A^{42} выбран из метила и этила; Y^{43} представляет собой N , CH или $C(A^{43})$, где A^{43} выбран из метила и этила;

A^{3D} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{44} представляет собой N, NH, $N(A^{44})$, C(O), CH или $C(A^{44})$, где A^{44} независимо выбран из метила и этила; Y^{45} представляет собой N, NH, $N(A^{45})$, C(O), CH или $C(A^{45})$, где A^{45} независимо выбран из метила и этила; Y^{46} представляет собой N, NH, $N(A^{46})$, C(O), CH или $C(A^{46})$, где A^{46} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{44} , Y^{45} и Y^{46} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$; и где

A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

и где

Y^{47} представляет собой N, NH, $N(A^{47})$, C(O), CH или $C(A^{47})$, где A^{47} независимо выбран из метила и этила; Y^{48} представляет собой N, NH, $N(A^{48})$, C(O), CH или $C(A^{48})$, где A^{48} независимо выбран из метила и этила; Y^{49} представляет собой N, NH, $N(A^{49})$, C(O), CH или $C(A^{49})$, где A^{49} независимо выбран из метила и этила; и где, по меньшей мере, один из указанных Y^{47} , Y^{48} и Y^{49} представляет собой NH, $N(CH_3)$ или $N(C_2H_5)$;

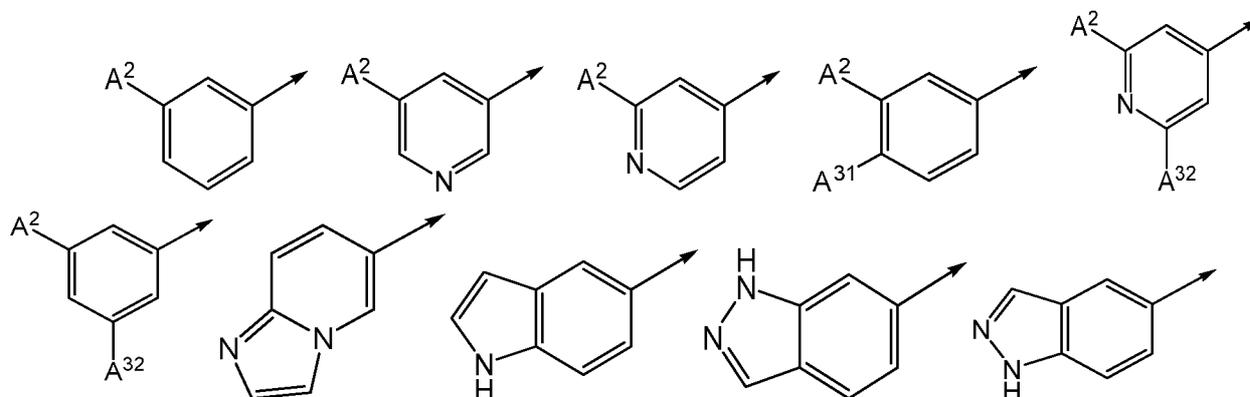
A^{3F} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила); Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{3E} выбран из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$;

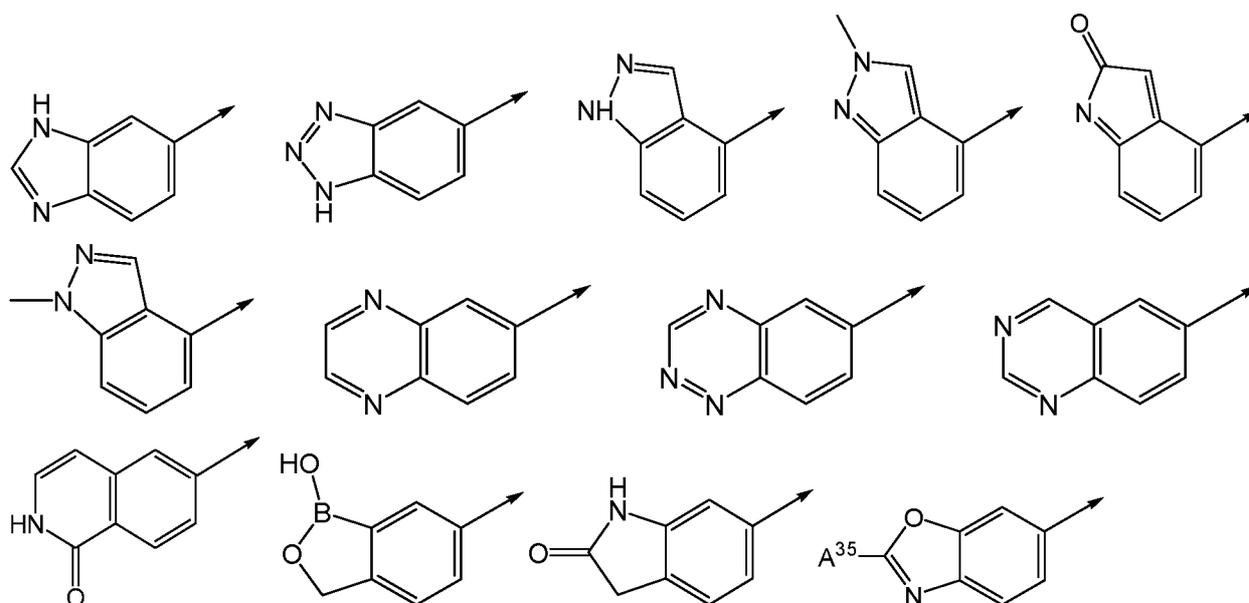
и где

G^1 , G^2 , G^3 , G^4 независимо выбран из N, CH, C(O), NH или $N(C_{1-2}$ алкила); и

где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из следующих формул





где

A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3–6-членного моноциклического карбоцикла и 3–6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоцикл и гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галоалкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3–6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^2 независимо выбран для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила;

A^{31} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила);

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, фенила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$;

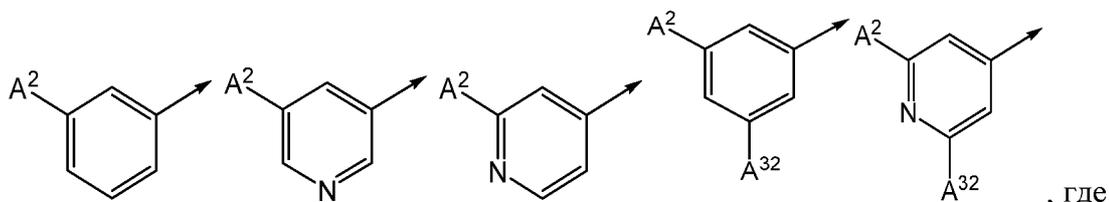
Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и фенила;

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и где

A^{35} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила; и

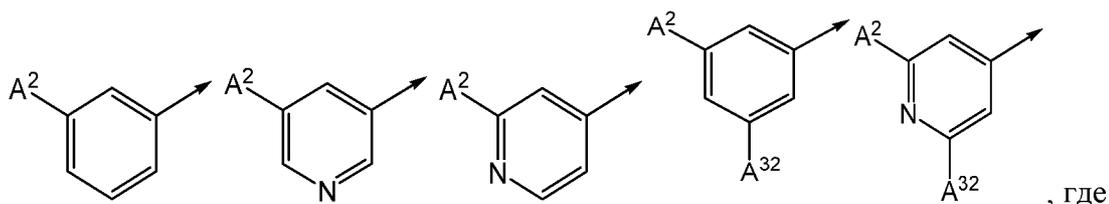
где стрелка обозначает связь в соединениях формулы (I).

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 и A^{32} независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероцикла, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранный из O, S и N, причем каждый моноциклический гетероцикл независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила; и

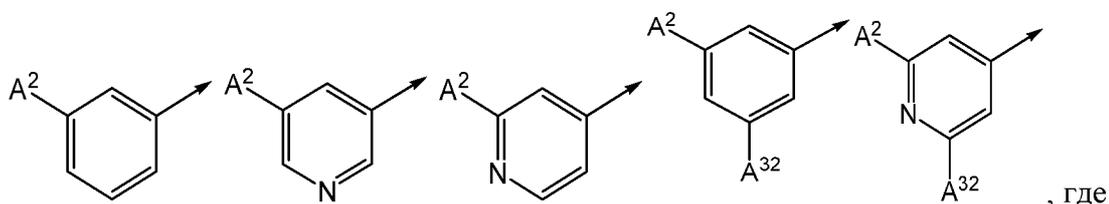
Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила); и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-Cl$, $-O(C_{1-2}$ алкила), $=O$, $-OH$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, при чем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими, предпочтительно одним или двумя, заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ -алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^3 выбран из формул



A^2 независимо выбраны для каждой формулы из водорода, $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$; и где

A^{32} независимо выбран для каждой формулы из $-C_{1-2}$ алкила, C_{1-2} галогеналкила, $-F$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)NH(C_{1-2}$ алкила), $-C(O)N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $-NHC(O)$ (фенила) и 4-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O и N, причем каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, $-O-(C_{1-3}$ алкила), $-O-(C_{1-3}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и фенила.

Следует учесть, что кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} ; количество групп R^x в кольце A равно 0, 1, 2, 3 или 4, предпочтительно 0, 1, 2 или 3, еще более предпочтительно 0, 1 или 2 или альтернативно предпочтительно 0 или 1. В случае, если кольцо A может быть замещено одной или несколькими группами R^x , и одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A, необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A.

Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2, 3 или 4 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1, 2 или 3 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 или 2 группами R^x , где любые две группы R^x , предпочтительно смежные группы R^x , в кольце A необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} . В случае, если одна из указанных групп R^x в кольце A необязательно связана с R^{21} , тогда указанная одна из указанных групп R^x в кольце A , необязательно связанная с R^{21} , является заместителем в положении 2 кольца A .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно замещено 1 группой R^x , где указанная группа R^x в кольце A не связана с R^{21} . Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанная группа R^x представляет собой $-F$, и где предпочтительно указанная группа R^x , представляющая собой $-F$, находится в положении 3 кольца A , причем указанное положение соединяет указанное кольцо A с системой колец X^1, X^2, X^3 .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанное кольцо A дополнительно не замещено. Таким образом, согласно предпочтительному варианту осуществления, указанное кольцо A дополнительно не замещено группой R^x .

Согласно предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими OH , C_{1-6} алкила, содержащего от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и C_{3-6} -циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из водорода, C_{1-2} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или двумя OH , и C_{3-4} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{22} , где R^{22} выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила и C_{3-4} -циклоалкила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} выбран из C_{1-2} алкила и циклопропила. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой этил. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой циклопропил. Согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанный R^{21} представляет собой метил.

Согласно предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-галогена$, $-OH$, $-O-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-3}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-4} галогеналкила, $-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$ - (необязательно замещенного карбоциклила), $-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$ - (необязательно замещенного гетероциклила), $-O-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$ - (необязательно замещенного карбоциклила), $-O-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$ - (необязательно замещенного гетероциклила), $-(необязательно замещенного карбоциклила)$ и $-(необязательно замещенного гетероциклила)$, где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$. Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-галогена$, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-(C_{1-2}$ алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})$ $-(моноциклического$

карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-O-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного с одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-O-(C_{1-2}$ -алкилена, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa})–(моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , где указанный R^{xa} независимо выбран из галогена, предпочтительно $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилена)– или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)–, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилена)– или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)–, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} -циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиазинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

Согласно еще одному предпочтительному варианту осуществления каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-C_{1-2}$ алкила, $-NH-C_{1-2}$ алкила, $-N(C_{1-2}$ алкила) $_2$, $=O$, C_{1-3} -алкила, C_{1-2} -галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила,

необязательно замещенного одним R^{xa}), и где $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}\text{-алкилен})-$ или $-O-$ (C_{1-2} алкилен) $-$, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из $-F$ и $-OH$.

Конкретными примерами и наиболее предпочтительными соединениями и вариантами осуществления настоящего изобретения являются любые соединения 00001 - 00130. Таким образом, согласно еще одному наиболее предпочтительному варианту осуществления указанное соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из любого из соединений 00001 - 00130.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что соединения по настоящему изобретению связываются с p300 (также называемым EP300 или E1A-связывающим белком p300) и CBP (также известным как CREB-связывающий белок или CREBBP), которые представляют собой два структурно в высокой степени сходных белка, совместно активирующих транскрипцию. Не желая быть связанными теорией, полагают, что указанное связывание является основной причиной активности соединений по настоящему изобретению, как указано в настоящем документе. Кроме того, полагают, что соединения по настоящему изобретению связываются с бромдоменами p300 и CBP.

Соответственно предпочтительно, чтобы соединения по настоящему изобретению, то есть соединения, определенные в п.1, связывались с бромодоменом p300 и/или бромодоменом CBP с концентрацией EC_{50} 10000 нМ или меньше, предпочтительно 2000 нМ или меньше, более предпочтительно 1000 нМ или меньше, еще более предпочтительно 500 нМ или меньше, еще более предпочтительно 200 нМ или меньше, еще более предпочтительно 100 нМ или меньше, еще более предпочтительно 50 нМ или меньше, еще более предпочтительно 20 нМ или меньше, еще более предпочтительно 10 нМ или меньше.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, имеющее формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, и необязательно одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, причем соединение предназначено для применения в

лечении, уменьшении интенсивности или профилактике фиброзирующего заболевания. Согласно предпочтительному варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, причем соединение предназначено для применения в качестве способа увеличения времени выживания у индивидуума с фиброзирующим заболеванием; и/или для применения в качестве метода снижения риска смерти у индивидуума с фиброзирующим заболеванием и/или замедления прогрессирования фиброзирующего заболевания или облегчения симптомов фиброзирующего заболевания.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или уменьшения интенсивности фиброзирующего заболевания, предусматривающего введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении или уменьшении интенсивности, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси.

Согласно одному варианту осуществления соединение, имеющее формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, где фиброзирующее заболевание выбрано из группы состоящий из фиброза легких, идиопатического фиброза легких, радиационно-индуцированного пневмонита, лучевого фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, интерстициального заболевания легких, инфаркта миокарда, фиброз миокарда и гипертрофии сердца, ишемического инсульта, ишемической болезни почек, почечного фиброза, ревматоидного артрита, фиброза печени, NASH (неалкогольный стеатогепатит), хронического гепатита, цирроза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, склеродермии, келоида, послеоперационного фиброза, фиброза, вызванного химиотерапией (например, индуцированный химиотерапией фиброз легких или фиброз коры яичников), нефрогенного системного фиброза, ретроперитонеального фиброза, миелофиброза, медиастинального фиброза, кистозного фиброза, асбестоза, астмы, легочной гипертензии, системного фиброза, фиброза кожи, индуцированного гипертензией почечного фиброза и фиброза миокарда.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения фиброзирующее заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких (IDL), необязательно интерстициальное заболевание легких представляет собой

идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП). Согласно другому варианту осуществления идиопатическая интерстициальная пневмония выбрана из группы, состоящей из хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, связанной с курением интерстициальной пневмонии и острой/подострой интерстициальной пневмонии. Согласно другому варианту осуществления хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония выбрана из группы, включающей идиопатический фиброз легких (ИФЛ) и неспецифическую интерстициальную пневмонию (НСИП). Согласно предпочтительному варианту осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой хроническую фиброзирующую интерстициальную пневмонию. Согласно наиболее предпочтительному варианту осуществления хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония представляет собой идиопатический фиброз легких (ИФЛ). Согласно другому предпочтительному варианту осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой NASH.

Предусмотренные в настоящем документе соединения можно вводить в виде соединений *per se* или они могут быть получены в виде лекарственных средств. Лекарственные средства/фармацевтические композиции могут необязательно содержать одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, таких как носители, разбавители, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, связующие вещества, красители, пигменты, стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и/или усилители растворимости, или любое их сочетание.

В частности, фармацевтические композиции могут содержать один или несколько усилителей растворимости, таких как, например, поли(этиленгликоль), включая поли(этиленгликоль) с молекулярной массой в диапазоне от примерно 200 до примерно 5000. Да, этиленгликоль, пропилен гликоль, неионогенные поверхностно-активные вещества, тилоксапол, полисорбат 80, макрогол-15-гидроксистеарат, фосфолипиды, лецитин, димиристоилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин, дистеароилфосфатидилхолин, циклодекстрины, α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, γ -циклодекстрин, циклогидроксиэтил- β , гидроксипропил- β -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, гидроксипропил- γ -циклодекстрин, дигидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир β -циклодекстрина, сульфобутиловый эфир γ -циклодекстрина, глюкозил- α -циклодекстрин, глюкозил- β -циклодекстрин, диглюкозил- β -циклодекстрин, мальтозил- α -циклодекстрин, мальтозил- β -циклодекстрин, мальтозил- γ -циклодекстрин, мальтотриозил- β -циклодекстрин, мальтотриозил- γ -циклодекстрин, димальтозил- β -циклодекстрин, метил- β -циклодекстрин, карбоксиалкилтиозифиры, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливинилпирролидон,

сополимеры винилацетата, винилпирролидон, лаурилсульфат натрия, диоктилсульфосукцинат натрия или их любое сочетание.

Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или тапиоковый крахмал), гликолят крахмала натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые сложные силикаты, и связующее вещество для грануляции, такое как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС), гидроксипропилцеллюлоза (НРС), сахароза, желатин и аравийская камедь. Кроме того, могут быть включены смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк. В качестве наполнителей желатиновых капсул также можно применять твердые композиции аналогичного типа. Для этого предпочтительные вспомогательные вещества включают лактозу, крахмал, целлюлозу или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для получения водных суспензий и/или эликсиров вещество может объединяться с различными подсластителями или ароматизаторами, пигментами или красителями, эмульгаторами и/или суспендирующими веществами и разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, а также их сочетаниями.

Фармацевтические композиции могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, например способами, описанными в "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Pharmaceutical Press, 22nd edition. Фармацевтические композиции могут быть получены в виде лекарственных форм для перорального, парентерального, такого как внутримышечное, внутривенное, подкожное, внутрикожное, внутриартериальное, внутрисердечное, ректальное, назальное, местное, аэрозольное или вагинальное введения. Лекарственные формы для перорального введения включают таблетки с покрытием и без покрытия, мягкие желатиновые капсулы, твердые желатиновые капсулы, пастилки для рассасывания, троше, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, порошки и гранулы для восстановления, диспергируемые порошки и гранулы, медицинские жевательные резинки, жевательные таблетки и шипучие таблетки. Лекарственные формы для парентерального введения включают растворы, эмульсии, суспензии, дисперсии и порошки и гранулы для восстановления. Эмульсии представляют собой предпочтительную лекарственную форму для парентерального введения. Лекарственные формы для ректального и вагинального введения включают суппозитории и овулы. Лекарственные формы для назального введения могут вводиться путем ингаляции и инсуффляции, например, посредством дозирующего ингалятора.

Лекарственные формы для местного введения включают кремы, гели, мази, бальзамы, пластыри и системы трансдермальной доставки.

Соединения формулы (I) или вышеописанные фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), можно вводить субъекту любым удобным способом введения, либо системно/ периферически, либо на участке желаемого действия, включая, но ими не ограничиваясь, один или несколько из следующих способов: пероральный (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местный (например, чрескожный, интраназальный, глазной, трансбуккальный и сублингвальный), парентеральный (например, с применением методов инъекций или методов инфузии, а также включая, например, введение посредством инъекции, например, подкожной, внутрисуставной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, интраорбитальной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, субкутикулярной, внутрисуставной, субарахноидальной или интратеральной инъекций, например, посредством имплантата депо, например, подкожно или внутримышечно), легочный (например, посредством ингаляционной или инсуффляционной терапии с применением, например, аэрозоля, например, через рот или нос), гастроинтестинальный, внутриматочный, внутриглазной, подкожный, офтальмический (включая интравитреальное или внутрикамерное введение), ректальный и вагинальный способы введения.

В случае, если указанные соединения или фармацевтические композиции вводят парентерально, примеры такого введения включают один или несколько из следующих способов введения: внутривенный, внутриартериальный, внутрибрюшинный, интратекальный, интравентрикулярный, интрауретральный, интратеральный, внутрисердечный, интракраниальный, внутримышечный или подкожный способ введения соединений или фармацевтических композиций, и/или введение с применением инфузионных методов. В отношении парентерального введения, соединения наиболее предпочтительно применять в виде стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоничным к крови. При необходимости водные растворы должны быть соответствующим образом забуферены (предпочтительно до значения pH, составляющего от 3 до 9). Получение подходящих парентеральных препаратов в стерильных условиях легко осуществляется стандартными фармацевтическими способами, хорошо известными специалистам в данной области.

Указанные соединения или фармацевтические композиции могут также вводиться перорально в форме таблеток, капсул, капсул, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать вкусовые или красящие вещества, с немедленным, отсроченным, модифицированным, замедленным, прерывистым или контролируемым высвобождением лекарственного средства.

Альтернативно, указанные соединения или фармацевтические композиции можно вводить в форме суппозитория или вагинального суппозитория, или их можно применять местно в форме геля, гидрогеля, лосьона, раствора, крема, мази или присыпки. Соединения по настоящему изобретению можно также вводить дермально или трансдермально, например, посредством кожного пластыря.

Указанные соединения или фармацевтические композиции также можно вводить посредством систем с замедленным высвобождением. Подходящие примеры композиций с замедленным высвобождением включают полупроницаемые полимерные матрицы в виде формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Матрицы с замедленным высвобождением включают, например, полилактиды (см., например, US 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата (Sidman, U. et al., *Biopolymers* 22:547-556 (1983)), поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (R. Langer et al., *J. Biomed. Mater. Res.* 15:167-277 (1981) и R. Langer, *Chem. Tech.* 12:98-105 (1982)), этиленвинилацетат (R.Langer et al., *Id.*) или поли-D-(-)-3-гидроксимасляная кислота (EP 133988). Фармацевтические композиции с замедленным высвобождением также включают соединения, заключенные в липосому. Липосомы, содержащие соединение по настоящему изобретению, могут быть получены способами, известными в данной области, такими как, например, способы, описанные в любом из следующих источников: DE3218121; Epstein et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 82:3688-3692 (1985); Hwang et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 77:4030-4034 (1980); EP0052322; EP0036676; EP088046; EP0143949; EP0142641; JP 83-118008; US 4,485,045; US 4,544,545; и EP0102324.

Указанные соединения или фармацевтические композиции можно также вводить пульмональным способом, ректальными способами или глазным способом. Для офтальмологического применения они могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным значением pH или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным значением pH, необязательно в сочетании с консервантом, таким как хлорид бензалкония. Альтернативно они могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

Предусмотрено также получение сухих порошкообразных композиций соединений формулы (I) для введения пульмональным способом, в частности путем ингаляции. Такие сухие порошки могут быть получены посредством распылительной сушки в условиях, которые обеспечивают получение по существу аморфного стекловидного или по существу кристаллического биоактивного порошка. Соответственно, сухие порошки соединений по настоящему изобретению могут быть получены способом эмульгирования/распылительной сушки, описанным в WO 99/16419 или WO 01/85136. Распылительную сушку композиций в виде растворов соединений по настоящему изобретению можно осуществлять, например, как в целом описано в "Spray Drying Handbook", 5th ed., K. Masters, John Wiley & Sons, Inc., NY (1991), а также в WO 97/41833 или WO 03/053411.

Для местного нанесения на кожу указанные соединения или фармацевтические композиции могут быть получены в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или несколькими из следующих веществ: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, эмульгирующий воск и вода. Альтернативно они могут быть получены в виде подходящего лосьона или крема, суспендированного или растворенного, например, в смеси одного или нескольких из следующих веществ: минеральное масло, моностеарат сорбитана, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям или фармацевтическим композициям, представленным в настоящем документе, причем соответствующее соединение или фармацевтическая композиция должны вводиться любым из следующих способов: пероральный способ введения; местный способ введения, включая чрескожный, интраназальный, глазной, трансбуккальный или сублингвальный способ введения; парентеральный способ с применением методов инъекций или методов инфузии, включая подкожный, внутрикожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, внутрисердечный, подоболочечный, интраспинальный, интракапсулярный, субкапсулярный, интраорбитальный, внутрибрюшинный, интратрахеальный, субкутикулярный, внутрисуставный, субарахноидальный, интрастернальный, интравентрикулярный, интрауретральный или интракраниальный способ введения; пульмональный способ введения, включая ингаляционную или инсуффляционную терапию; гастроинтестинальный способ введения; внутриматочный способ введения; внутриглазный способ введения; подкожный способ введения; офтальмологический способ введения, включая интравитреальный или

внутрикамеральный способ введения; ректальный способ введения; или вагинальный способ введения. Особенно предпочтительными способами введения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению являются пероральные формы введения.

Обычно врач определяет дозировку, которая будет наиболее подходящей для отдельного субъекта. Конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного субъекта могут изменяться и будут зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, способ и время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и индивидуальный субъект, подвергаемый лечению.

Предполагаемая, но не ограничивающая доза соединений по изобретению для введения человеку (с массой тела приблизительно 70 кг) может составлять от 0,05 до 2000 мг, предпочтительно от 0,1 до 1000 мг активного ингредиента на единицу дозы. Единичную дозу можно вводить, например, 1, 2, 3 или больше раз в сутки. Стандартная доза также может вводиться от 1 до 7 раз в неделю, например, один, два или больше раз в сутки. Следует учесть, что может возникнуть необходимость внесения рутинных изменений в дозировку в зависимости от возраста и массы пациента/субъекта, а также тяжести состояния, подлежащего лечению. Точная доза, а также способ введения будут определяться в конечном итоге по усмотрению лечащего врача.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения фиброзирующего заболевания дополнительно предусматривает введение дополнительного терапевтического средства, выбранного из группы, состоящей из кортикостероидов, антибиотиков, иммунодепрессантов, оксигенотерапию и искусственную вентиляцию легких. Согласно другому варианту осуществления дополнительное терапевтическое средство выбрано из группы, состоящей из нинтеданиба, пирфенидона, антагонистов $\alpha\beta1$, $\alpha\beta3$ и $\alpha\beta6$ интегрин (IDL-2965), антагониста $\alpha\beta6$ интегрин [GSK 3008348, BG-00011 (STX-100)], антагониста $\alpha\beta1/\alpha\beta6$ интегрин (PLN-74809), ингибитора Rock2 (KD025), ингибитора MAP3K19 (MG S 2525), ингибиторов пути PI3K/mTOR [Сиролимус (Rapalogue, mTOR), пан-PI3K-ингибиторов (GSK 2126458), ингибиторов PI3K/mTOR (HEC68489)], ингибиторов тирозинкиназы, таких как ингибиторы семейства тирозинкиназ Src [семейство тирозинкиназ Src (Дасантиниб)] и Иматиниб (Гливек), и антагонистов GPCR, таких как антагонисты рецептора лейкотриена (Типелукаст, MN-001), антагонистов рецептора эндотелина [Амбризентан, Бозентан, Мацитентан (ACT-064992)], антагонистов GPR84 (GLPG1205, GLPG1690), GPR40 (активирующего)/GPR84 (инактивирующего) соединения PBI-4050, антагонистов рецепторов лизофосфатидной кислоты (BMS986020,

BMS986278), антагонистов пуринаергических рецепторов P2X3 [Гефафиксант (AF-219; МК-7264; R1646; RG-1646; RO 4926219)] и антител, таких как, биспецифическое моноклональное антитело к IL-4/IL-13 Ромилкимаб (SAR156597), QAX576, антитело к CTGF Памревлумаб (FG-3019), VAY-736 (антитело к BAFF-рецептору), Симтузумаб (GS-6624; антитело к LOXL2), Ретуксимаб (анти-CD20) и TNF-а нейтрализующий биофармацевтический препарат Этанерцепт и ингибитор галектина-3 (TD139).

В случае, когда соединение по изобретению применяется в сочетании с дополнительным терапевтическим средством, активным против аналогичного заболевания, доза каждого соединения может отличаться от дозы при применении соединения отдельно. Сочетание соединения по настоящему изобретению с дополнительным терапевтическим средством может включать введение дополнительного терапевтического средства одновременно/сопутствующе или последовательно/отдельно с соединением по настоящему изобретению.

Описанные выше сочетания могут быть предпочтительно представлены для применения в форме фармацевтического препарата. Отдельные компоненты указанных сочетаний можно вводить либо последовательно, либо одновременно/сопутствующе в виде отдельных или комбинированных фармацевтических композиций любым удобным способом. При последовательном введении либо соединение по настоящему изобретению (т.е. соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, сокристалл, таутомер, рацемат, энантиомер или диастереомер, либо их смесь), либо второе терапевтическое средство могут вводиться в первую очередь. При одновременном введении сочетание может быть введено либо в одной и той же фармацевтической композиции, либо в разных фармацевтических композициях. Следует учесть, что при объединении в одном и том же препарате, два соединения должны быть стабильными и совместимыми друг с другом и с другими компонентами препарата. При раздельном объединении в композициях препаратов, они могут быть получены в виде любого подходящего препарата.

Тем не менее, соединения формулы (I) также могут применяться в монотерапии, в частности, в монотерапевтическом лечении или профилактике фиброзирующего заболевания (т.е. без введения каких-либо других средств до тех пор, пока лечение соединением(соединениями) формулы (I) не будет прекращено). Соответственно, изобретение также относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, сокристаллу, таутомеру, рацемату, энантиомеру или диастереомеру, или их смеси, или к фармацевтической композиции, содержащей любое из вышеуказанных соединений в сочетании с фармацевтически приемлемым

вспомогательным веществом, для применения в качестве монотерапевтического лечения или профилактики фиброзирующего заболевания.

Субъект или пациент, например субъект, нуждающийся в лечении или профилактике, может относиться к животному (например, животное, не принадлежащее к человеческому роду), позвоночному животному, млекопитающему, грызуну (например, морская свинка, хомяк, крыса), к представителю подсемейства мышиных (например, мышь), к семейству псовых (например, собака), к представителю семейства кошачьих (например, кошка), к представителю подотряда свинообразных (например, свинья), к представителю семейства лошадиных (например, лошадь), примату, к представителю обезьянообразных (например, обезьяна или человекообразная обезьяна), обезьяне (например, мартышка, бабуин), человекообразной обезьяне (например, горилла, шимпанзе, орангутан, гиббон) или к человеку. В контексте настоящего изобретения, в частности, предусматривается, что лечению подвергаются животные, которые имеют экономическое, агрономическое или научное значение. К важным с точки зрения науки организмам относятся, но ими не ограничиваются, мыши, крысы и кролики. Также в научных методах исследования могут применяться низшие организмы, такие как, например, плодовые мушки, такие как *Drosophila melanogaster*, и нематоды, такие как *Caenorhabditis elegans*. Неограничивающими примерами сельскохозяйственно важных животных являются овцы, крупный рогатый скот и свиньи, тогда как, например, кошки и собаки могут рассматриваться животные, важные с экономической точки зрения. Предпочтительно субъект/пациент представляет собой млекопитающее; более предпочтительно, субъект/пациент представляет собой человека или млекопитающее, не принадлежащее к человеческому роду, (такое как, например, морская свинка, хомяк, крыса, мышь, кролик, собака, кошка, лошадь, обезьяна, человекоподобная обезьяна, мартышка, бабуин, горилла, шимпанзе, орангутан, гиббон, овца, крупный рогатый скот или свинья); наиболее предпочтительно субъект/пациент представляет собой человека.

Применяемый в настоящем документе термин “лечение” расстройства или заболевания, (например, “лечение” фиброзирующего заболевания), хорошо известен в данной области. “Лечение” расстройства или заболевания подразумевает, что существует подозрение на расстройство или заболевание или оно было диагностировано у пациента/субъекта. У пациента/субъекта с подозрением на нарушение или заболевание обычно проявляются специфические клинические и/или патологические симптомы, которые квалифицированный специалист может легко отнести к конкретному патологическому состоянию (т.е. диагностировать расстройство или заболевание).

“Лечение” расстройства или заболевания может, например, обеспечить остановку прогрессирования расстройства или заболевания (например, отсутствие ухудшения симптомов) или задержке прогрессирования расстройства или заболевания (в случае, если остановка прогрессирования имеет только временный характер). “Лечение” расстройства или заболевания может также обеспечить частичный ответ (например, уменьшение интенсивности симптомов) или полному ответу (например, исчезновение симптомов) у субъекта/пациента, страдающего расстройством или заболеванием. Соответственно, “лечение” расстройства или заболевания может также относиться к уменьшению интенсивности расстройства или заболевания, что может, например, обеспечить остановку прогрессирования расстройства или заболевания или задержке прогрессирования расстройства или заболевания. За таким частичным или полным ответом может последовать рецидив. Следует учесть, что у субъекта/пациента может наблюдаться широкий спектр ответов на лечение, например типичные ответы, описанные в настоящем документе выше). Лечение расстройства или заболевания может, среди прочего, включать лечебное лечение (предпочтительно обеспечивающее полный ответ и, в конечном итоге, излечение расстройства или заболевания) и паллиативное лечение (включая симптоматическое облегчение).

“Уменьшение интенсивности” расстройства или заболевания может, например, обеспечить остановку прогрессирования расстройства или заболевания или задержку прогрессирования расстройства или заболевания.

Применяемый в настоящем документе термин “профилактика” нарушения или заболевания (например, “профилактика” фиброзирующего заболевания), также хорошо известен в данной области. Например, пациент/субъект с подозрением на предрасположенность к расстройству или заболеванию, может получить конкретный эффект от профилактики расстройства или заболевания. Субъект/пациент может быть восприимчив или предрасположен к расстройству или заболеванию, включая, но этим не ограничиваясь, наследственную предрасположенность. Такую предрасположенность можно определить стандартными методами или посредством анализов с применением, например, генетических маркеров или фенотипических индикаторов. Следует учесть, что расстройство или заболевание, которое необходимо предотвратить в соответствии с настоящим изобретением, не было диагностировано или не может быть диагностировано у пациента/субъекта (например, у пациента/субъекта не проявляются какие-либо клинические или патологические симптомы). Таким образом, термин “предотвращение(профилактика)” включает применение соединения по настоящему изобретению до того, как какие-либо клинические и/или патологические симптомы будут

диагностированы или определены или могут быть диагностированы или определены лечащим врачом.

Согласно одному варианту осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой легочный фиброз. Применяемый в настоящем документе термин “легочный фиброз” определяется как избыточное накопление соединительной или рубцовой ткани в легком. Накопление соединительной/рубцовой ткани при легочном фиброзе является избыточным по сравнению с уровнями соединительной ткани в нормальном здоровом легком. Этот фиброз часто сопровождается некрозом и/или воспалением легочной ткани, причем передача сигналов β -катенина играет определенную роль в индукции перепроизводства и избыточного накопления внеклеточного матрикса, такого как коллаген.

Легочный фиброз может быть вторичным следствием заболеваний соединительной ткани, вызванных аутоиммунными расстройствами, вдыханием загрязняющих веществ, находящихся в окружающей среде и относящейся к профессиональной деятельности среде, вирусными инфекциями или другими интерстициальными заболеваниями легких, которые вызывают поражение легких. В случае, если причина легочного фиброза известна, его классифицируют как обычную интерстициальную пневмонию (UIP). Если причина неизвестна, диагностируется идиопатический фиброз легких (IPF) или идиопатическая интерстициальная пневмония (IP).

Лечение легочного фиброза относится к введению соединения или сочетанию, описанному в настоящем документе, для лечения субъекта, страдающего легочным фиброзом. Одним из результатов лечения легочного фиброза является снижение образования избыточной соединительной ткани. Еще одним результатом лечения легочного фиброза является уменьшение воспаления и инфильтрации иммунных клеток. Еще одним результатом лечения легочного фиброза является уменьшение некроза легочной ткани. Еще одним результатом лечения легочного фиброза является улучшение функции легких.

Согласно одному варианту осуществления фиброзирующее заболевание представляет собой IPF. Согласно другим вариантам осуществления диагноз IPF соответствует определенному или вероятному IPF, установленному посредством компьютерной томографии высокого разрешения (HRCT). При диагностике посредством HRCT отмечается присутствие следующих характеристик: (1) присутствие ретикулярных

нарушений и/или тракционного бронхоэктаза с преимущественной локализацией в нижних и периферических сегментах; 2) присутствие "сотового легкого" с преимущественной локализацией в нижних и периферических сегментах легкого; и (3) отсутствие атипичных признаков, таких как микроузелки, перибронховаскулярные узелки, консолидация, изолированные (по типу не сотового легкого) кисты, снижение прозрачности легочной ткани по типу матового стекла (или, если присутствует, менее выраженное, чем ретикулярные помутнения) и медиастинальная лимфаденопатия (или, если присутствует, недостаточно выражена, чтобы быть видимой на рентгенограмме грудной клетки). Диагноз определенного IPF ставится при наличии признаков (1), (2) и (3). Диагноз вероятного IPF ставится при наличии признаков (1) и (3).

Согласно одному варианту осуществления способы являются подходящими для лечения лиц с диагнозом IPF. Эти способы также подходят для лечения пациентов с IPF, которые ранее подвергались лечению кортикостероидами в течение предшествующих 24 месяцев и у которых не было ответа на предыдущее лечение кортикостероидами. Субъекты, которые в частности поддаются лечению данным способом, являются субъектами, у которых прогнозируемая форсированная жизненная емкость легких (FVC) составляет, по меньшей мере, 55%. Также подходящими для лечения субъектами являются субъекты, у которых FVC составляет, по меньшей мере, 60% от прогнозируемого FVC или от 55% до 70% от прогнозируемого FVC. Прогнозируемые значения FVC в процентах основаны на нормальных значениях, которые известны в данной области техники. См., например, Crapo et al. (1981) *Am. Rev. Respir. Dis.* 123:659-664. FVC определяется стандартными методами спирометрии.

Согласно одному варианту осуществления способ лечения IPF предусматривает введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера, или диастереомера, или их смеси, и, необязательно, одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей, причем форсированная жизненная емкость легких (FVC) у субъекта составляет, по меньшей мере, около 55% от нормального прогнозируемого значения.

Согласно другому варианту осуществления изобретения предложен способ лечения IPF у субъекта, который нуждается в таком лечении, предусматривающий введение субъекту эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), как определено в

настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера, или диастереомера, или их смеси и, необязательно, одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей, обеспечивая таким образом лечение IPF.

Согласно некоторым вариантам осуществления способ лечения IPF посредством соединения, имеющего формулу (I), как определено в настоящем документе, необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, и необязательно одно или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и/или носителей, снижает обусловленную заболеванием скорость снижения параметра легочной функции, по меньшей мере, на 5%. Согласно дополнительным вариантам осуществления параметр легочной функции выбран из группы, состоящей из прогнозируемой жизненной емкости (VC), остаточного объема (RV), объема форсированного выдоха (FEV), форсированной жизненной емкости (FVC), форсированной жизненной емкости, выраженной в процентах (FVC %), скорости форсированного выдоха (FEF), пиковой скорости выдоха (PEFR), резервного объема вдоха (IRV), функциональной остаточной емкости легких (FRC), емкости вдоха (IC), общей емкости легких (TLC), резервного объема выдоха (ERV), дыхательного объема (TV) и максимальной произвольной вентиляции легких (MVV). Многочисленные параметры легочной функции, известные в данной области, можно применять для определения эффективного количества соединения (I) по настоящему изобретению, т.е. количества, снижающего, стабилизирующего или инвертирующего обусловленную заболеванием скорость снижения одного или нескольких легочных функциональных параметров; или для мониторинга ответа пациента на терапию соединением (I). Эти параметры функции легких включают следующее:

Жизненная емкость (VC) соответствует общему объему воздуха, который может быть перемещен в легкие, а также из легких. VC равна сумме резервного объема вдоха, дыхательного объема и резервного объема выдоха.

Форсированная жизненная емкость (FVC) соответствует жизненной емкости с момента максимального форсированного выдоха с усилием.

Прогнозируемая FVC % представляет собой измеренную FVC субъекта, выраженную в процентах от прогнозируемого FVC для субъекта.

Остаточный объем (RV) соответствует объему воздуха, остающемуся в легких после максимального выдоха.

Объем форсированного выдоха (FEV) соответствует выдыхаемому объему воздуха с момента максимального форсированного выдоха с усилием, обычно измеряемому в

течение установленного периода времени, например, в течение 1 секунды, FEV₁; в течение 6 секунд, FEV₆; и т.д.

Поток форсированного вдоха (FIF) соответствует объему вдыхаемого воздуха с момента максимального форсированного вдоха с усилием, обычно измеряемому в течение установленного периода времени, например, в течение 1 секунды, FIF₁; в течение 6 секунд, FIF₆; и т.д.

Пиковая скорость выдоха (PEFR) соответствует максимальной скорости потока форсированного выдоха.

Резервный объем вдоха (IRV) соответствует максимальному объему, который можно вдохнуть после нормального вдоха, измеряемый от уровня в конце вдоха.

Дыхательный объем (TV) соответствует объему воздуха, вдыхаемого или выдыхаемого за один дыхательный цикл, обычно измеряемый в состоянии покоя.

Емкость вдоха (IC) соответствует сумме резервного объема вдоха и дыхательного объема.

Функциональная остаточная емкость легких (FRC) соответствует сумме резервного объема выдоха и остаточного объема. Обычно FRC соответствует объему воздуха в легких в конце нормального выдоха.

Общий объем легких (TLC) соответствует сумме жизненной емкости и остаточного объема, что соответствует общему объему воздуха, который может содержаться в легких.

Резервный объем выдоха (ERV) соответствует максимальному объему воздуха, который можно выдохнуть после нормального выдоха, измеренному с момента окончания выдоха.

Максимальная произвольная вентиляция (MVV) соответствует объему воздуха, выдыхаемому за определенный период времени при повторяющихся максимальных усилиях.

Соотношение FEV₁/FVC означает соотношение между объемом форсированного выдоха за одну секунду и форсированной жизненной емкостью.

Многие из указанных функциональных легочных параметров легко определить посредством спирометра, хорошо известного в данной области техники. Остаточный объем можно определить косвенными методами, таких как рентгенографическая планиметрия, плетизмография тела, замкнутый цикл разбавления (включая метод разбавления гелием) и вымывание азотом.

Согласно дополнительным вариантам осуществления способ лечения IPF включает увеличение FVC субъекта, по меньшей мере, на 0,05 литра по сравнению с исходным измерением FVC. Согласно последующим вариантам осуществления способ лечения IPF

предусматривает увеличение прогнозируемого процента форсированной жизненной емкости (FVC) субъекта, по меньшей мере, на 0,5% по сравнению с исходным значением прогнозируемого измерения FVC %. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект, подлежащий лечению способом лечения, имеет прогнозируемый процент форсированной жизненной емкости (FVC), составляющий больше, чем примерно 55%, поражение паренхиматозным фиброзом, составляющее меньше, чем 50%, поражение “сотое легкое”, составляющее меньше, чем 25%, в пределах всего легкого, или имеет диагноз IPF в течение менее 5 лет.

Согласно другим вариантам осуществления способ лечения IPF предусматривает повышение, по меньшей мере, на 5% по сравнению с исходным измерением диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) с поправкой на гемоглобин, прогнозируемый процент DLCO (DLCO %) или насыщение артериальной крови оксигемоглобином (SaO₂). Согласно последующим вариантам осуществления способ лечения IPF обеспечивает снижение альвеолярно-артериальной разницы в напряжении кислорода (A-a) PO₂, по меньшей мере, на 5%.

Согласно дополнительным вариантам осуществления способ лечения IPF предусматривает снижение, по меньшей мере, на 5%, по сравнению с исходным измерением, степени легочного инфильтрата фибробластов или миофибробластов, снижение, по меньшей мере, на 5% скорости отложения коллагена, снижение, по меньшей мере, на 5% степени гиперплазии пневмоцитов типа II, снижение, по меньшей мере, на 5% степени гиперплазии гладкой мускулатуры или снижение, по меньшей мере, на 5% степени образования фибробластных очагов.

Согласно другим вариантам осуществления способ лечения IPF предусматривает стабилизацию или снижение, по меньшей мере, на 2%, по сравнению с исходным измерением, одного или нескольких рентгенографических параметров легких, выбранных из группы, состоящей из помутнений по типу матового стекла, фиброза и образования “сотое легкое”.

Согласно последующим вариантам осуществления способ лечения IPF предусматривает увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания или общей выживаемости субъекта, по меньшей мере, на 1 месяц по сравнению с контрольными показателями в прошлом. Согласно другим вариантам осуществления способ лечения предусматривает снижение риска смерти субъекта через 1 год после постановки диагноза, по меньшей мере, на 10% по сравнению с контрольными показателями в прошлом.

Согласно другим вариантам осуществления способ лечения IPF предусматривает предотвращение (профилактику) прогрессирования одышки или появления новой

одышки, снижение частоты или интенсивности кашля, предотвращение ухудшения гипоксемии; снижение количества или тяжести острых обострений IPF, снижение числа госпитализаций, связанных с IPF, снижение потребности в дополнительном кислороде или улучшение оценки качества жизни, связанного со здоровьем.

Согласно одному варианту осуществления фиброзирующим заболеванием является NASH. Применяемый в настоящем документе термин “NASH” определяется как неалкогольный стеатогепатит (NASH), стеатоз печени, сопровождающийся повреждением и воспалением гепатоцитов; NASH может протекать с фиброзом или без него, однако может прогрессировать до фиброза и цирроза печени. Согласно одному варианту осуществления изобретение относится к способам обеспечения ослабления неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта, который нуждается в таком ослаблении. Согласно некоторым вариантам осуществления способы предусматривают уменьшение фиброза печени, снижение инфильтрации макрофагов, снижение экспрессии липогенных генов, снижение экспрессии генов воспаления в печени и/или повышение экспрессии генов окисления жирных кислот в печени. Эффективность ослабления неалкогольного стеатогепатита или стеатоза печени может быть определена путем измерения и контроля уровня одного или нескольких биомаркеров или физиологических показателей у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления снижение физиологического показателя или биомаркера указывает на устойчивое ослабление неалкогольного стеатогепатита (NASH) у субъекта после начала применения указанных способов и композиций, описанных в настоящем документе.

NASH и/или стеатоз печени можно определить любыми способами, известными специалистам в данной области, или иным способом, описанными в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления ослабление NASH и/или стеатоза печени может быть осуществлено путем оценки изменения одного или нескольких физиологических показателей. Неограничивающий физиологический показатель может включать изменение морфологии печени, эластичность печени, накопление жира в печени, а также размер или массу печени. Неалкогольный стеатогепатит (NASH) или стеатоз печени у субъекта может быть подтвержден, например, накоплением жира в печени субъекта (например, накоплением жира в гепатоцитах субъекта). Накопление жира в печени можно определить несколькими способами, например, посредством УЗИ, компьютерной томографии (СТ) и магнитно-резонансной томографии, посредством измерения размера или массы печени или биопсии. Например, у субъекта с NASH или стеатозом печени может наблюдаться содержание жира в печени,

составляющее 5% или больше, содержание жира в печени, составляющее 10% или больше, содержание жира в печени, составляющее 20% или больше, содержание жира в печени, составляющее 30% или больше, содержание жира в печени, составляющее 40% или больше, содержание жира в печени, составляющее 50% или больше, содержание жира в печени, составляющее 60% или больше или содержание жира в печени, составляющее 70% или больше. Обычно у субъекта со стеатозом печени 1 стадии типично наблюдается накопление жира в печени, составляющее от 5% до 33%. У субъекта со стеатозом печени 2 стадии может наблюдаться накопление жира в печени, составляющее от 33% до 66%. У субъекта со стеатозом печени 3 стадии может наблюдаться накопление жира в печени, составляющее более 66%.

Согласно другому варианту осуществления способы по настоящему изобретению для лечения NASH применяются в сочетании с дополнительным средством, выбранным из группы, включающей витамин Е (RRR- α -токоферол), Пиоглитазон (Актос), MGL-3196 (Ресметир), Элафибранор, селонсертиб (SEL; GS-4997), Дапаглифлозин, Незинаакт 25/15 (Алоглиптина бензоат 25 мг, пиоглитазон гидрохлорид 15 мг), Лозартан, Арамхол, Ценикривирок, MSDC-0602K и Метформин.

Следует учесть, что настоящее изобретение конкретно относится к каждому сочетанию признаков и вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, включая любое сочетание общих и/или предпочтительных признаков/вариантов осуществления. В частности, изобретение конкретно относится к каждому сочетанию значений (включая общие и/или предпочтительные значения) для различных групп и переменных, содержащихся в формуле (I).

В настоящем описании приведен ряд документов, включая патентные заявки и научную литературу. Раскрытие указанных документов, хотя и не рассматривается как относящееся к патентоспособности настоящего изобретения, полностью включено в настоящее описание посредством ссылки. Более конкретно, все ссылочные документы включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждый отдельный документ был специально и индивидуально указан как включенный посредством ссылки.

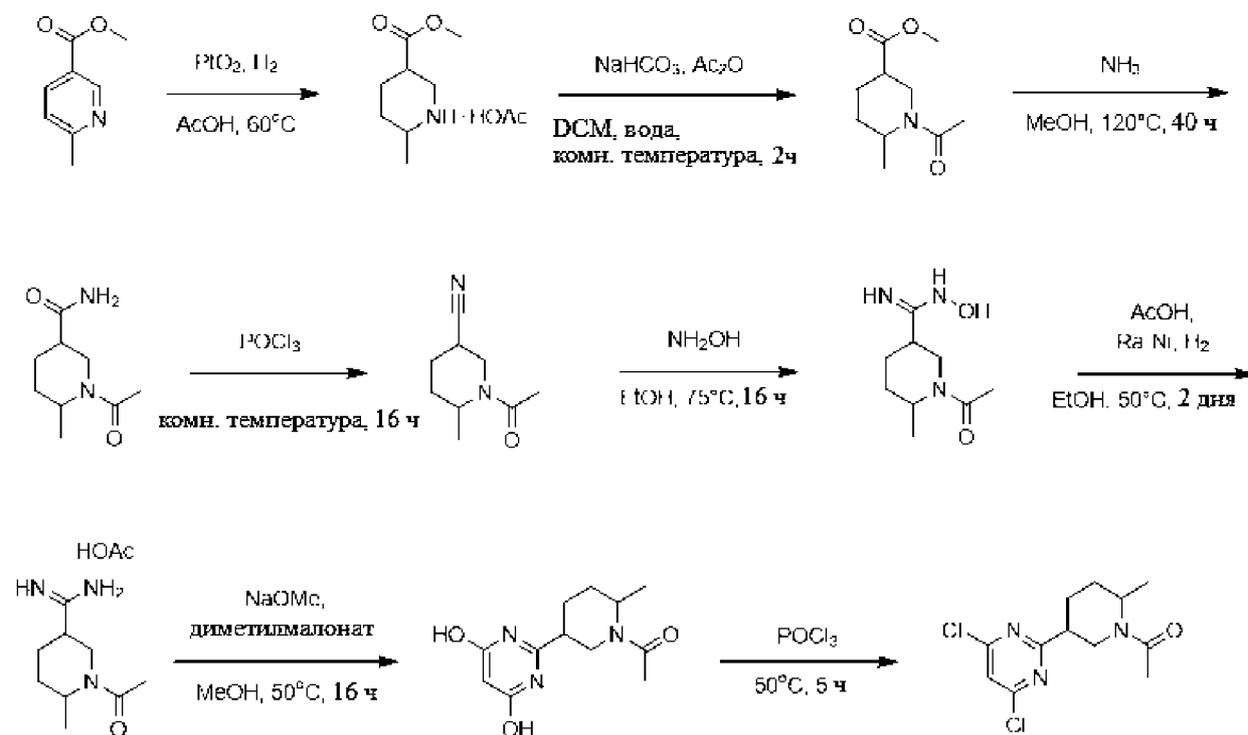
Настоящее изобретение можно лучше понять со ссылкой на следующие примеры. Эти примеры предназначены для иллюстрации конкретных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

ПРИМЕРЫ

Получение соединений формулы (I) описано в заявке РСТ № РСТ/EP2019/085557 под названием “Heterocyclic derivatives, pharmaceutical compositions and their use in the treatment, amelioration or prevention of cancer”, поданной в Европейское патентное ведомство 17 декабря 2019 г. настоящим заявителем, TOLREMO teraticals AG, а также в Европейской патентной заявке под названием “Heterocyclic derivatives, pharmaceutical compositions and their use in the treatment or amelioration of cancer”, поданной в Европейское патентное ведомство в день регистрации настоящей Европейской патентной заявки настоящим заявителем, TOLREMO therapeutics AG; обе заявки включены в настоящий документ посредством ссылки полностью, в частности в том, что касается синтеза соединений формулы (I), включая соединения, описанные в этом разделе примеров, в соответствии со следующим описанием, а также в дополнение к следующему описанию:

Способы синтеза основных промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1: 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он

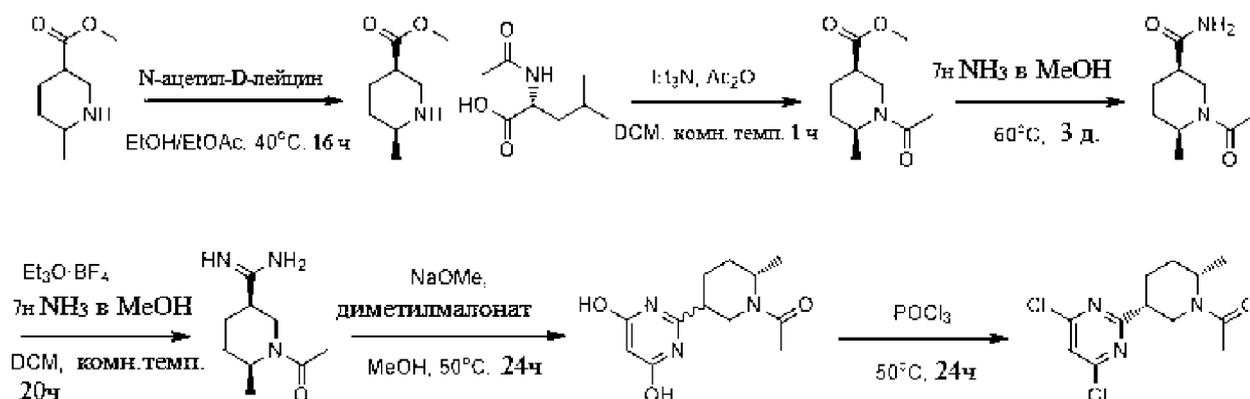


К раствору метил-6-метилникотината (100 г, 662 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) в металлическом автоклаве объемом 1 л добавляли 0,5 г, 2,202 ммоль оксида платины (IV), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 10 бар при температуре 60°C . Наблюдали быстрый расход водорода, и автоклав несколько раз повторно заполняли до прекращения расхода водорода и завершения восстановления.

Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением ацетата метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата в виде смеси диастереоизомеров (143,8 г, 100%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ГХ-МС (метод А): tR 2,40 (80%) и 2,48 мин (20%), 100%, МС (ЭИ) 157,1 (M)⁺, 142,1 (M-Me)⁺. К раствору ацетата метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (53 г, 244 ммоль) в смеси воды (500 мл) и дихлорметана (500 мл) осторожно добавляли бикарбонат натрия (82 г, 976 ммоль) (вскипание!), после чего медленно добавляли уксусный ангидрид (29,9 г, 293 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (49 г, 100%) в виде масла желтого цвета. Раствор метил-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (49 г, 246 ммоль) в растворе аммиака в метаноле (7 н, 500 мл, 3,5 моль) перемешивали в автоклаве при 120°C в течение 40 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением твердого вещества светло-желтого цвета. Это твердое вещество растворяли в дихлорметане и фильтровали через слой диоксида кремния. Фильтрат концентрировали с получением 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид в виде твердого вещества кремового цвета, которое применяли следующей стадии без очистки. Раствор 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (266 ммоль) с предыдущей стадии в оксихлориде фосфора (500 мл, 5,37 моль) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением густого масла. Это масло дважды совместно упаривали с толуолом и осторожно распределяли между холодным насыщенным карбонатом натрия (вскипание!) и этилацетатом. Органический слой отделяли от основного водного слоя, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта в виде густого масла, которое затвердевало при отстаивании. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и фильтровали через слой диоксида кремния (элюируя 10% метанолом в дихлорметане). Это обеспечивало 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбонитрил (28 г, 63%) в виде масла, которое затвердевало при отстаивании. ГХ-МС (метод А): tR 3,78 (63%) и 3,89 мин (378%), 100%, МС (ЭИ) 166,1 (M)⁺. К раствору 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбонитрила (23 г, 138 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли раствор гидроксиламина (50 % в воде, 25,4 мл, 415 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и трижды совместно упаривали с этилацетатом досуха с получением 1-ацетил-N-гидрокси-6-метилпиперидин-3-карбоксамидамида в виде липкого твердого вещества. ЖХ-МС (метод

А): t_R 0,13 мин, 100%, МС (ЭРИ) 200,2 (M+H)⁺. Предполагая количественный выход, продукт применяли без очистки на следующей стадии. К раствору 1-ацетил-N-гидрокси-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (23 г, 138 ммоль) с предыдущей стадии в этаноле (500 мл) добавляли уксусную кислоту (23,79 мл, 416 ммоль) и никель Ренея® в виде 50% суспензии в воде (5 мл), после чего реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 дней при 50°C. Смесь фильтровали через целит, промывали небольшим количеством этанола и концентрировали с получением 70 г вязкого масла. Этот продукт дважды совместно упаривали с этилацетатом и интенсивно сушили в вакууме с получением ацетата 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (33 г, 98%) в виде масла зеленовато-желтого цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (метод А): t_R 0,14 мин, 90%, МС (ЭРИ) 184,1 (M+H)⁺. К раствору натрия (18,14 г, 789 ммоль) в сухом метаноле в атмосфере азота (60 мл) добавляли ацетат 1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксимидамида (32 г, 132 ммоль) и диметилмалонат (26,1 г, 197 ммоль), после чего реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в воде (300 мл), подкисляли до значения рН 4, применяя 6 н соляную кислоту, и оставляли осаждаться. Осадок отфильтровывали с получением 1-(5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества желтого цвета (10,4 г, 31%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Суспензию 1-(5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (10,4 г, 41,4 ммоль) в оксихлориде фосфора (200 мл, 2146 ммоль) перемешивали при 50°C. Твердые вещества медленно растворялись примерно через 3 часа. Через 5 часов реакционную смесь концентрировали в вакууме и дважды совместно упаривали с толуолом. Оставшееся масло осторожно гасили льдом, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 1, 6,8). г, 57%) в виде масла желтого цвета, затвердевающего при отстаивании. ЖХ-МС (метод А): t_R 1,88 мин, 100%, МС (ЭРИ) 288,1 (M+H)⁺.

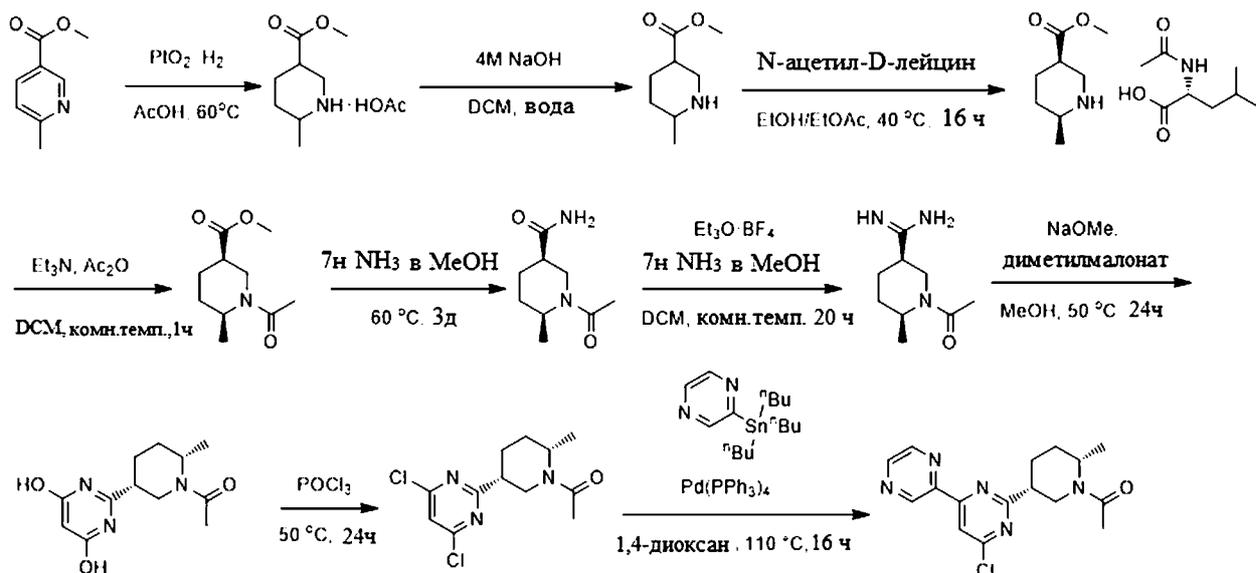
Промежуточное соединение 2: 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он



К раствору N-ацетил-D-лейцина (1 кг, 5,77 моль) в этаноле (1,5 л) добавляли раствор метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (934 г, 2,38 моль, полученный в процессе получения промежуточного соединения 1) в этилацетате (3 л), и смесь нагревали до 40°C. Полученный раствор оставляли охлаждаться до комнатной температуры в течение 16 часов, в процессе чего происходило осаждение. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (500 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (287 г, 34%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцинат (287 г, 869 ммоль) кристаллизовали из горячей смеси этанола и этилацетата 1:2 (1 л). Осадок отфильтровывали, и осадок растирали в смеси диэтилового эфира и н-пентана 1:1 (500 мл). Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе с получением метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. К раствору метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 387 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (1 л). Двухфазную систему энергично перемешивали в течение 10 минут и слои разделяли. Органический слой сушили сульфатом натрия и фильтровали с получением прозрачного раствора. Затем добавляли триэтиламин (65 мл, 465 ммоль) и уксусный ангидрид (44 мл, 465 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-(3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (93 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. В автоклав помещали метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (93 г, 387 ммоль) в 7 н растворе аммиака в метаноле (600 мл, 4200 ммоль) и нагревали до 60°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (102 г) в виде масла светло-желтого цвета. Предполагая количественный выход, продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Хиральная ЖХ (метод А)

tR = 12,35 мин, >98% ee. К раствору (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (50 г, 271 ммоль) в дихлорметане (500 мл) порциями добавляли тетрафторборат триэтилоксония (77 г, 407 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Медленно добавляли 7 н раствор аммиака в метаноле (200 мл, 9,15 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (50 г) в виде твердого вещества розового цвета, которое применяли без дополнительной очистки на следующей стадии. К раствору 5,4 М метоксида натрия в метаноле (99 мл, 535 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (49 г, 267 ммоль) в метаноле (400 мл) и диметилмалонат (61,4 мл, 535 ммоль). Смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь подкисляли (pH ~3) концентрированной соляной кислотой и концентрировали до меньшего объема. Остаток фильтровали через диоксид кремния (20% метанол в дихлорметане) и концентрировали с получением масла оранжевого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 17%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (метод С): tR 0,17 мин, 100%, МС (ЭРИ) 252,1 (M+H)+. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 47,8 ммоль) в оксихлориде фосфора (80 мл, 858 ммоль) перемешивали при температуре 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и дважды совместно упаривали с толуолом с получением масла желтого цвета. Масло растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла желтого цвета. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 20% тетрагидрофуран в толуоле) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (промежуточное соединение 2, 1,5 г, 11%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (метод В): tR 3,34 мин, 100%, МС (ЭРИ) 288,0 (M+H)+; Хиральная СВЭЖХ (метод: А) tR 2,54 мин, >95% ee и de.

Промежуточное соединение 3: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она



К раствору метил-6-метилпиперидината (100 г, 662 ммоль) в уксусной кислоте (250 мл) в металлическом автоклаве объемом 1 л добавляли 0,5 г, 2,202 ммоль оксида платины (IV), после чего реакционную смесь перемешивали при давлении 10 бар в атмосфера водорода при температуре 60°C. Наблюдали быстрый расход водорода, и автоклав несколько раз повторно заполняли до прекращения расхода водорода. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат тщательно концентрировали с получением ацетата метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата в виде смеси диастереоизомеров (143,8 г, 100%), которую применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ГХ-МС (метод А): tR 2,40 (80%) и 2,48 мин (20%), 100%, МС (ЭИ) 157,1 (M)+. Ацетат метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата в виде смеси диастереоизомеров (2,1 кг, 9924 ммоль) разбавляли дихлорметаном (4 л) и медленно добавляли 4М раствор гидроксида натрия до значения рН, составляющего ~ 9. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном (после каждой экстракции водный слой повторно подщелачивали 4М раствором гидроксида натрия до значения рН, составляющего ~9). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия и концентрировали (35°C, 450 мбар) до меньшего объема (~2 л) с получением метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (2,8 кг, 8905 ммоль) в виде ~50% желтого раствора в дихлорметане. 1Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃, смесь ротамеров) δ 5,10 (с, 3Н), 3,63 (с, 1Н), 3,49 – 3,42 (м, 2,2Н), 3,41 – 3,34 (м, 0,8Н), 3,18 – 3,10 (м, 0,8Н), 3,09 – 3,03 (м, 0,2Н), 2,64 – 2,54 (м, 0,8Н), 2,53 – 2,34 (м, 1,2Н), 2,30 – 2,20 (м, 1Н), 1,95 – 1,76 (м, 1Н), 1,53 – 1,36 (м, 1Н), 1,35 – 1,21 (м, 1Н), 1,04 – 0,90 (м, 1Н), 0,89 – 0,84 (м, 0,8Н), 0,83 – 0,76 (м, 2,2Н). К раствору N-ацетил-D-лейцина (1 кг, 5,77 моль) в этаноле (1,5 л) добавляли раствор метил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (934 г, 2,38 моль) в этилацетате (3 л) и смесь нагревали до 40°C. Полученный раствор оставляли охлаждаться до комнатной

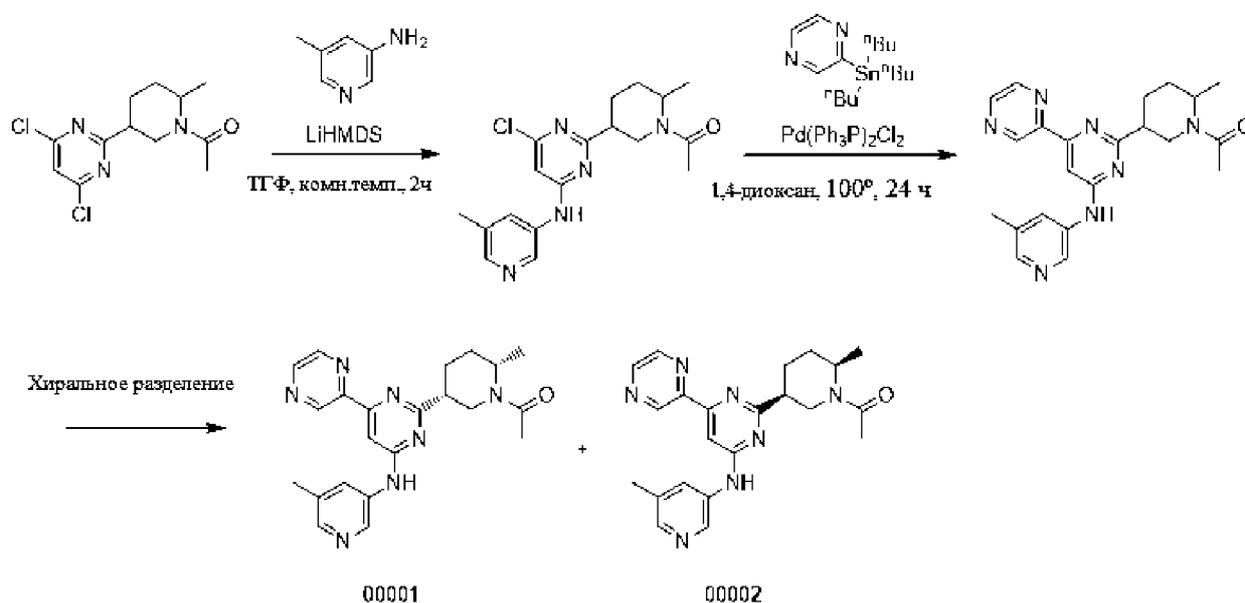
температуры в течение 16 часов, в процессе чего происходило осаждение. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром (500 мл) и сушили на воздухе с получением неочищенного метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (287 г, 34%) в виде твердого вещества белого цвета. Неочищенный метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцинат (287 г, 869 ммоль) кристаллизовали из горячей смеси этанола и этилацетата 1:2 (1 л). Осадок отфильтровывали, и осадок растирали в смеси диэтилового эфира и н-пентана 1:1 (500 мл). Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе с получением метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 44%) в виде твердого вещества белого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,80 (д, $J = 8,2$ Гц, 1H), 5,80 – 5,00 (с, 2H), 4,20 – 4,04 (м, 1H), 3,63 (с, 3H), 3,32 – 3,21 (м, 1H), 2,93 – 2,80 (м, 2H), 2,73 – 2,65 (м, 1H), 2,04 – 1,94 (м, 1H), 1,82 (с, 3H), 1,68 – 1,49 (м, 3H), 1,49 – 1,37 (м, 2H), 1,30 – 1,15 (м, 1H), 1,02 (д, $J = 6,4$ Гц, 3H), 0,85 (м, 6H). К раствору метил-(3R,6S)-6-метилпиперидин-3-карбоксилатацетил-D-лейцината (128 г, 387 ммоль) в дихлорметане (1 л) добавляли насыщенный раствор карбоната натрия (1 л). Двухфазную систему энергично перемешивали в течение 10 минут и слои разделяли. Органический слой сушили сульфатом натрия и фильтровали с получением прозрачного раствора. Затем добавляли триэтиламин (65 мл, 465 ммоль) и уксусный ангидрид (44 мл, 465 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением метил-(3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилата (93 г) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3 , смесь ротамеров) δ 5,02 – 4,87 (м, 0,5H), 4,84 – 4,68 (м, 0,5H), 4,18 – 4,05 (м, 0,5H), 3,89 – 3,77 (м, 0,5H), 3,71 (д, $J = 11,6$ Гц, 3H), 3,31 – 3,18 (м, 0,5H), 2,79 – 2,67 (м, 0,5H), 2,51 – 2,31 (м, 1H), 2,11 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H), 2,01 – 1,90 (м, 1H), 1,88 – 1,55 (м, 3H), 1,33 – 1,21 (м, 1,5H), 1,20 – 1,06 (м, 1,5H). В автоклав загружали метил (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксилат (93 г, 387 ммоль) в 7 н растворе аммиака в метаноле (600 мл, 4200 ммоль) и нагревали до температуры 60°C в течение 3 дней. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамида (102 г) в виде масла светло-желтого цвета. Предполагая количественный выход, продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, ДМСО-*d*6, смесь ротамеров) δ 7,38 (с, 1H), 6,89 (д, $J = 24,7$ Гц, 1H), 4,76 – 4,59 (м, 0,5H), 4,39 – 4,24 (м, 0,5H), 4,16 – 4,01 (м, 0,5H), 3,72 – 3,51 (м, 0,5H), 3,14 – 2,99 (м, 0,5H), 2,68 – 2,51 (м, 0,5H), 2,30 – 2,12 (м, 0,5H), 2,11 – 1,92 (м, 3,5H), 1,78 – 1,38 (м, 4H), 1,23 – 1,11 (м, 1,5H), 1,09 – 0,94 (м, 1,5H); Хиральная ЖХ (метод А) $t_R = 12,35$ мин, >98% ee. К раствору

(3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (50 г, 271 ммоль) в дихлорметане (500 мл) порциями добавляли тетрафторборат триэтилоксония (77 г, 407 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Медленно добавляли 7 н раствор аммиака в метаноле (200 мл, 9,15 моль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали с получением (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (50 г) в виде твердого вещества розового цвета, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору 5,4 М метоксида натрия в метаноле (99 мл, 535 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли (3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-карбоксамид (49 г, 267 ммоль) в метаноле (400 мл) и диметилмалонат (61,4 мл, 535 ммоль). Смесь нагревали до температуры 50°C и перемешивали в течение 24 часов. Смесь подкисляли (pH ~3) концентрированной соляной кислотой и концентрировали до меньшего объема. Остаток фильтровали через диоксид кремния (20% метанол в дихлорметане) и концентрировали с получением масла оранжевого цвета. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 20% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидрокси-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 17%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС (метод С): tR 0,17 мин, 100%, МС (ЭРИ) 252,1 (M+H)+. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4,6-дигидрокси-пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (12 г, 47,8 ммоль) в оксихлориде фосфора (80 мл, 858 ммоль) перемешивали при температуре 60°C в течение 24 часов. Реакционную смесь концентрировали и дважды упаривали совместно с толуолом с получением масла желтого цвета. Масло растворяли в этилацетате и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла желтого цвета. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 20% тетрагидрофурана в толуоле) с получением 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (1,5 г, 11%) в виде бесцветной смолы. ¹H-ЯМР(400 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь ротамеров) δ 7,95 (д, J = 7,3 Гц, 1H), 4,85 – 4,72 (м, 1H), 4,69 – 4,62 (м, 1H), 4,23 – 4,13 (м, 1H), 4,07 – 3,98 (м, 1H), 3,97 – 3,88 (м, 1H), 3,00 – 2,89 (м, 1H), 2,81 – 2,67 (м, 1H), 2,09 – 1,72 (м, 7H), 1,71 – 1,58 (м, 2H), 1,25 – 1,14 (м, 3H), 1,12 – 1,05 (м, 2H); ЖХ-МС (метод В): tR 3,34 мин, МС (ЭРИ) 288,0 (M+H)+; Хиральная СВЭЖХ (метод: А) tR 2,54 мин, >95% ee и de. В атмосфере аргона 2-трибутилстаннилпиразин (607 мг, 1,65 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (500 мг, 1,74 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (244 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали

до 100°C и перемешивали в течение 32 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном, содержащим 1% триэтиламина, и наносили на силикагель. Продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (0% - 40% ацетонитрила в дихлорметане, содержащем 1% триэтиламина) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 3, 134 мг, 18%) в виде смолы оранжевой цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь ротамеров) δ 9,46 – 9,41 (м, 1H), 8,80 – 8,76 (м, 1H), 8,65 – 8,59 (м, 1H), 8,33 – 8,29 (м, 1H), 7,66 – 7,59 (м, 1H), 4,86 – 4,70 (м, 0,5H), 4,27 – 4,17 (м, 0,5H), 4,09 – 3,97 (м, 0,5H), 3,55 – 3,41 (м, 0,5H), 3,06 – 2,98 (м, 0,5H), 2,88 – 2,82 (м, 0,5H), 2,10 – 1,90 (м, 6H), 1,89 – 1,76 (м, 0,5H), 1,75 – 1,61 (м, 1,5H), 1,29 – 1,20 (м, 1,5H), 1,17 – 1,10 (м, 1,5H); ЖХ-МС (метод С): t_R 1,81 мин, МС (ЭРИ) 331,1 (M+H)⁺.

Способы синтеза конечных продуктов

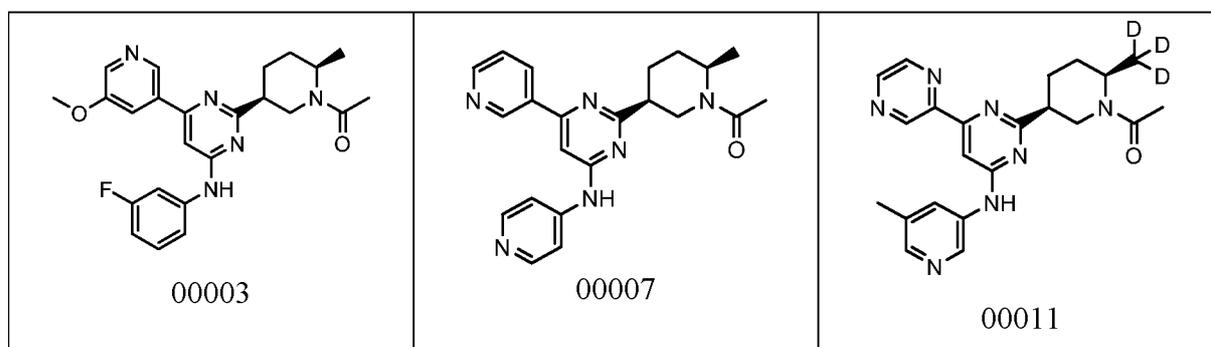
Пример 1: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00001**) и 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00002**)

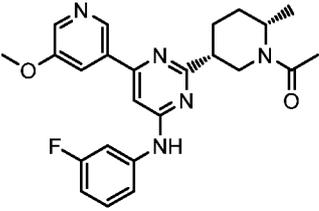


К раствору 3-амино-5-метилпиридина (0,751 г, 6,94 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (6,94 мл, 6,94 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем добавляли 1-(5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (промежуточное соединение 1, 1 г, 3,47 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом.

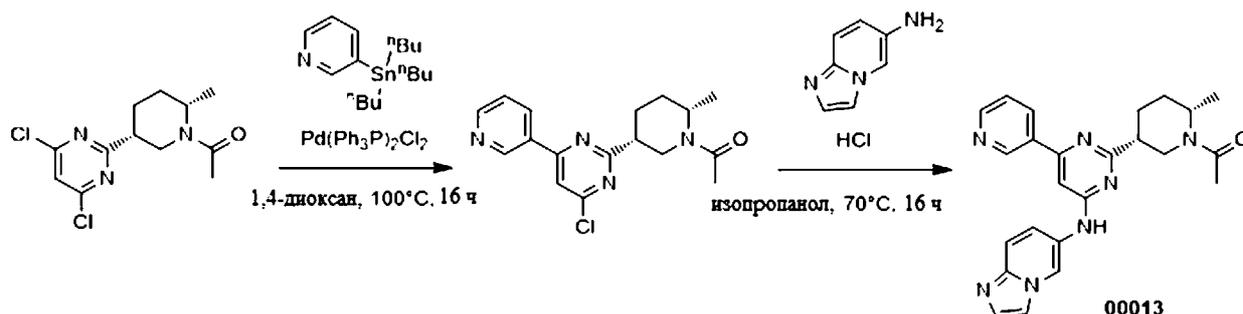
Объединенные органические слои однократно промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 5% метанола в дихлорметане) с получением 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (788 мг, 60%) в виде пены желтого цвета. ЖХ-МС (метод В): tR 1,81 мин, 100%, МС (ЭРИ) 360,1 (M+H)⁺. В атмосфере азота 2-(трибутилстаннил)пиразин (103 мг, 0,28 ммоль), 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (50 мг, 0,14 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (9,75 мг, 0,01 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл). Смесь нагревали до температуры 80°C в течение 24 часов и охлаждали до комнатной температуры. Смесь элюировали через слой C18 ацетонитрилом, фильтрат очищали хроматографией с обращенной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением 1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино))-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (22 мг, 37%) в виде твердого вещества белого цвета. Полученную смесь цис-энантиомеров подвергали хиральной препаративной сверхкритической флюидной хроматографии (SFC) (метод А) и лиофилизировали с получением обоих стереоизомеров. 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (5 мг, 22%) ЖХ-МС (метод D): tR 3,17 мин, 100%, МС (ЭРИ) 404,1 (M+H)⁺; Хиральная СВЭЖХ (метод: А): tR 3,17 мин, >95% ee и de. 1-((2R,5S)-2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (6 мг, 27%) ЖХ-МС (метод D): tR 3,17 мин, 100%, МС (ЭРИ) 404,2 (M+H)⁺; Хиральная СВЭЖХ (метод А): tR 4,60 мин, >95% ee и de.

Соединения **(00003)** - **(00012)** (как показано ниже в таблице 1) получали посредством процедур, аналогичных описанным в примере 1, с применением соответствующих исходных веществ.



 <p>00004</p>	00008	000012
00005	00009	
00006	00010	

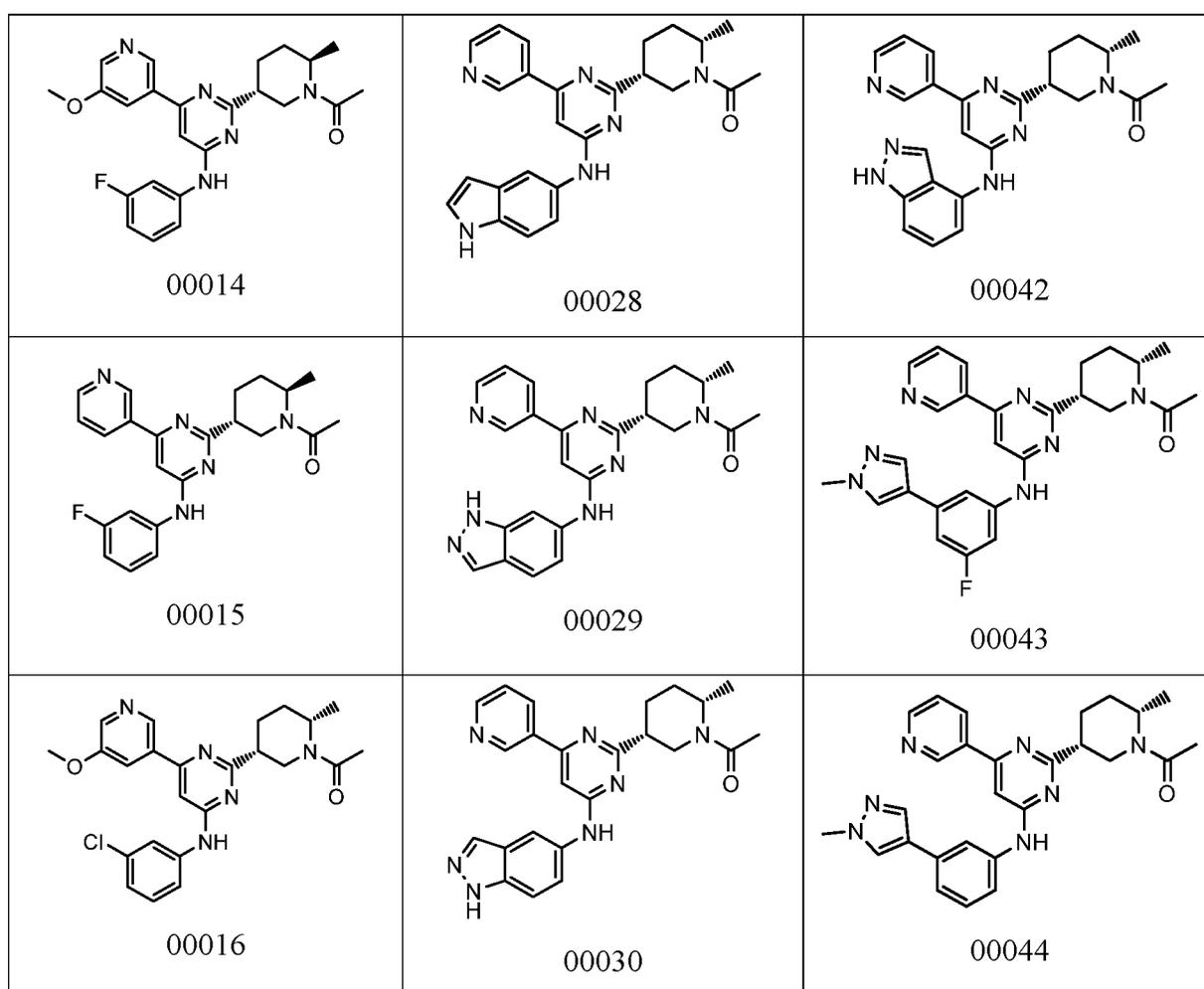
Пример 2: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-иламино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**00013**)

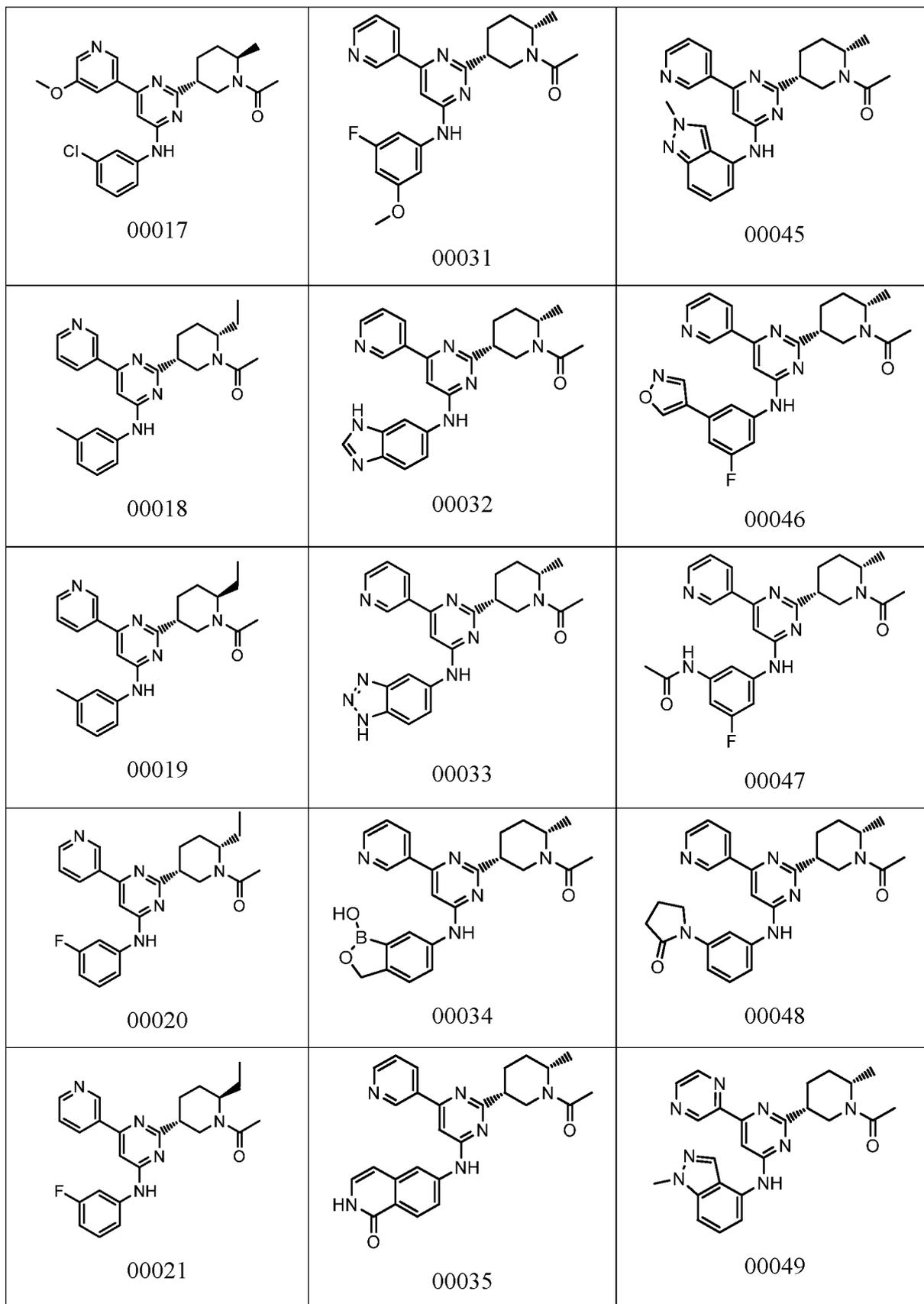


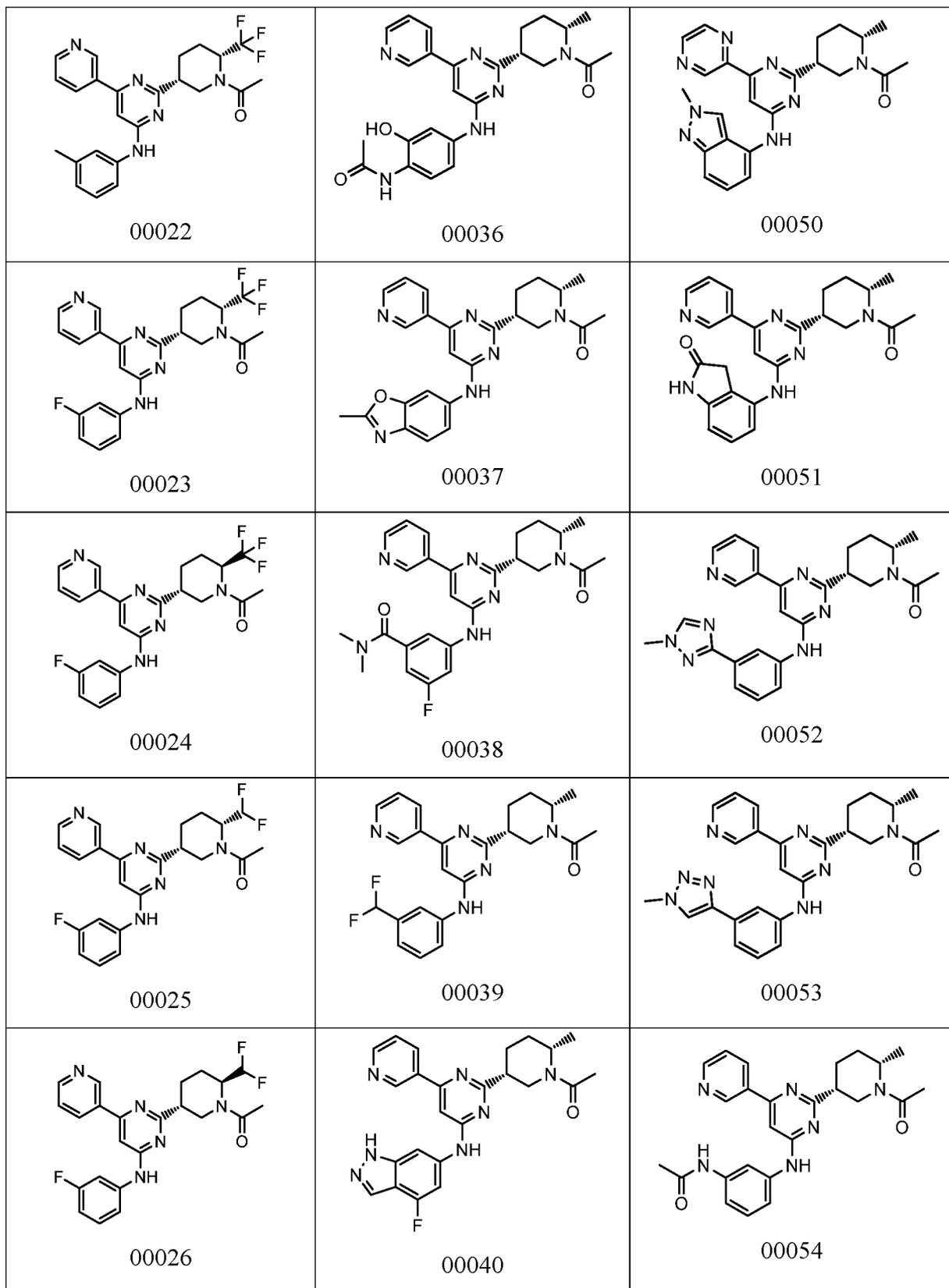
В атмосфере аргона 3-(трибутилстаннил)пиридин (607 мг, 1,65 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**промежуточное соединение 2**, 500 мг, 1,74 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (244 мг, 0,34 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 32 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном, содержащим 1% триэтиламина, и наносили на силикагель. Продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0% - 40% ацетонитрила в дихлорметане, содержащем 1% триэтиламина) с получением 1-((2S,5R)-5-

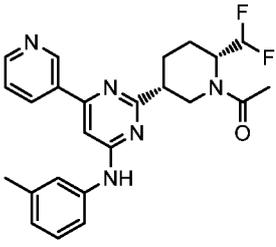
(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (134 мг, 18%) в виде смолы оранжевого цвета. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,81 мин, 100%, МС (ЭРИ) 331,1 (M+H)⁺. К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (30 мг, 0,09 ммоль) в 2-пропанол (2 мл), добавляли имидазо[1,2-а]пиридин-6-амин (36,2 мг, 0,27 ммоль) и соляную кислоту (0,02 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали сполучением масла желтого цвета. Масло очищали хроматографией с обращенной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-иламино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она в виде твердого вещества голубоватого цвета. ЖХ-МС (метод В): t_R 2,19 мин, 100%, МС (ЭРИ) 428,1 (M+H)⁺.

Соединения **(00014) - (00060)** (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 2, с применением соответствующих исходных веществ.



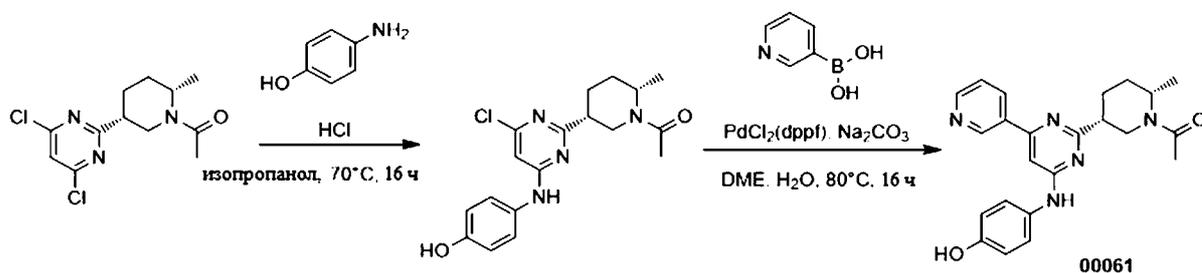




 <p>00027</p>	<p>00041</p>	<p>00055</p>
--	--------------	--------------

<p>00056</p>	<p>00058</p>	<p>00060</p>
<p>00057</p>	<p>00059</p>	

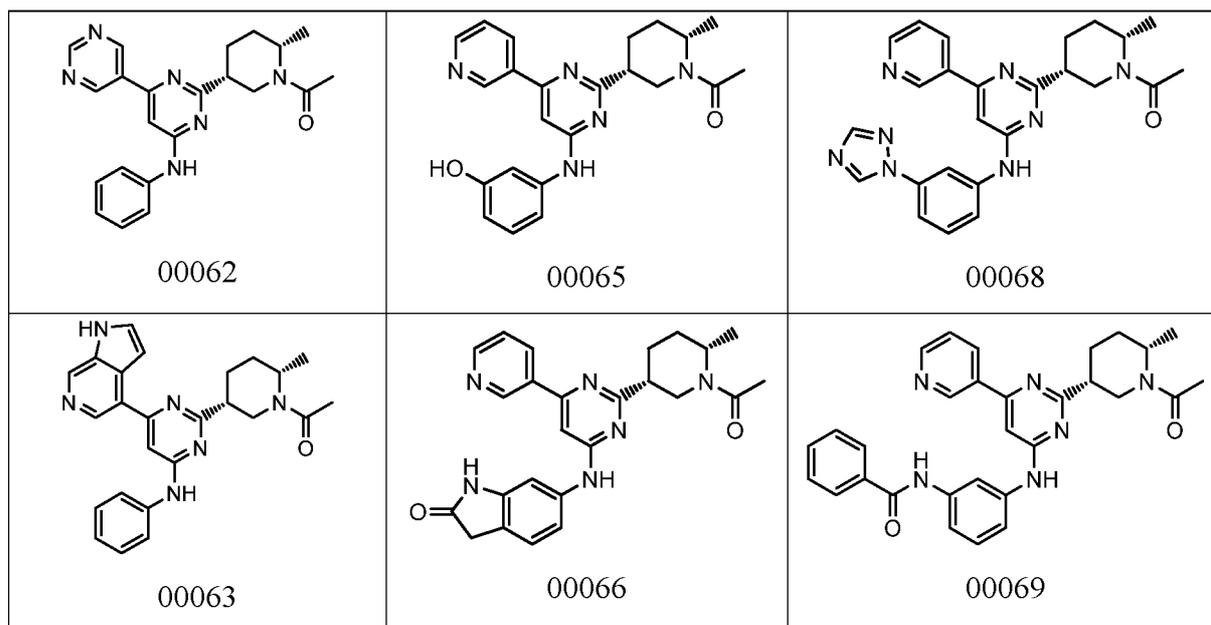
Пример 3: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((4-гидроксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**00061**)

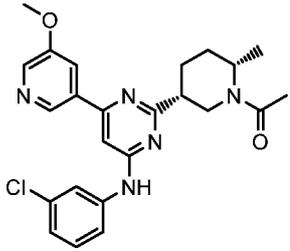


К раствору 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (промежуточное соединение 2, 50 мг, 0,17 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) добавляли 4-аминофенол (19,9 мг, 0,18 ммоль) и концентрированную соляную кислоту (0,03 мл, 0,35 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 часов и концентрировали. Остаток повторно растворяли в воде, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната

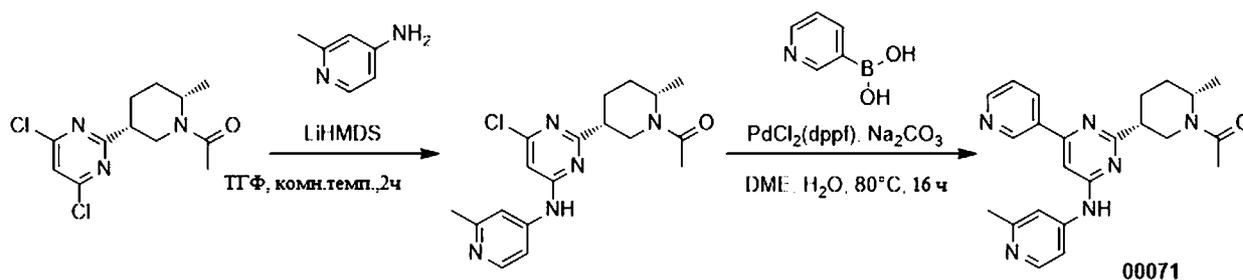
натрия и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества. Твердое вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (20 мг, 32%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод А): tR 1,81 мин, 100%, МС (ЭРИ) 361,1 (M+H)⁺. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((4-гидроксифенил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (18,7 мг, 0,05 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (24 мг, 0,20 ммоль), карбонат натрия (22 мг, 0,20 ммоль) и PdCl₂(dppf) (8,4 мг, 11 мкмоль) растворяли в смеси 1,2-диметоксиэтана (3 мл) и воды (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали через слой короткой колонки C18, очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод А) и лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета с 82% de. Далее продукт очищали посредством хиральной препаративной SFC (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((4-гидроксифенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин)-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (5,6 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод В): tR 2,48 мин, 100%, МС (ЭРИ) 404,1 (M+H)⁺; Хиральный SFC (метод С): tR 5,39 мин, >95% ee и de.

Соединения (00062) - (00070) (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 3, с применением соответствующих исходных веществ.



 00064	00067	00070
--	-------	-------

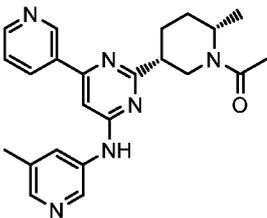
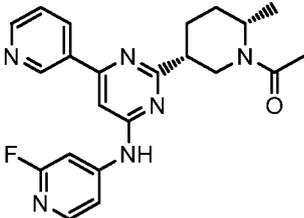
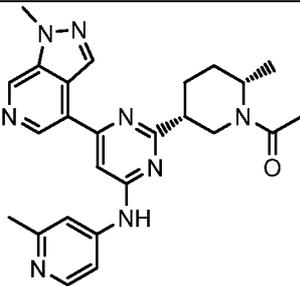
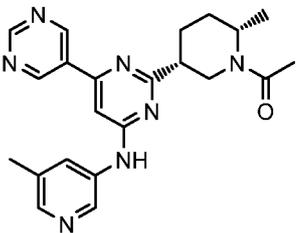
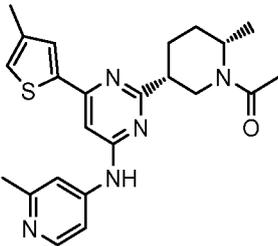
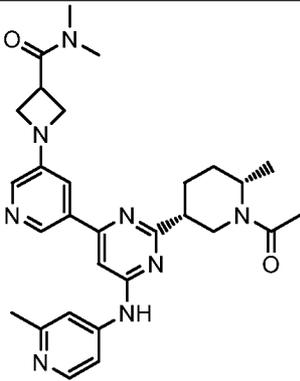
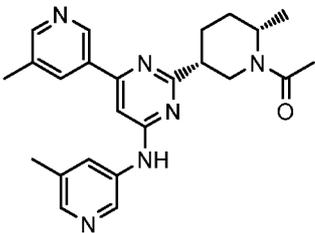
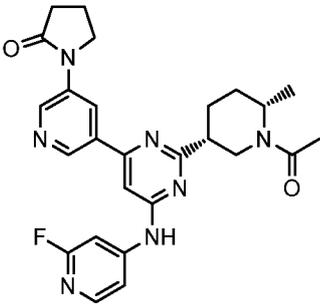
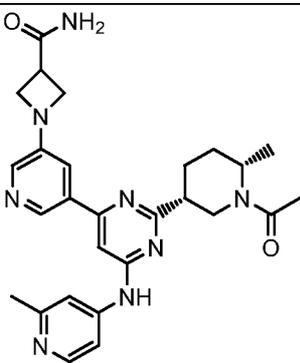
Пример 4: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00071**)

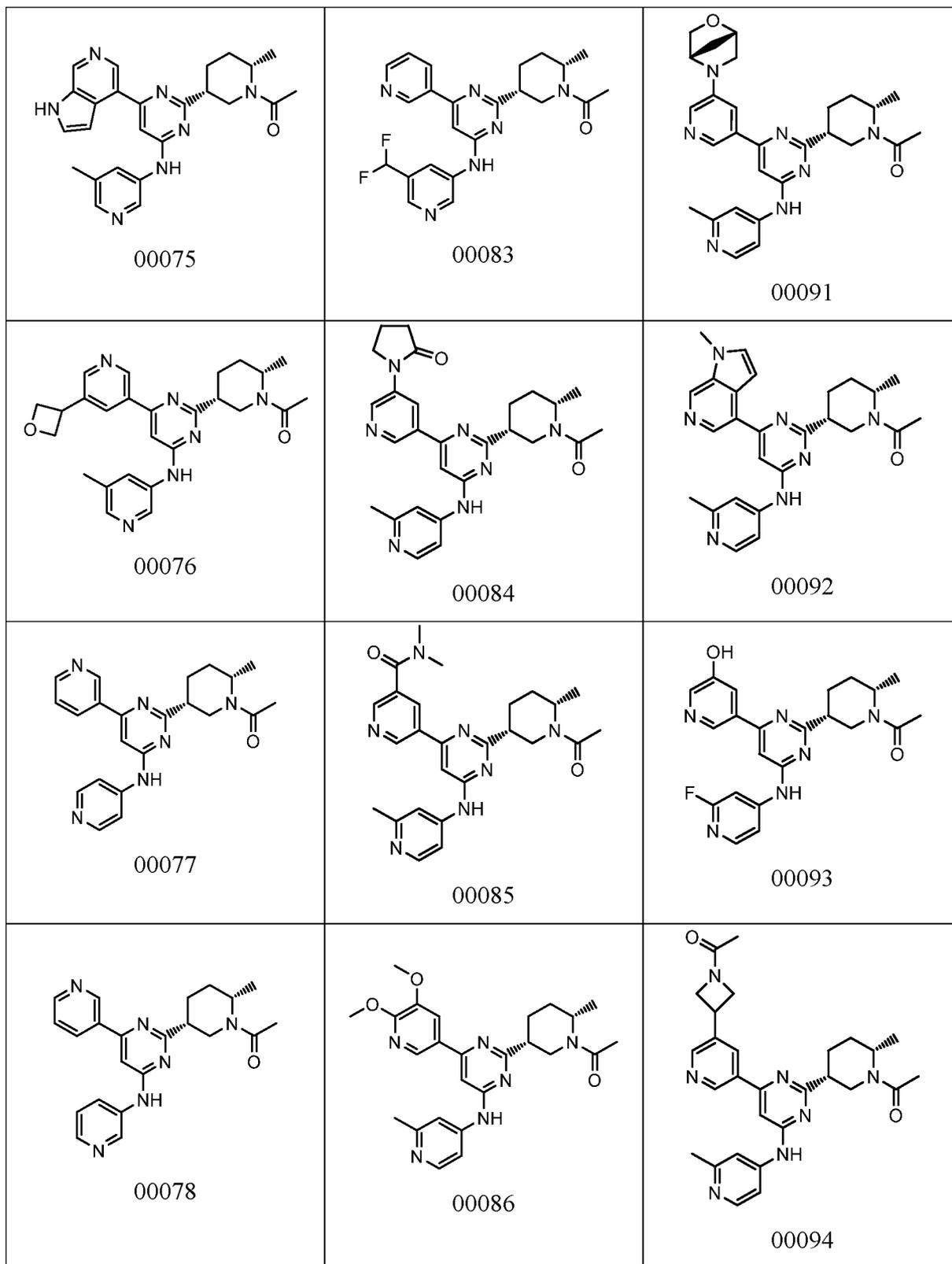


К раствору 2-метилпиридин-4-амина (3,19 г, 29,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (29,5 мл, 29,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Затем добавляли 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (промежуточное соединение 2, 850 мг, 2,95 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) в течение 10 минут и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь выливали в насыщенный раствор хлорида аммония и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои однократно промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла коричневого цвета. Масло очищали колоночной хроматографией на силикагеле (80% - 100% этилацетата в н-гептане, затем 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (275 мг, 25%) в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (метод А): tR 1,49 мин, 100%, МС (ЭРИ) 360,1 (M+H)⁺. В атмосфере азота 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (275 мг, 0,76 ммоль), карбонат натрия (162 мг, 1,53 ммоль), пиридин-3-бороновую кислоту (188 мг, 1,53 ммоль) и аддукт PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (62,4 мг, 0,08 ммоль) растворяли в смеси 1,2-диметоксиэтана (6 мл) и воды (2 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение 1 часа, фильтровали через фильтр C18 и концентрировали с получением темного остатка. Остаток очищали хроматографией с вкусной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением твердого вещества светло-желтого цвета. Продукт дополнительно очищали с

помощью хирального препаративного SFC (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((2-метилпиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (135 мг, 41%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХ-МС (метод D): tR 3,06 мин, 100%, МС (ЭРИ) 403,2 (M+H)⁺; Хиральный SFC (метод В): tR 3,60 мин, >95% ee и de.

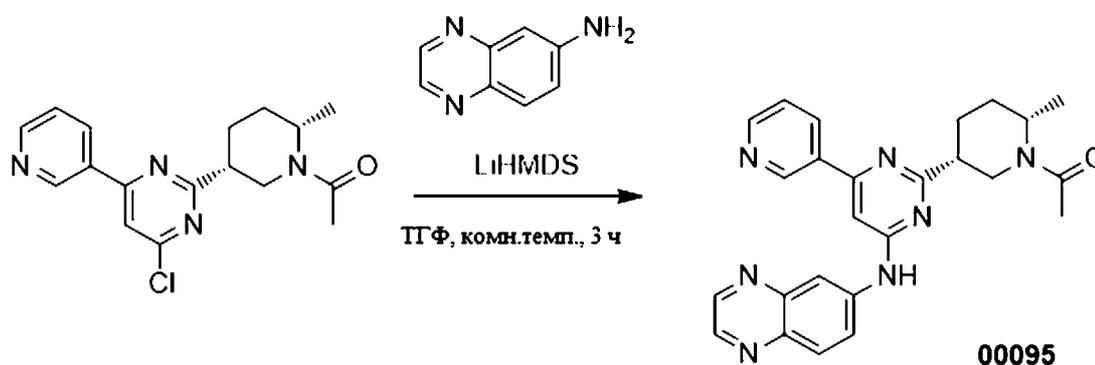
Соединения **(00072) - (00094)** (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 4, с использованием соответствующих исходных веществ.

 <p>00072</p>	 <p>00080</p>	 <p>00088</p>
 <p>00073</p>	 <p>00081</p>	 <p>00089</p>
 <p>00074</p>	 <p>00082</p>	 <p>00090</p>



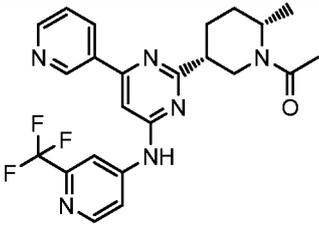
00079	00087	
-------	-------	--

Пример 5: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(хиноксалин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00095**)

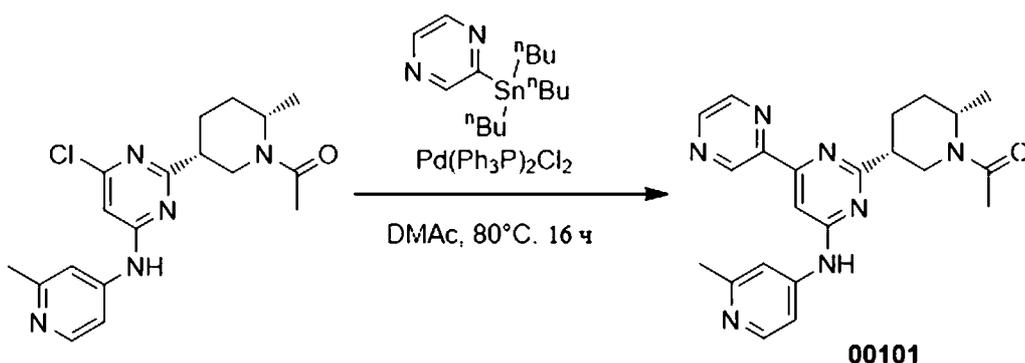


К раствору хиноксалин-6-амина (26,3 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 1М бис(триметилсилил)амид лития в тетрагидрофуране (0,18 мл, 0,18 ммоль). Затем 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (30 мг, 0,09 ммоль, приготовленного по примеру 2), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь разбавляли водой (2 мл) и концентрировали с получением остатка темно-коричневого цвета. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой (метод В) с последующей хроматографией с обращенной фазой (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(пиридин-3-ил)-6-(хиноксалин-6-иламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (5 мг, 12%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (метод В): tR 2,79 мин, 100%, МС (ЭРИ) 440,1 (M+H)+.

Соединения (**00096**) - (**00100**) (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 5, с применением соответствующих исходных веществ.

00096	 00098	00100
00097	00099	

Пример 6: Синтез 1-((2*S*,5*R*)-2-метил-5-(4-((2-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00101**)

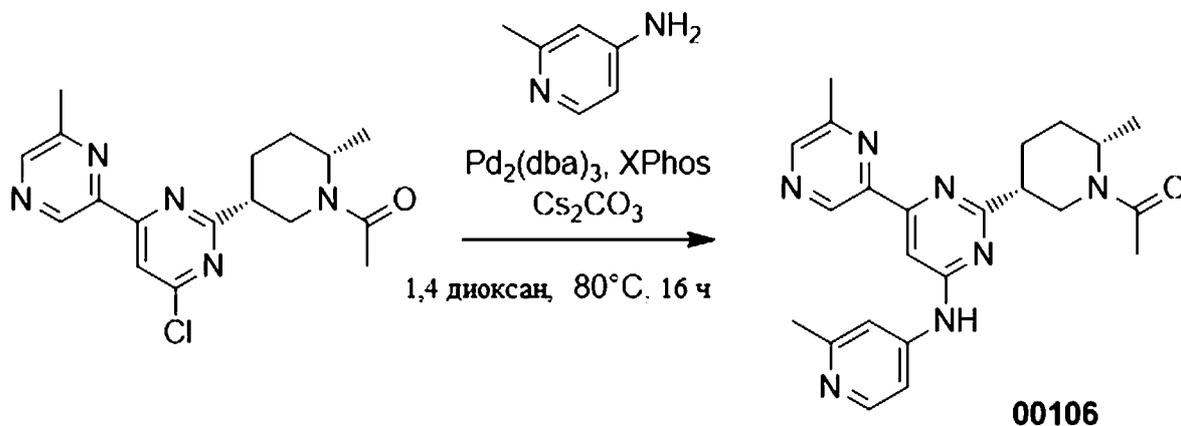


В атмосфере азота 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-хлор-6-((2-метилпиперидин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (75 мг, 0,21 ммоль, получен способом, описанным примере 4), 2-трибутилстаннилпиразин (154 мг, 0,42 ммоль) и хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (14,63 мг, 0,02 ммоль) в *N,N*-диметилацетамиде (3 мл) нагревали до температуры 80°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и элюировали через слой С18 ацетонитрилом. Фильтрат очищали хроматографией с обращенной фазой (метод В) и препаративной SFC (метод В) с получением 1-((2*S*,5*R*)-2-метил-5-(4-((2-метилпиперидин-4-ил)амино)-6-(пиразин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (24 мг, 28%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод D): tR 3,08 мин, 100%, МС (ЭРИ) 404,2 (M+H)⁺; Хиральный SFC (метод В): tR 3,77 мин, >95% ee и de.

Соединения (**00102**) - (**00105**) (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 6, с применением соответствующих исходных веществ.

00102	00104	
00103	00105	

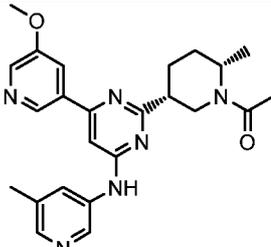
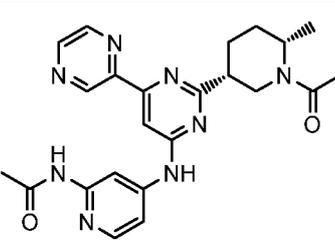
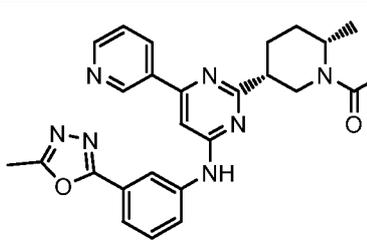
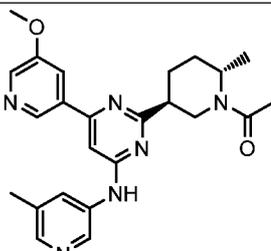
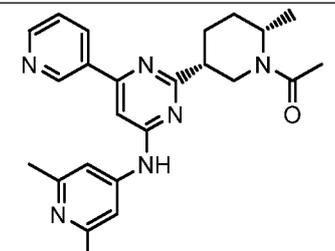
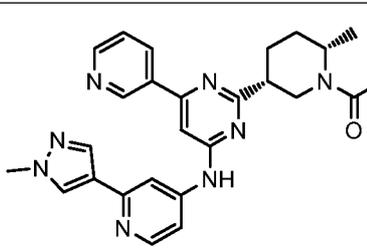
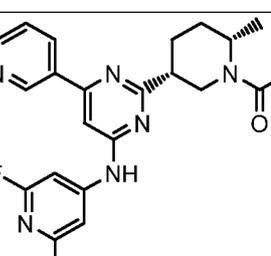
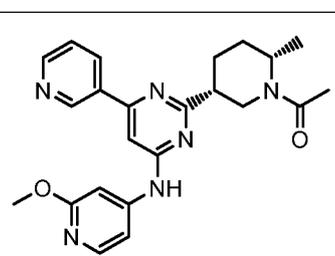
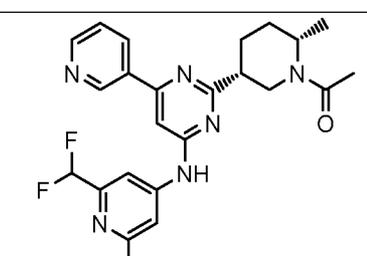
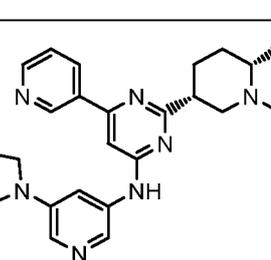
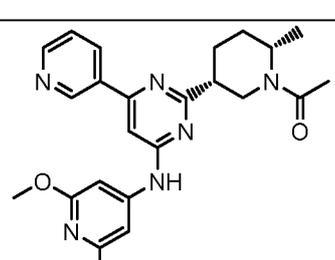
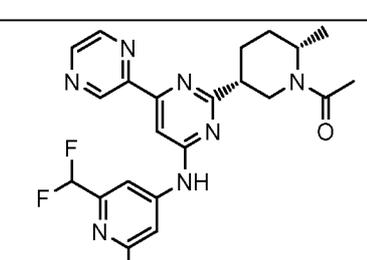
Пример 7: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(6-метилпиперазин-2-ил)-6-((2-метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00106**)



В атмосфере аргона 2-метилпиридин-4-амин (188 мг, 1,74 ммоль), 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(6-метилпиперазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (200 мг, 0,58 ммоль, полученный способом, аналогичным описанному в примере 2), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (26,5 мг, 0,03 ммоль), XPhos (27,6 мг, 0,06 ммоль) и карбонат цезия (659 мг, 2,02 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) нагревали до температуры 80°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением смолы. Смолу очищали хроматографией с обращенной фазой (метод А), затем хроматографией с обращенной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(6-метилпиперазин-2-ил)-6-((2-

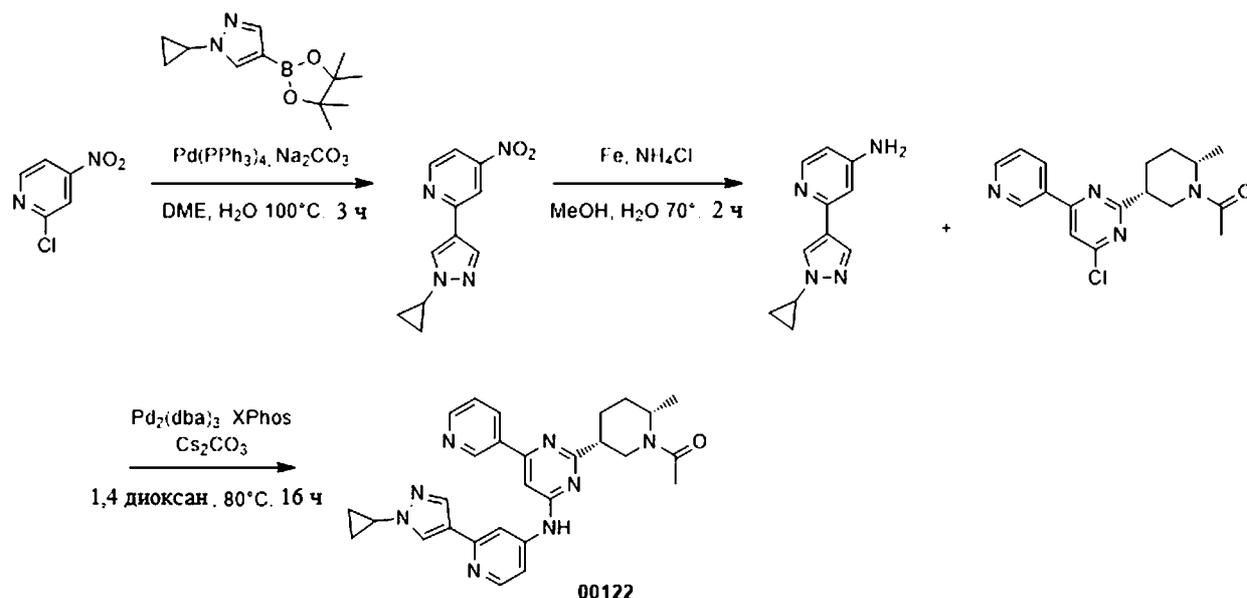
метилпиридин-4-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (20 мг, 16%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод D): tR 3,19 мин, 100%, МС (ЭРИ) 418,2 (M+H)+.

Соединения **(00107) - (00121)** (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 7, с применением соответствующих исходных веществ.

 <p>00107</p>	 <p>00112</p>	 <p>00117</p>
 <p>00108</p>	 <p>00113</p>	 <p>00118</p>
 <p>00109</p>	 <p>00114</p>	 <p>00119</p>
 <p>00110</p>	 <p>00115</p>	 <p>00120</p>

00111	00116	00121
-------	-------	-------

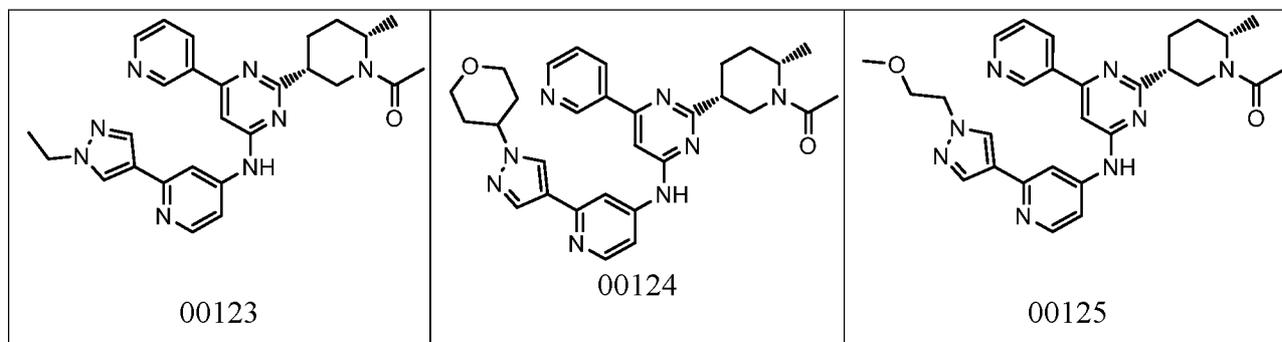
Пример 8: Синтез 1-((2*S*,5*R*)-5-(4-((2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**00122**)



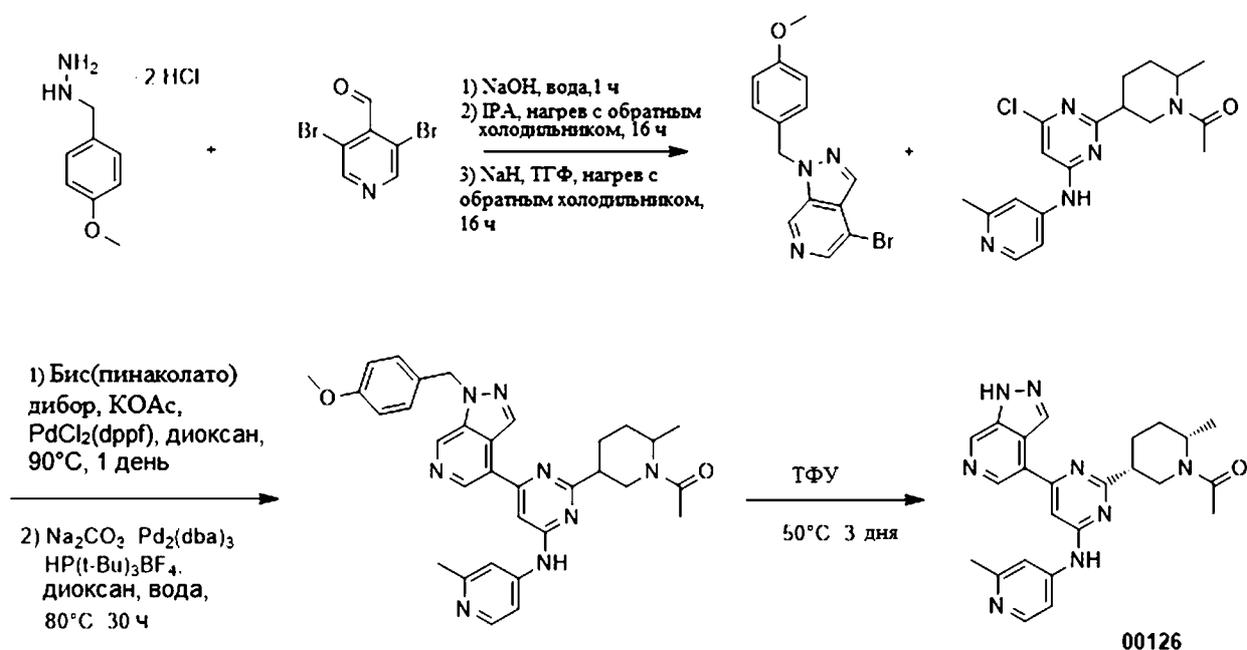
В атмосфере аргона 2-хлор-4-нитропиридин (150 мг, 0,95 ммоль), 1-циклопропил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1*H*-пиразол (244 мг, 1,04 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (54,7 мг, 0,05 ммоль) и карбонат натрия (201 мг, 1,89 ммоль) в 1,2-диметоксиэтано (6,5 мл) и воду (1,63 мл) нагревали до температуры 100°C в течение 3 часов. Смесь разбавляли этилацетатом и водой. Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением твердого вещества коричневого цвета. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией (от 5% до 40% этилацетата в *n*-гептане) с получением 2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-нитропиридина (190 мг, 0,83 ммоль, 87%) в виде твердого вещества желтого цвета. ЖХ-МС (метод С): *t*R 1,79 мин, 100%, МС (ЭРИ) 231,1 (М+Н)⁺. К суспензии 2-(1-циклопропил-1*H*-пиразол-4-ил)-4-нитропиридина (190 мг, 0,83 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли железо (230 мг, 4,13 ммоль) и хлорид аммония (221 мг, 4,13 ммоль), а затем воду (12 мл). Смесь нагревали до температуры 70°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между

этилацетатом и смесью воды и насыщенным соевым раствором (1:1). Слои разделяли, и водный слой трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амина (148 мг, 0,74 ммоль, 90%) в виде масла светло-желтого цвета. ЖХ-МС (метод С): t_R 1,44 мин, 98%, МС (ЭРИ) 201,1 (M+H)⁺. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (75 мг, 0,23 ммоль, полученный в примере 2), 2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-амина (55 мг, 0,27 ммоль), Pd₂(dba)₃ (10 мг, 0,01 ммоль), XPhos (11 мг, 0,02 ммоль) и карбоната цезия (148 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) нагревали до температуры 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали этилацетатом и метанолом (1:1). Фильтрат концентрировали, очищали хроматографией с обращенной фазой (метод В), затем препаративной SFC (метод В) с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((2-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)пиридин-4-ил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 0,03 ммоль, 12%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод D): t_R 3,17 min, 100%, МС (ЭРИ) 495,2 (M+H)⁺

Соединения **(00123)** - **(00125)** (как показано ниже в таблице 1) получали в соответствии с процедурами, аналогичными описанным в примере 8, с применением соответствующих исходных веществ.



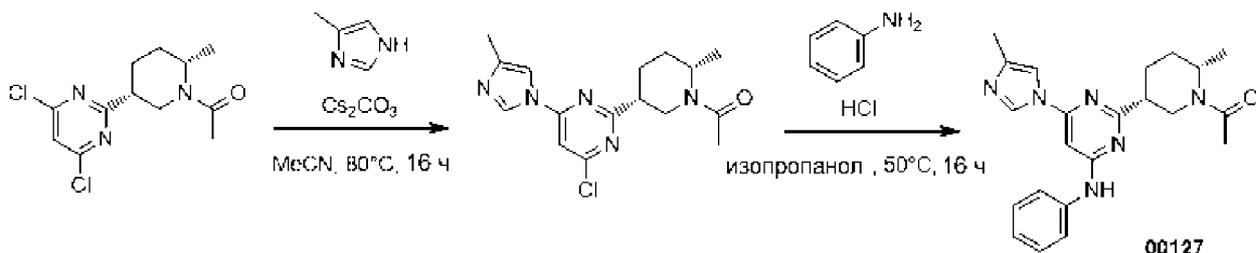
Пример 9: Синтез (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиперидин-3-ил)амино)-6-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она **(00126)**



К суспензии дигидрохлорида (4-метоксибензил)гидразина (4,3 г, 19 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли раствор 50% гидроксида натрия в воде (1,0 мл, 38 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Соли отфильтровывали через стеклянный фильтр (фильтр Шотта) и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением липкого твердого вещества белого цвета. Твердое вещество суспендировали в 2-пропанол (50 мл) и добавляли 3,5-дибромизоникотиновый альдегид (5,0 г, 19 ммоль). Смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов, в результате чего образовалась суспензия оранжевого цвета. Суспензии оставляли остывать до комнатной температуры и добавляли воду (25 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали смесью 2-пропанол/вода (4/1, об./об., 50 мл). Твердое вещество переносили в колбу и дважды упаривали совместно с этилацетатом. Остаток суспендировали в тетрагидрофуране (100 мл) при комнатной температуре и добавляли гидрид натрия (0,38 г, 9,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и затем перемешивали с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду (300 мл) и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением 4-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (515 мг, 18%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (метод А): t_R 2,00 min, 92%, МС (ЭРИ) 318,0/320,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. Продуваемую азотом смесь 4-бром-1-(4-метоксибензил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридина (177 мг, 0,56 ммоль), бис(пинаколато)дибора (155 мг, 0,61 ммоль), ацетата калия (82 мг, 0,83 ммоль) и дихлорида 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) (23 мг, 0,028 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при температуре 80°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество бис(пинаколато)дибора (155 мг, 0,61 ммоль), ацетата калия (82 мг, 0,83 ммоль) и дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II) (23 мг, 0,028 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1-(5-(4-хлор-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (100 мг, 0,28 ммоль, полученный способом, аналогичным описанному в примере 4), карбонат натрия (59 мг, 0,56 ммоль), тетрафторборат три-трет-бутилфосфония (8,1 мг, 30 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (13 мг, 10 мкмоль), 1,4-диоксан (3 мл) и воду (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 30 часов. Реакционную смесь оставляли остывать до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Твердые вещества удаляли фильтрованием, и реакционную смесь фильтровали через небольшой слой C18, применяя ацетонитрил в качестве элюента. Продукт очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод А), затем следовала вторая очистка посредством хроматографии с обращенной фазой (метод В) с получением 1-(5-(4-(1-(4-метоксибензил))-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 8%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ЖХ-МС (метод С): t_R 2,01 мин, 98%, МС (ЭРИ) 563,2 (M+H)⁺. Раствор 1-(5-(4-(1-(4-метоксибензил))-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)-6-((5-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (13 мг, 23 мкмоль) в трифторуксусной кислоте (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, нагревали до температуры 50°C и перемешивали 3 дня. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод В) с получением (+/-)-*цис*-1-(2-метил-5-(4-((5-метилпиридин-3-ил)амино)-6-(1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-4-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (9 мг, 88%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод D): t_R 3,02 мин, 100,97%, МС (ЭРИ) 443,2 (M+H)⁺.

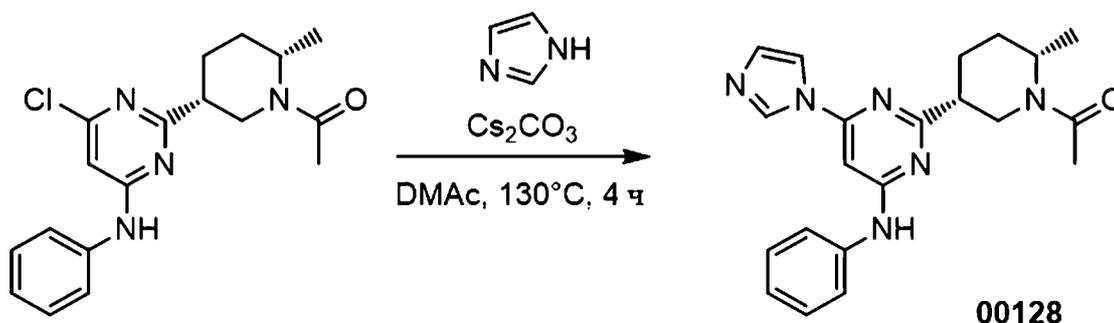
Пример 10: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(4-метил-1H-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (00127)



К смеси 4-метилимидазола (8 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (34 мг, 0,10 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли 1-((2S,5R)-5-(4,6-дихлорпиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-он (**промежуточное соединение 2**, 30 мг, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (0,5 мл) и ДМСО (1 мл), очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (16 мг, 0,05 ммоль, 43%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод А): tR 1,55 мин, 98%, МС (ЭРИ) 334,1 (M+H)⁺. Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этана -1-она (15 мг, 0,05 ммоль), анилина (0,01 мл, 0,14 ммоль) и соляной кислотой (0,01 мл, 0,14 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) перемешивали при температуре 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли ДМСО, очищали хроматографией с обращенной фазой (метод А и В) и лиофилизировали с получением

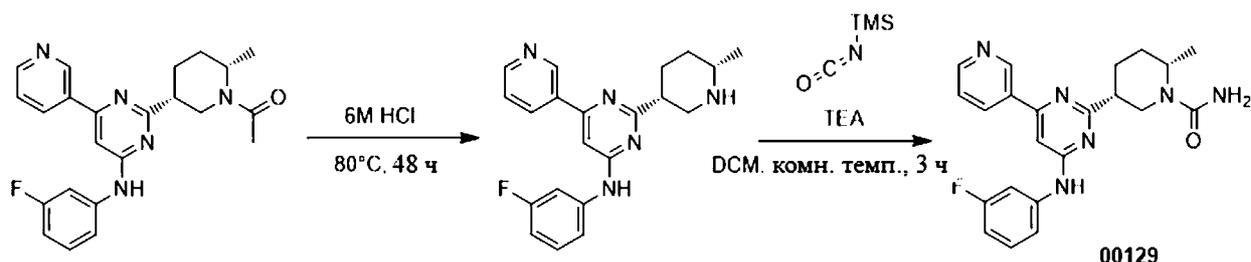
1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-(4-метил-1Н-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (9 мг, 0,02 ммоль, 46%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод В): tR 2,72 мин, 100%, МС (ЭРИ) 391,1 (M+H)⁺.

Пример 11: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-(1Н-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**00128**)



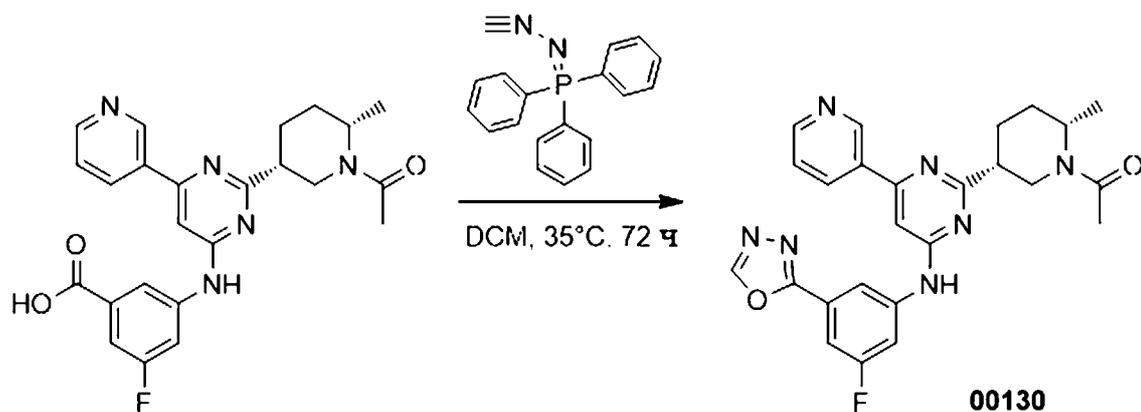
Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (37 мг, 0,10 ммоль, полученный способом, аналогичным описанному в примере 3), имидазол (149 мг, 0,20 ммоль) и карбонат цезия (65 мг, 0,20 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1 мл) перемешивали при температуре 130°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метанолом (1 мл). Раствор очищали посредством хроматографии с обращенной фазы (метод В), затем препаративной SFC (метод А) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-(1Н-имидазол-1-ил)-6-(фениламино)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (8 мг, 0,01 ммоль, 21%). ЖХ-МС (метод D): tR 3,39 мин, 100%, МС (ЭРИ) 377,2 (M+H)⁺.

Ссылочный пример 12: Синтез (2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксамида (**00129**)



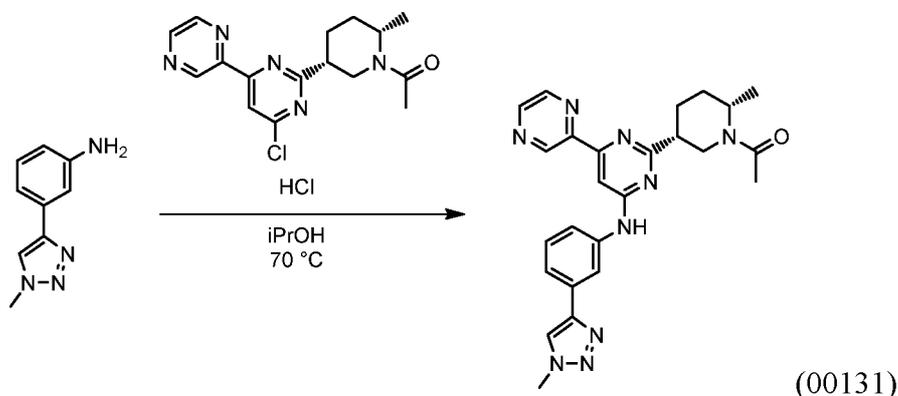
Раствор 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (26 мг, 0,06 ммоль, полученный способом, аналогичным описанному в примере 3) и 6M соляной кислоты (6 мл, 36,0 ммоль) перемешивали при температуре 80°C в течение 48 часов. Смесь концентрировали и очищали посредством SCX (ионообменной) хроматографии (промывали метанолом и элюировали 3,5 М раствором аммиака в метаноле) с получением N-(3-фторфенил)-2-((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (26 мг, 93%) в виде твердого вещества бежевого цвета. ЖХ-МС (метод C): tR 1,87 мин, 83%, МС (ЭРИ) 364,2 (M+H)⁺. К раствору N-(3-фторфенил)-2-((3R,6S)-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-амина (26 мг, 0,06 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,18 ммоль) и триметилсилилизоцианат (8,04 мкл, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод B) и лиофилизировали с получением (2S,5R)-5-(4-((3-фторфенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-карбоксамида (7 мг, 27%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод D): tR 3,38 мин, 99%, МС (ЭРИ) 407,2 (M+H)

Пример 13: Синтез 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**00130**)



К суспензии 3-((2-((3R,6S)-1-ацетил-6-метилпиперидин-3-ил)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-фторбензойной кислоты (46 мг, 0,10 ммоль, полученная способом, аналогичным описанному в примере 2) в дихлорметане (5 мл) добавляли раствор (изоцианимино)трифенилфосфорана (62 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение 72 часов и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-5-(4-((3-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил))фенил)амино)-6-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (129 мг, 24%) в виде твердого вещества белого цвета. ЖХ-МС (метод В): t_R 3,03 мин, 96%, МС (ЭРИ) 474,2 (M+H)⁺.

Пример 14: Синтез 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (**00131**)



К раствору 1-((2S,5R)-5-(4-хлор-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)-2-метилпиперидин-1-ил)этан-1-она (**промежуточное соединение 3**, 120 мг, 0,36 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл), добавляли 3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)анилин (188 мг, 1,08 ммоль) и соляную кислоту (0,08 мл, 1,08 ммоль). Смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 16 часов, выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением масла желтого цвета. Масло очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (метод В) и лиофилизировали с получением 1-((2S,5R)-2-метил-5-(4-((3-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)амино)-6-(пиазин-2-ил)пиримидин-2-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (102 мг, 60%) в виде твердого вещества белого цвета. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆, смесь ротамеров) δ 10,01 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 9,56 (дд, $J = 11,0, 1,1$ Гц, 1H), 8,80 (д, $J = 1,5$ Гц, 2H), 8,54 – 8,42 (м, 2H), 7,72 – 7,54 (м, 2H), 7,53 – 7,39 (м, 2H), 4,86 – 4,76 (м, 1H), 4,27 – 4,16 (м, 0,5H), 4,15 – 4,03 (м, 3,5H), 3,58 – 3,42 (м, 0,5H), 3,00 – 2,86 (м, 1H), 2,86 – 2,68 (м, 0,5H), 2,17 – 1,96 (м, 5H), 1,93 – 1,77 (м, 0,5H), 1,76 – 1,64 (м, 1,5H), 1,27 (д, $J = 6,8$ Гц, 1,5H), 1,13 (д, $J = 7,0$ Гц, 1,5H); ЖХ-МС (метод D): t_R 3,31 мин, МС (ЭРИ) 470,2 (M+H)⁺.

Пример 15: Кристаллическая структура бромдомена CREBBP человека в комплексе с соединением 00004

КРИСТАЛЛИЗАЦИЯ

Экспериментальная установка

Применяемая для кристаллизации конструкция, включала остатки 1081 - 1197. Кристаллы CREBBP в комплексе с соединением 00004 получали с применением установок для метода “висячей капли” посредством диффузии в парах. CREBBP в концентрации 20,3 мг/мл (10 mM Hepes, 500 mM NaCl, 5% глицерин, 0,5 mM TCEP (трис(2-карбоксиэтил)фосфин), pH 7,4) предварительно инкубировали с 4,3 mM (3,0-кратный молярный избыток) 00004 (150 mM в ДМСО) в течение 1 часа. Затем 1 мкл раствора белка смешивали с 1 мкл резервуарного раствора (0,1 M MgCl₂, 0,1 M сольват/NaOH, pH 6,3, 18% (масса/объем) PEG 6000 и 10% (об/об) этиленгликоль) и уравнивали при 4°C над 0,4 мл резервуарного раствора. Образовывались хорошо дифрагирующие кристаллы, которые выращивали до полного размера за 4 дня.

СБОР ДАННЫХ

Осуществляли криозащиту кристаллов путем добавления 10% глицерина (конечная концентрация) к кристаллизационной капле до ее подвеса. Полный набор данных кристалла CREBBP/00004 с применением рабочей длины волны 1,6 Å собирали на оборудовании Diamond Light Source (Didcot, UK, канал излучения i03), и данные интегрировали, анализировали и масштабировали посредством программ XDS, Pointless и Aimless в конвейере обработки данных autoPROC (таблица 1).

Таблица 1: Статистика сбора данных

Пространственная группа	P2 ₁
Параметр элементарной ячейки [Å]	a=70,4, b=58,6, c=73,2 $\alpha=90,0$, $\beta=115,4$, $\gamma=90,0$
Пределы разрешения [Å]	66,14-1,60 (1,63-1,60)
Число уникальных рефлексов	68872 (2664)
I/ σ (I)	14,9 (2,2)
Полнота [%]	97,2 (75,5)
Избыточность	3,3 (2,1)
R _{meas}	0,050 (0,460)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И УТОЧНЕНИЕ СТРУКТУРЫ

Молекулярное замещение осуществляли с применением ранее определенной структуры CREBBP в качестве исходной модели. В результате нескольких серий переменного ручного восстановления и уточнения посредством программы REFMAC5 получали конечную модель (таблица 2). Факторы атомного замещения моделировали посредством одиночного изотропного B-фактора на один атом.

Таблица 2: Статистика уточнения

Пределы разрешения	35,00-1,60 (1,64-1,60)
R _{work}	0,151 (0,305)
R _{free}	0,190 (0,351)
Полнота [%]	97,2 (77,6)

Результаты

Авторы настоящего изобретения получили кристаллы CREBBP/00004, которые дифрагировали с разрешением 1,6 Å и определили трехмерную структуру комплекса белок-лиганд. Определенная электронная плотность на карте пропусков Fo-Fc исходной модели на участке связывания соединения в каждой цепи CREBBP показала связывание всего соединения (фигура 3) и обеспечивает его определенное размещение. Кроме того, структура также подтверждает абсолютную стереохимию соединения 00004 (2S, 5R на пиперидиновом фрагменте).

BromoKdMAX-анализ

BromoKdMAX осуществляли на DiscoverX. Этот анализ можно применять для определения того, связываются ли соединения по настоящему изобретению с бромодоменом р300 и/или бромодоменом СВР с определенным K_d (например, 100 нМ или меньше).

Принцип анализа является следующим:

BROMOscan™ представляет собой новую ведущую в отрасли платформу для идентификации низкомолекулярных ингибиторов бромодомена. Основанная на проверенной технологии KINOMEscan™, BROMOscan™ использует запатентованный анализ сайт-направленной конкуренции связывания лиганда для количественного определения взаимодействий между анализируемыми соединениями и бромодоменами. Эта устойчивая и надежная аналитическая панель подходит для высокопроизводительного скрининга и предоставляет количественные данные о связывании лигандов для способствования идентификации и оптимизации эффективных и селективных низкомолекулярных ингибиторов бромодомена. Анализы BROMOscan™ включают следовые концентрации бромодомена (<0,1 нМ) и, таким образом, сообщают об истинных

термодинамических значениях K_d ингибитора в широком диапазоне аффинности (от $<0,1$ нМ до >10 мкМ).

Анализ осуществляли следующим образом:

Для анализа бромодомена, штаммы фага Т7, демонстрирующие бромодомены, выращивали параллельно в 24-луночных блоках в носителе *E. coli*, полученном из штамма BL21. *E. coli* выращивали до логарифмической фазы и инфицировали фагом Т7 из замороженного стокового раствора (множественность заражения = 0,4) и инкубировали при встряхивании при температуре 32°C до лизиса (90-150 минут). Лизаты центрифугировали (5000×g) и фильтровали (0,2 мкм) с удалением клеточного дебриса. Магнитные микроносители, покрытые стрептавидином, обрабатывали биотинилированными низкомолекулярными или ацетилированными пептидными лигандами в течение 30 минут при комнатной температуре с получением аффинных смол для анализа бромодомена. Гранулы с присоединенным лигандом блокировали избыточным количеством биотина и промывали блокирующим буфером (SeaBlock (Pierce), 1% БСА, 0,05% Твин 20, 1 мМ ДТТ) с удалением несвязанного лиганда и уменьшения неспецифического связывания фага. Реакции связывания осуществляли комбинированием бромодоменов, аффинных гранул с присоединенным лигандом и анализируемых соединений в 1× буфере для связывания (17% SeaBlock, 0,33× ФСБ, 0,04% Твин 20, 0,02% БСА, 0,004% азид натрия, 7,4 мМ ДТТ). Анализируемые соединения получали в виде маточных растворов 1000× в 100% ДМСО. K_d определяли посредством 11-точечных 3-кратных серий разведений соединения с одной контрольной точкой ДМСО. Все соединения для измерения K_d распределяли методом акустического переноса (бесконтактное дозирование) в 100% ДМСО. Затем соединения разбавляли непосредственно в анализах таким образом, чтобы конечная концентрация ДМСО составляла 0,09%. Все реакции осуществляли в полипропиленовых 384-луночных планшетах. Каждый имел конечный объем 0,02 мл. Планшеты для анализа инкубировали при комнатной температуре при встряхивании в течение 1 часа, и аффинные гранулы промывали промывочным буфером (1× ФСБ, 0,05% Твин 20). Затем гранулы повторно суспендировали в элюирующем буфере (1× ФСБ, 0,05% Твин 20, 2 мкМ небитинилированного аффинного лиганда) и инкубировали при комнатной температуре при встряхивании в течение 30 минут. Концентрацию бромодомена в элюатах определяли методом количественной ПЦР.

Результаты были следующими:

Название соединения	Генный символ	Генный символ	Модификатор	K_d (нМ)
	DiscoverX	Entrez		

00004	ATAD2A	ATAD2	>	10000
00004	ATAD2B	ATAD2B	>	10000
00004	BAZ2A	BAZ2A	>	10000
00004	BAZ2B	BAZ2B	>	10000
00004	BRD1	BRD1	>	10000
00004	BRD2(1)	BRD2	>	10000
00004	BRD2(1,2)	BRD2	=	7600
00004	BRD2(2)	BRD2	>	10000
00004	BRD3(1)	BRD3	>	10000
00004	BRD3(1,2)	BRD3	>	10000
00004	BRD3(2)	BRD3	>	10000
00004	BRD4(1)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(1,2)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(2)	BRD4	>	10000
00004	BRD4(полноразмерный, короткая изоформа)	BRD4	=	7100
00004	BRD7	BRD7	>	10000
00004	BRD8(1)	BRD8	>	10000
00004	BRD8(2)	BRD8	>	10000
00004	BRD9	BRD9	>	10000
00004	BRDT(1)	BRDT	>	10000
00004	BRDT(1,2)	BRDT	>	10000
00004	BRDT(2)	BRDT	>	10000
00004	BRPF1	BRPF1	>	10000
00004	BRPF3	BRPF3	>	10000
00004	CECR2	CECR2	>	10000
00004	CREBBP	CREBBP	=	29
00004	EP300	EP300	=	12
00004	FALZ	BPTF	>	10000
00004	GCN5L2	KAT2A	>	10000
00004	PBRM1(2)	PBRM1	>	10000
00004	PBRM1(5)	PBRM1	>	10000
00004	PCAF	KAT2B	>	10000
00004	SMARCA2	SMARCA2	>	10000

00004	SMARCA4	SMARCA4	>	10000
00004	TAF1(2)	TAF1	>	10000
00004	TAF1L(2)	TAF1L	>	10000
00004	TRIM24(бромодомен)	TRIM24	>	10000
00004	TRIM24(растительный гомеодомен, бромодомен)	TRIM24	>	10000
00004	TRIM33(растительный гомеодомен, бромодомен)	TRIM33	>	10000
00004	WDR9(2)	BRWD1	>	10000

Пример 16: Ингибирование экспрессии гена, связанного с фиброзом, в клеточных линиях злокачественной опухоли легких посредством соединения 00004.

Вещества и методы:

Анализ экспрессии генов/секвенирования РНК:

В 6-луночные планшеты (Greiner Bio-One, 7657160) высевали 250000 клеток HCC827 (ATCC; CRL 2868) на лунку или 200000 клеток NCI-H1975 (ATCC; CRL 5908) на лунку за день до лечения/обработки лекарственным средством в среде RPMI, содержащей 10 %ФТС(FCS) и 2 мМ L-глутамин. Затем клетки обрабатывали в течение 24 ч либо ДМСО, либо 1 мкМ соединения 00004. Потом клетки промывали 3 раза 2 мл ФСБ и лизировали в 300 мкл лизирующего буфера (RA1 + 1% TCEP [Sigma 646547]). РНК экстрагировали в соответствии с протоколом Macherey-Nagel NucleoSpin 8 RNA Kit для вакуума (740698,5) для экстракции РНК, и РНК элюировали в H₂O. Приготовление РНК-библиотеки и секвенирование осуществляли внешним образом. Вкратце, библиотеки для секвенирования РНК получали с применением набора TruSeq RNA Sample Prep Kit v2 в соответствии с рекомендациями производителя, и индексные коды добавляли к атрибутивным последовательностям каждого образца. Образцы секвенировали с применением платформы Illumina с чтением парных концов. В технологии Illumina SBS применяется запатентованный метод, основанный на обратимых терминаторах, который позволяет идентифицировать одиночные основания при их включении в матричную цепь ДНК. Исходные данные, полученные с платформ высокопроизводительного секвенирования, преобразовывали в секвенированные чтения путем распознавания азотистых оснований. Необработанные данные регистрировали в файл FASTQ, который содержит секвенированные чтения и соответствующую информацию о качестве

секвенирования, а затем обрабатывали с получением значений транскриптов на миллион (TPM) для варьируемых генов.

Результаты: На фигуре 2 показано каким образом соединение 00004 снижает экспрессию генов, которые активируются при фиброзных заболеваниях (сигнатура гена, связанного с фиброзом), на примере матричной металлопротеиназы (MMP), фибронектина (FN1) или коллагена (COL1A1) в обеих линиях клеток злокачественной опухоли легкого HCC827 и NCI-H1975. Регуляция профибротических генов соответствует функциональному снижению FN1 на уровне белка в первичных донорских фибробластах IPF при заражении профибротическим TGF- β (пример 16).

Пример 17: Ингибирование TGF- β 1 индуцированной продукции α -актина гладких мышц (α SMA) фибробластами легких донора с заболеванием IPF (анализ FMT) и ингибирование TGF- β 1 индуцированной продукции фибронектина 1 (FN1) клетками бронхиального эпителия донора с заболеванием IPF (анализ EMT)

Вещества и методы:

Анализ перехода фибробластов в миофибробласты (FMT):

Фибробласты легкого от 3 доноров IPF (Pat1-3) высевали для автоматизированной многопараметрической/высокопроизводительной микроскопии. На 2 день среду для культивирования клеток обновляли в лунках, и фибробласты выращивали до 5 дня, после чего начинали обработку лекарственным средством.

Добавление препарата осуществляли за 1 ч до добавления стимулов (1,25 нг/мл TGF- β 1). Для триггерных контролей лунки с фибробластами обрабатывали средой (нестимулированный контроль) или 1,25 нг/мл TGF- β 1 (стимулированный контроль). Для аналитического контроля фибробласты обрабатывали 1,25 нг/мл TGF- β 1 + 0,1% ДМСО (нестимулированный контроль) или 1,25 нг/мл TGF- β 1 + 1 мкМ SB525334 (положительный контроль для ингибирования). Ссылочное соединение и клинически одобренное лекарственное средство нинтеданиб добавляли в виде кривой отклика в зависимости от концентрации (CRC) с 8 точками в полулогарифмическом разведении, начиная с 10 мкМ. Соединение 00004 добавляли в виде 8-точечной CRC, полулогарифмические разведения, начиная с 20 мкМ.

Через один час после добавления нинтеданиба или соединения 00004 фибробласты стимулировали 1,25 нг/мл TGF- β 1 и культивировали в течение 72 часов. Лунки фиксировали 4% параформальдегидом и окрашивали на экспрессию α -гладкомышечного актина (α SMA) с применением иммунофлуоресценции и красителя DAPI (ДАПИ) для

оценки количества ядер на лунку. Получение изображений и анализ высокого содержания (HCA) α SMA и DAPI проводились на микроскопе для многопараметрического анализа.

Анализ эпителиально-мезенхимального перехода (EMT):

Клетки бронхиального эпителия (BEC) от 3 доноров с IPF (PatA-C) высевали для осуществления автоматизированной многопараметрической/высокопроизводительной микроскопии. На день 2 среду для культивирования клеток обновляли в лунках, и клетки выращивали до дня 5, в который начинали обработку лекарственным средством.

Добавляли лекарственное средство за 1 ч перед добавлением стимулов (5,0 нг/мл TGF- β 1). Для триггерных контролей лунки с BEC обрабатывали средой (нестимулированный контроль) или 5,0 нг/мл TGF- β 1 (стимулированный контроль). Для аналитического контроля фибробласты обрабатывали 5,0 нг/мл TGF- β 1 + 0,1% ДМСО (нестимулированный контроль) или 5,0 нг/мл TGF- β 1 + 1 мкМ SB525334 (положительный контроль для ингибирования). Ссылочное соединение и клинически одобренный препарат нинтеданиб добавляли в виде кривой зависимости концентрации (CRC) с 8 точками в полулогарифмическом разведении, начиная с 10 мкМ. Соединение 00004 добавляли в виде 8-точечного CRC, полулогарифмические разведения, начиная с 20 мкМ. Через один час после добавления нинтеданиба или соединения 00004, BEC стимулировали 5,0 нг/мл TGF- β 1 и культивировали в течение 72 часов. Лунки фиксировали 4% параформальдегидом и окрашивали на экспрессию фибронектина (FN1) с применением иммунофлуоресценции и красителя DAPI для оценки количества ядер на одну лунку. Получение изображений и анализ высокого содержания (HCA) FN1 и DAPI на микроскопе для многопараметрического анализа.

Исследования анализа данных FMT/EMT:

Анализ α SMA/FN1: изображения сегментировали и количественно оценивали на предмет иммунореактивности α SMA/FN1 посредством алгоритма HCA с получением плотности площади x (DxA). Данные нормализовывали от необработанных значений α SMA/FN1 (DxA) до значений процентного ингибирования (PIN) в зависимости от конкретного планшета.

$$PIN = 100 - \left(\frac{\mu_p - X_i}{\mu_p - \mu_n} \right) \times 100$$

• μ_p представляет собой среднее значение α SMA/FN1 положительного контроля (TGF- β 1 + 1 мкМ SB525334).

- μ_n представляет собой среднее значение α SMA/FN1 контроля носителя (TGF- β 1 + 0,1% ДМСО).

- X_i представляет собой значение соединения α SMA/FN1.

Значения IC₅₀ (если определяются) для соединения 00004 и нинтеданиба определяли на основе CRC.

Анализ % оставшихся клеток: флуоресценцию с DAPI применяли для определения количества визуализированных клеток на основе HCA в зависимости от конкретного планшета.

$$\% \text{ оставшихся клеток} = \left(\frac{X_i}{\mu_n} \right) \times 100$$

- μ_n - среднее количество ядер контрольного носителя (TGF- β 1 + 0,1% ДМСО).

- X_i - количество ядер соединения.

Результаты: Соединение 00004 индуцировало полное зависящее от концентрации ингибирование TGF- β 1-опосредованной экспрессии α SMA в фибробластах легких всех 3 доноров IPF (см. таблицу 3 ниже), что является показателем снижения перехода фибробластов легких в миофибробласты. Индуцированное соединением 00004 утрата ядер наблюдалась только при самой высокой исследуемой концентрации (20 мкМ).

Таблица 3:

Соединение	IC ₅₀ α SMA, логарифм [M]			Макс. процентное ингибирование (PIN), [%]			Потенциальная токсичность Логарифм [M]		
	Pat1	Pat2	Pat3	Pat1	Pat2	Pat3	Pat1	Pat2	Pat3
00004	-5,9	-5,6	-5,7	90,3	127,1	105,1	> -5,2	> -5,2	> -5,2
Нинтеданиб	-6,2	-6,4	-6,7	109,3	101	98,4	> -5,5	> -7,0	> -6,0

Pat1, Pat2, Pat3: разные доноры фибробластов легких, потенциальная токсичность: концентрация с > 25% утратой клеток

Соединение 00004 индуцировало полное зависимое от концентрации ингибирование опосредованной TGF- β 1 экспрессии FN1 в ВЕС от 2 доноров с IPF и частичное (т.е. Δ PIN <75) зависимое от концентрации ингибирование TGF- β 1-опосредованной экспрессии FN1 у одного донора с IPF (см. таблицу 4 ниже). Отложение FN1 индуцируется в процессе эпителиально-мезенхимального перехода ВЕС. При обработке соединением 00004 модуляция количества ядер не наблюдалась, что свидетельствует об отсутствии потенциальных цитотоксических побочных эффектов.

Таблица 4:

Соединение	IC ₅₀ FN1, логарифм [М]			Δ процентного ингибирования (PIN), [%]			Потенциальная токсичность Логарифм [М]		
	PatA	PatB	PatC	PatA	PatB	PatC	PatA	PatB	PatC
00004	-5,3	-6,0	-5,7	62,5	84,9	116,3	-	-	-
Нинтеданиб	-5,0*	n.c.	-7,2	45,9	81,7	72,1	-	-	-

Pat1, Pat2, Pat3: разные доноры легочных фибробластов, потенциальная токсичность: концентрация с > 25% уменьшением клеток, * неполная сигмоидальная кривая, n.c.: не определяется

Пример 18: Анализ связывания бромодомена СВР

Вещества и методы:

Анализ связывания бромодомена СВР (TR-FRET):

Растворы соединений 10 мМ в ДМСО предварительно разбавляли в ДМСО до 25× исходных растворов в ДМСО. Затем их разбавляли до 4× в аналитическом буфере. Осуществляли серию разведений в аналитическом буфере, сохраняя концентрацию ДМСО стабильной. В аналитический планшет (предоставленный с набором для анализа) переносили 5 мкл соединения в аналитическом буфере и осуществляли анализ TR-FRET (Cayman chemicals; 600850) в соответствии с инструкциями производителя. Через 1 ч инкубации при комнатной температуре в темноте аналитические планшеты считывали в планшет-ридере Tecan M1000 с применением режима TR-FRET (считывание сверху; возбуждение при 340 нМ, ширина полосы 20 нМ; эмиссия при 620 нМ, ширина полосы 7 нМ; оптимальное усиление определено для первой лунки, количество вспышек: 5, частота вспышек 100 Гц, время интегрирования: 500 мкс, время задержки: 100 мкс, комнатная температура). Отношение TR-FRET определяли путем деления эмиссии при 670 нм на эмиссию при 620 нм. Определение EC₅₀ осуществляли по нормализованным значениям (ДМСО = 1) и положительному контролю (0). Значения логарифмически преобразовывали, и применяли нелинейную регрессию с переменным наклоном (4 параметра) для подгонки значений к кривой зависимости доза-ответ для определения значений EC₅₀ (см. таблицу 5 ниже).

Таблица 5:

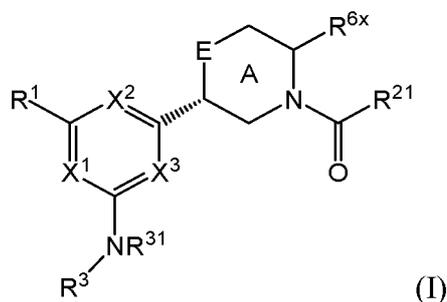
Условные обозначения EC₅₀: A* < 0,2 мкМ < A < 1 мкМ < B < 10 мкМ < C

Соединение №	EC ₅₀	Соединение №	EC ₅₀
00001	A*	00045	A*

00003	C	00046	A*
00004	A*	00062	A
00009	A*	00063	A*
00013	A	00071	A*
00030	A	00075	A*
00038	A	00077	A
00039	A	00079	A*
00040	A*	00080	A*
00041	A*	00101	A*
00042	A	00103	A*
00043	A*	00127	B
00044	A*	00129 (ссылочное)	B

Настоящее изобретение, в частности, относится к следующим пунктам:

1. Соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания.



где

R^1 выбран из галогена и -(необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S);

R^{21} выбран из водорода, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и -(необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила);

R^3 выбран из -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила) и -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного карбоциклила);

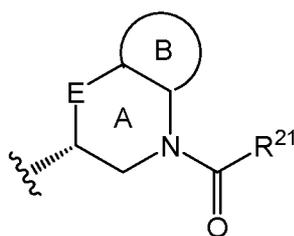
каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N;

R^{31} выбран из –водорода, $-C_{1-6}$ алкила и $-(C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими F); где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^x_2-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, а L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^x_2-$;

R^{6x} представляет собой –галоген, $-OH$, $=O$, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где указанный R^{xb} независимо выбран из –галогена, $-OH$, $=O$, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя OH;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21} ; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x , чтобы вместе с R^{6x} образовать бициклический фрагмент, имеющий следующую частичную структуру:



где кольцо B представляет собой -(необязательно замещенный гетероцикл) или -(необязательно замещенный карбоцикл);

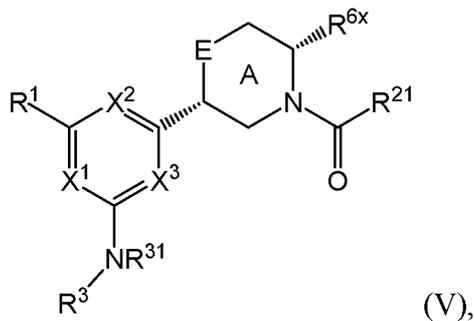
каждый R^x независимо выбран из –галогена, $-OH$, $-O-$ (необязательно замещенного C_{1-6} алкила), $-NH-$ (необязательно замещенного C_{1-6} алкила), $-N$ (необязательно замещенного C_{1-6} алкила) $_2$, $=O$, -(необязательно замещенного C_{1-6} алкила), -(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного гетероциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилен)-(необязательно замещенного карбоциклила), -(необязательно замещенного C_{1-6} алкилена) -(необязательно замещенного гетероциклила), $-O-$ (необязательно замещенного C_{1-6} алкилена)-(необязательно замещенного

карбоциклила) и -O-(необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена)-(необязательно замещенного гетероциклила), и

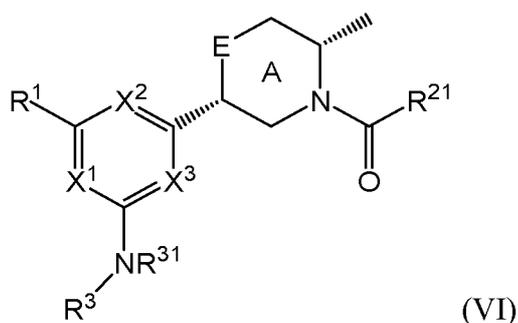
где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C₁₋₆ алкилен независимо выбран из -(C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами), -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R*, -COOR*, -C(O)NR*R*, -NR*R*, -N(R*)-C(O)R*, -N(R*)-C(O)-OR*, -N(R*)-C(O)-NR*R*, -N(R*)-S(O)₂R*, -OR*, -O-C(O)R*, -O-C(O)-NR*R*, -SR*, -S(O)R*, -S(O)₂R*, -S(O)₂-NR*R*, -N(R*)-S(O)₂-NR*R*, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где каждый R* независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R*, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C₁₋₆ алкила и необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R**, -COOR**, -C(O)NR**R**, -NR**R**, -N(R**)-C(O)R**, -N(R**)-C(O)-OR**, -N(R**)-C(O)-NR**R**, -N(R**)-S(O)₂R**, -OR**, -O-C(O)R**, -O-C(O)-NR**R**, -SR**, -S(O)R**, -S(O)₂R**, -S(O)₂-NR**R** и -N(R**)-S(O)₂-NR**R**; где R** независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R**, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

2. Соединение для применения по пункту 1, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



3. Соединение для применения по пункту 1 или пункту 2, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI)



4. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем X^2 и X^3 представляют собой N, и причем предпочтительно X^1 представляет собой CH.

5. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R^{21} представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CH_3$, и причем предпочтительно R^{21} представляет собой $-CH_3$.

6. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R^{31} выбран из $-$ водорода и $-C_{1-2}$ -алкила, и причем предпочтительно R^{31} представляет собой $-$ водород.

7. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем E выбран из CH_2- , $-O-$, $-CH_2-O-$ и $-CH_2-CH_2-$, и причем предпочтительно E представляет собой $-CH_2$.

8. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем количество групп R^x в кольце A равно 0, 1 или 2, и причем предпочтительно каждый R^x независимо выбран из $-$ галогена, $-OH$, $-O-$, C_{1-2} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-NH-C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $-N(C_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими $R^{xa})_2$, $=O$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-W-$ (моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), $-W-$ (моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa}), и причем $-W-$ отсутствует, $-(C_{1-2}$ алкилена)- или $-O-(C_{1-2}$ алкилена)-, и причем моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и причем моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и причем указанный R^{xa} независимо выбран из $-Cl$, $-F$ и $-OH$.

9. Соединение для применения в соответствии с любым из предшествующих пунктов, причем R^1 выбран из $-$ (необязательно замещенного гетероциклила) и $-$ (необязательно замещенного карбоциклила), и причем предпочтительно R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или

несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, где каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ -галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

10. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, $-C_{1-6}$ алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-(C_{1-6}$ алкила), $-O-(C_{1-6}$ галогеналкила), $-OH$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^{**})-C(O)R^*$, $-N(R^{**})-C(O)-OR^*$, $-N(R^{**})-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-(C_{1-4}$ алкила), $-O-(C_{1-4}$ галогеналкила), $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, циклопропила, циклобутила,

оксетанила, $-C_{1-2}$ алкилен-ОН, $-C_{1-2}$ алкилен-О(C_{1-2} алкил), фенила, и где каждый R** независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероцикл независимо обязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, такого как $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

11. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем фиброзирующее заболевание выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, идиопатического фиброза легких, радиационно-индуцированного пневмонита, лучевого фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, интерстициального заболевания легких, инфаркта миокарда, фиброза миокарда и гипертрофии сердца, ишемического инсульта, ишемической болезни почек, почечного фиброза, ревматоидного артрита, фиброза печени, NASH (неалкогольный стеатогепатит), хронического гепатита, цирроза, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, склеродермии, келоида, послеоперационного фиброза, фиброза, вызванного химиотерапией (например, индуцированный химиотерапией фиброз легких или фиброз коры яичников), нефрогенного системного фиброза, ретроперитонеального фиброза, миелофиброза, медиастинального фиброза, кистозного фиброза, асбестоза, астмы, легочной гипертензии, системного фиброза, фиброза кожи, индуцированного гипертензией почечного фиброза и фиброза миокарда.

12. Соединение для применения по пункту 11, причем фиброзирующее заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких (IDL), необязательно интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП).

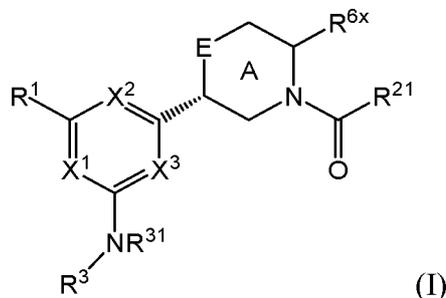
13. Соединение для применения по пункту 12, причем идиопатическая интерстициальная пневмония выбрана из группы, состоящей из хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, связанной с курением интерстициальной пневмонии и острой/подострой интерстициальной пневмонии.

14. Соединение для применения по пункту 13, причем хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония представляет собой идиопатический фиброз легких (ИПФ).

15. Соединение для применения по пункту 11, причем фиброзирующее заболевание представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I), необязательно в форме фармацевтически приемлемой соли, сольвата, сокристалла, таутомера, рацемата, энантиомера или диастереомера или их смеси, для применения в способе лечения фиброзирующего заболевания



где

R^1 выбран из галогена и необязательно замещенной углеводородной группы, которая содержит от 1 до 20 атомов углерода и необязательно от 1 до 15 гетероатомов, выбранных из O, N и S;

R^{21} выбран из водорода, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, который может содержать от одного до трех атомов кислорода между атомами углерода, и необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкила;

R^3 выбран из необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного C_{1-6} -алкилен-гетероциклила и необязательно замещенного C_{1-6} -алкилен-карбоциклила);

каждый из X^1 , X^2 и X^3 независимо выбран из N, CH и CR^x , где, по меньшей мере, один из указанных X^1 , X^2 и X^3 представляет собой N;

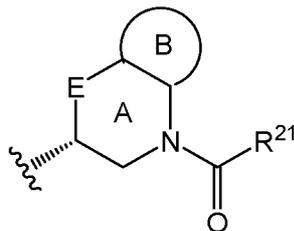
R^{31} выбран из водорода, C_{1-6} -алкила и C_{1-6} -алкила, замещенного одним или несколькими F; где R^3 и любой R^{31} могут быть необязательно связаны; и

E либо отсутствует, либо выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^{x_2}-$, $-NH-$, $-NR^x-$, $-O-$, $-L^1-L^2-$ и $-L^2-L^1-$, где L^1 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$, $-CR^{x_2}-$, $-NH-$, $-NR^x-$ и $-O-$, и L^2 выбран из $-CH_2-$, $-CHR^x-$ и $-CR^{x_2}-$;

R^{6x} представляет собой галоген, OH, =O, C_{1-6} алкил, C_{1-6} галогеналкил, C_{1-6} алкил, замещенный одним или несколькими OH, моноциклический арил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический циклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , моноциклический

гетероциклоалкенил, необязательно замещенный одним или несколькими R^{xb} , где указанный R^{xb} независимо выбран из галогена, OH , $=O$, C_{1-4} алкила, C_{1-2} галогеналкила, C_{1-2} алкила, замещенного одним или двумя OH ;

где кольцо A может быть дополнительно замещено одной или несколькими группами R^x , где любые две группы R^x в кольце A могут быть необязательно связаны, и/или любая группа R^x в кольце A может быть необязательно связана с R^{21} ; и/или где кольцо A может быть дополнительно замещено одной группой R^x , чтобы вместе с R^{6x} образовать бициклический фрагмент, имеющий следующую частичную структуру:



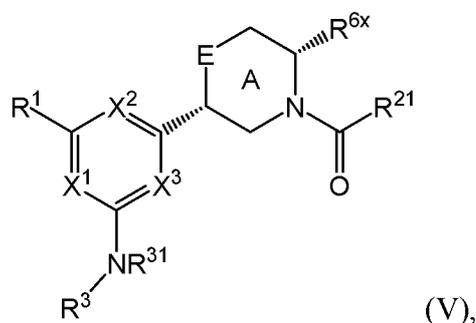
где кольцо B представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный карбоцикл;

каждый R^x независимо выбран из галогена, OH , необязательно замещенного $O-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного $NH-C_{1-6}$ алкила), необязательно замещенного $N(C_{1-6} алкила)_2$, $=O$, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-карбоциклила), необязательно замещенного C_{1-6} алкилен-гетероциклила), необязательно замещенного $O-C_{1-6}$ алкилен-карбоциклила и необязательно замещенного $O-C_{1-6}$ алкилен-гетероциклила, и

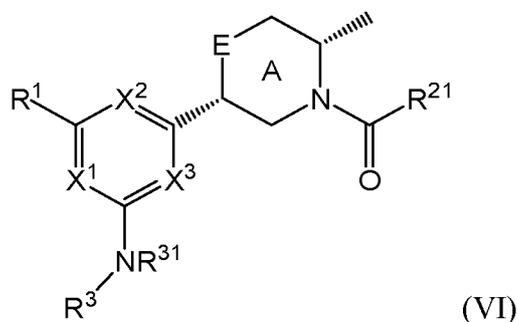
где необязательный заместитель необязательно замещенной углеводородной группы, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный карбоциклил, необязательно замещенный карбоцикл и необязательно замещенный C_{1-6} алкилен независимо выбран из C_{1-6} алкила, который необязательно замещен одним или несколькими галогенами, галогена, CN , NO_2 , оксо, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^*)-C(O)R^*$, $-N(R^*)-C(O)-OR^*$, $-N(R^*)-C(O)-NR^*R^*$, $-N(R^*)-S(O)_2R^*$, $-OR^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, $-SR^*$, $-S(O)R^*$, $-S(O)_2R^*$, $-S(O)_2-NR^*R^*$, $-N(R^*)-S(O)_2-NR^*R^*$, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где каждый R^* независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C_{1-6} алкилом; где любые два R^* , связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны, и

где необязательный заместитель необязательно замещенного C₁₋₆ алкила и необязательно замещенного C₁₋₆ алкилена независимо выбран из -галогена, -CN, -NO₂, оксо, -C(O)R^{**}, -COOR^{**}, -C(O)NR^{**}R^{**}, -NR^{**}R^{**}, -N(R^{**})-C(O)R^{**}, -N(R^{**})-C(O)-OR^{**}, -N(R^{**})-C(O)-NR^{**}R^{**}, -N(R^{**})-S(O)₂R^{**}, -OR^{**}, -O-C(O)R^{**}, -O-C(O)-NR^{**}R^{**}, -SR^{**}, -S(O)R^{**}, -S(O)₂R^{**}, -S(O)₂-NR^{**}R^{**} и -N(R^{**})-S(O)₂-NR^{**}R^{**}; где R^{**} независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, который необязательно замещен галогеном, гетероциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом, и карбоциклила, который необязательно замещен галогеном или C₁₋₆ алкилом; где любые два R^{**}, связанные с одним и тем же атомом азота, могут быть необязательно связаны.

2. Соединение для применения по п. 1, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V)



3. Соединение для применения по п. 1 или п. 2, причем соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (VI)



4. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем X² и X³ представляют собой N, и причем предпочтительно X¹ представляет собой CH.

5. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R²¹ представляет собой CH₃ или CH₂CH₃, и причем предпочтительно R²¹ представляет собой CH₃.

6. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R³¹ выбран из водорода и C₁₋₂-алкила, и причем предпочтительно R³¹ представляет собой водород.

7. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем E выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, и причем предпочтительно E представляет собой $-\text{CH}_2-$.

8. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем количество групп R^x в кольце A равно 0, 1 или 2, и причем предпочтительно каждый R^x независимо выбран из галогена, OH, $\text{O}-\text{C}_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $\text{NH}-\text{C}_{1-2}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $\text{N}(\text{C}_{1-2}$ алкила)₂, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , $=\text{O}$, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , C_{1-2} галогеналкила, $-\text{W}$ -моноциклического карбоциклила, необязательно замещенного с одним или несколькими R^{xa} , $-\text{W}$ -моноциклического гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R^{xa} , и где $-\text{W}-$ отсутствует, $-\text{C}_{1-2}$ алкилена- или $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ алкилена-, и где моноциклический карбоциклил выбран из фенила и C_{3-6} циклоалкила, и где моноциклический гетероциклил выбран из тиофенила, пиридила, пиразинила и пиримидинила, и где указанный R^{xa} независимо выбран из Cl, F и OH.

9. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R^1 выбран из необязательно замещенного гетероциклила и необязательно замещенного карбоциклила, и причем предпочтительно R^1 выбран из фенила, 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ галогеналкила, OH, CN, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{COOR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$, $-\text{NR}^*\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^*\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^*\text{R}^*$, 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил, независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ галогеналкила, $-\text{OH}$, $=\text{O}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^*\text{R}^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо

необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

10. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем R^3 выбран из фенила, 6-членного моноциклического гетероарила и 8-10-членного бициклического гетероарила, каждый из которых независимо содержит один или несколько кольцевых гетероатомов, независимо выбранных из O, B, S и N, где один или два атома углерода в кольце указанного моноциклического или указанного бициклического гетероарила необязательно окислены, и где указанный фенил, указанный 6-членный моноциклический гетероарил и указанный 8-10-членный бициклический гетероарил независимо необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-O-C_{1-6}$ алкила, $-O-C_{1-6}$ галогеналкила, $-OH$, $-CN$, $=O$, $-C(O)R^*$, $-COOR^*$, $-C(O)NR^*R^*$, $-NR^*R^*$, $-N(R^{**})-C(O)R^*$, $-N(R^{**})-C(O)-OR^*$, $-N(R^{**})-C(O)-NR^*R^*$, $-O-C(O)R^*$, $-O-C(O)-NR^*R^*$, и 3-6-членного моноциклического карбоциклила и 3-6-членного моноциклического гетероциклила, содержащего от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из O, B, S и N, причем каждый моноциклический карбоциклил и гетероциклил независимо необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, циклопропила, $-C_{1-4}$ алкила, C_{1-4} галогеналкила, $-O-C_{1-4}$ алкила, $-O-C_{1-4}$ галогеналкила, $-OH$, $=O$, $-C_{1-3}$ алкилен- OR^* , $-C(O)R^*$ и $-C(O)NR^*R^*$; где каждый R^* независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, циклопропила, циклобутила, оксетанила, $-C_{1-2}$ алкилен- OH , $-C_{1-2}$ алкилен- $O-C_{1-2}$ алкила, фенила, и где каждый R^{**} независимо выбран из H, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила и/или где каждый моноциклический гетероциклил независимо необязательно замещен одним двухвалентным заместителем, выбранным из C_{1-3} алкилена, например $-CH_2-CH_2-$ и $-CH_2-CH_2-CH_2-$, C_{1-3} алкилена, замещенного от 1 до 4 атомами F, $-CH_2-O-CH_2-$ и $-CH_2-NH-CH_2-$.

11. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем

X^2 и X^3 представляют собой N, и X^1 представляет собой CH;

E представляет собой $-CH_2-$;

R^{21} представляет собой CH_3 ;

R^{6x} представляет собой CH_3 ; и

кольцо A не образует бициклический фрагмент.

12. Соединение для применения по любому из предшествующих пунктов, причем фиброзирующее заболевание выбрано из группы, состоящей из фиброза легких, идиопатического фиброза легких, радиационно-индуцированного пневмонита, лучевого

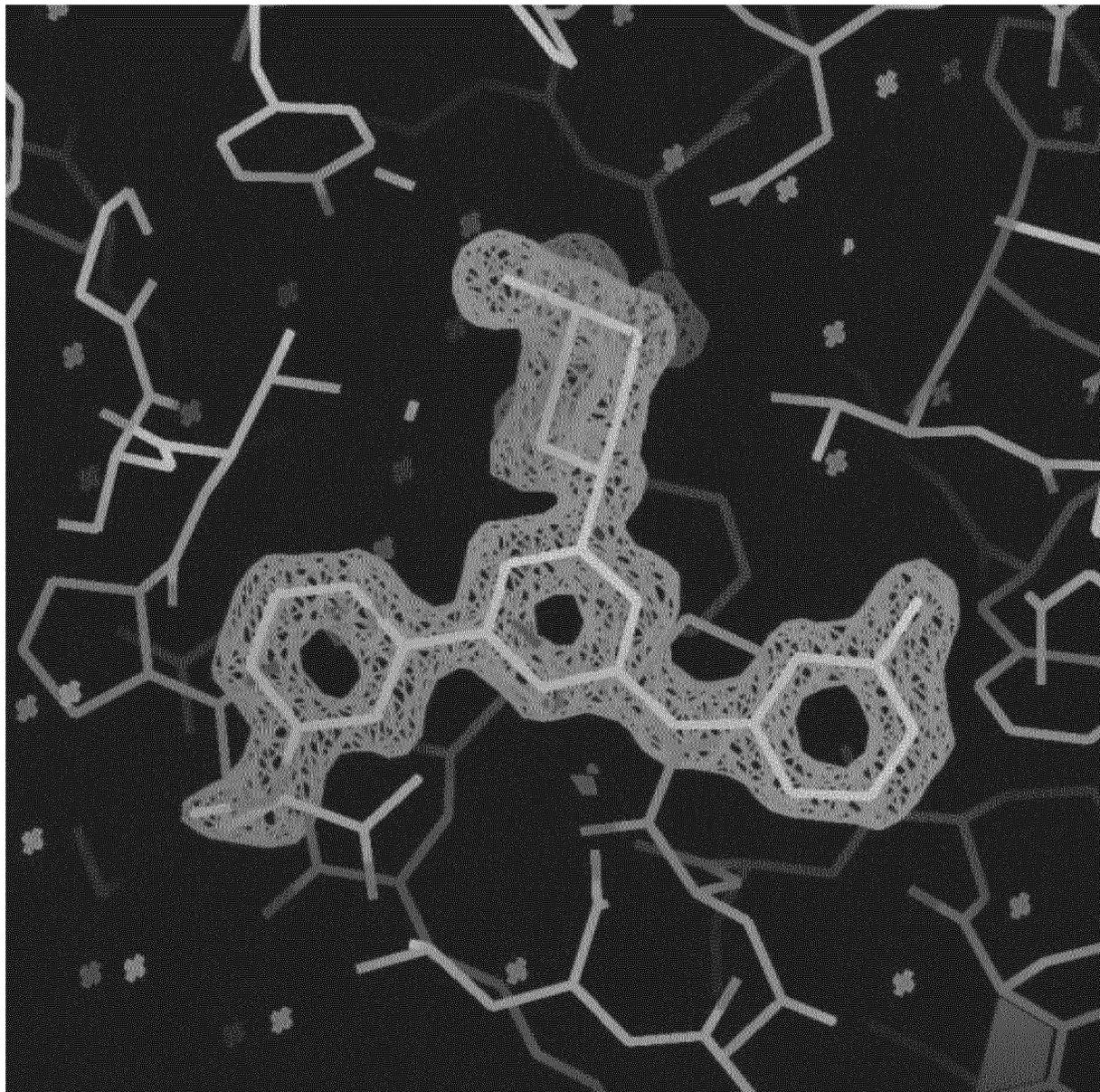
фиброза, острого респираторного дистресс-синдрома, хронического обструктивного заболевания легких, интерстициального заболевания легких, инфаркта миокарда, фиброза миокарда и гипертрофии сердца, ишемического инсульта, ишемической болезни почек, почечного фиброза, ревматоидного артрита, фиброз печени, NASH (неалкогольный стеатогепатит), хронический гепатит, цирроз, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, склеродермии, келоида, послеоперационного фиброза, фиброза, вызванного химиотерапией (например, индуцированного химиотерапией фиброза легких или фиброза коры яичников), нефрогенного системного фиброза, ретроперитонеального фиброза, миелофиброза, медиастинального фиброза, кистозного фиброза, асбестоза, астмы, легочной гипертензии, системного фиброза, фиброза кожи, индуцированного гипертензией почечного фиброза и фиброза миокарда.

13. Соединение для применения по п. 12, причем фиброзирующее заболевание представляет собой интерстициальное заболевание легких (IDL), и необязательно интерстициальное заболевание легких представляет собой идиопатическую интерстициальную пневмонию (ИП).

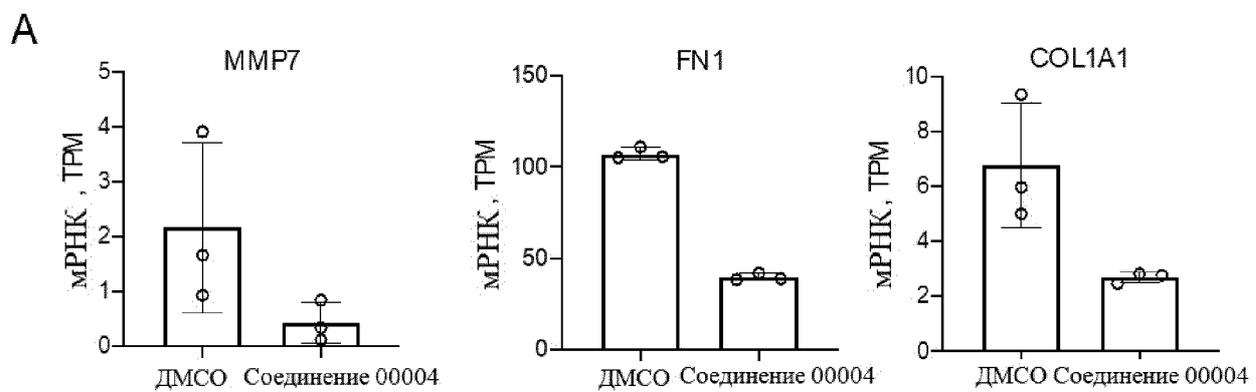
14. Соединение для применения по п. 13, причем идиопатическая интерстициальная пневмония выбрана из группы, состоящей из хронической фиброзирующей интерстициальной пневмонии, связанной с курением интерстициальной пневмонии и острой/подострой интерстициальной пневмонии.

15. Соединение для применения по п. 14, причем хроническая фиброзирующая интерстициальная пневмония представляет собой идиопатический фиброз легких (ИФЛ).

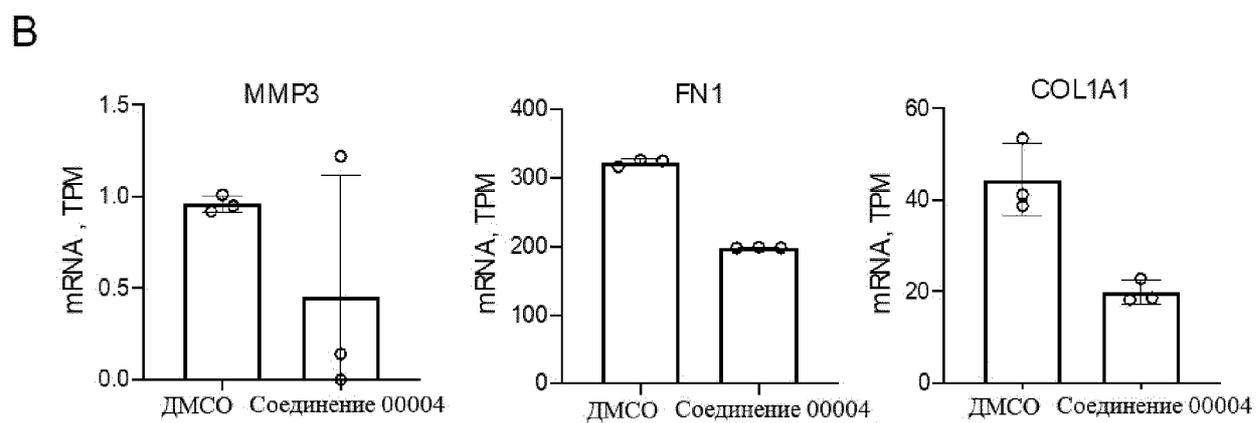
16. Соединение для применения по п. 12, причем фиброзирующее заболевание представляет собой неалкогольный стеатогепатит (NASH).



Фиг. 1



TPM (количество транскриптов на миллион)



Фиг. 2