

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202390250** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.24

(22) Дата подачи заявки
2021.06.23

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) **202010636308.0; 202011460143.2**

(32) **2020.07.03; 2020.12.11**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2021/101715**

(87) **WO 2022/001767 2022.01.06**

(71) Заявитель:
**УХАНЬ ЭЛЭЛ САЕНС ЭНД
ТЕКНОЛОДЖИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
КО., ЛТД. (CN)**

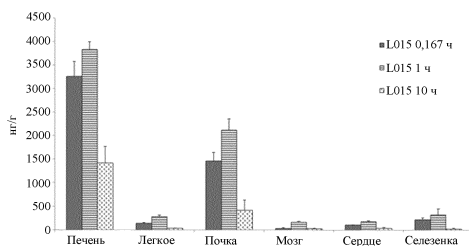
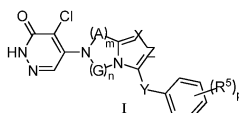
(72) Изобретатель:

**Ли Цзиньпин, Го Сяодань, Чжоу Фэн,
Лоу Цзюнь, Лю Ли, Чэнь Сяоя, Чжан
Ихань, Чэн Юнкай, Ван Чаодун (CN)**

(74) Представитель:

Кузнецова С.А. (RU)

(57) Раскрыто гетероциклическое соединение, представленное формулой (I), его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль. Соединение обладает лучшей ингибирующей активностью в отношении TRPC5, обладает надлежащей метаболической стабильностью в микрочастицах печени и обладает надлежащими клиническими фармакокинетическими свойствами.



A1

202390250

202390250

A1

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритеты заявки на патент КНР 2020106363080, поданной 3 июля 2020 года, и заявки на патент КНР 2020114601432, поданной 11 декабря 2020 года. Содержание вышеуказанных заявок на патент Китая включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям и их применению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Существуют различные белки ионных каналов для регулирования потока ионов через клеточную мембрану. Правильная экспрессия и функция белков ионных каналов важны для поддержания клеточной функции и внутриклеточной коммуникации. Множество заболеваний обусловлены аномальной регуляцией мембранного потенциала или аномальной обработкой кальцием. Учитывая принципиальную важность ионных каналов в регуляции мембранного потенциала и потока ионов в клетках, идентификация средств, которые могут активировать или ингибировать конкретные ионные каналы, представляет большой интерес в качестве инструментов изучения и возможных терапевтических средств.

[0004] TRPC (канонический транзиторный рецепторный потенциал) является одним из наиболее важных подсемейств в надсемействе TRP, включая TRPC1-7, где TRPC2 является псевдогеном и не экспрессируется у людей. В соответствии с гомологией и структурными характеристиками аминокислотной последовательности TRPC можно поделить на два подкласса: TRPC1, 4, 5 классифицированы как подкласс, и TRPC3, 6, 7 классифицированы как подкласс. В соответствии с режимом активации, функциональные TRPC можно поделить на депо-управляемый кальциевый канал и рецептор-управляемый кальциевый канал. Оба режима активации каналов TRPC действуют как неспецифические катионные каналы, которые опосредуют приток

натрия и кальция и отток калия.

[0005] Катионные каналы (такие как катионный канал транзиторного рецепторного потенциала (TRP) подсемейства C, член 5 (TRP5)) регулируют поток ионов кальция и натрия через клеточные мембраны. Приток натрия и кальция приводит к деполяризации клеток. Это повышает вероятность того, что потенциалзависимые ионные каналы достигнут порогового значения, необходимого для активации. Таким образом, активация неселективных катионных каналов повышает электрическую возбудимость и повышает частоту потенциалзависимых событий. Потенциалзависимые события включают без ограничения потенциал нейронного действия, потенциал действия сердечной мышцы, сокращение гладких мышц, сокращение сердечной мышцы и сокращение скелетных мышц.

[0006] Приток кальция, обусловленный активацией неселективных катионных каналов (таких как TRPC5), также изменяет концентрацию свободного внутриклеточного кальция. Кальций является повсеместной молекулой вторичного посредника в клетках, и изменение уровня внутриклеточного кальция оказывает сильный эффект на передачу сигнала и экспрессию генов. Следовательно, активация неселективных катионных каналов (таких как TRPC5) может привести к изменениям экспрессии генов и фенотипа клетки. События экспрессии генов включают без ограничения продуцирование мРНК, кодирующей рецепторов клеточной поверхности, ионных каналов и киназ. Такие изменения экспрессии генов могут привести к гипервозбудимости данной клетки.

[0007] Гомомерные ионные каналы TRPC5 представляют собой управляемые с помощью сигналов Ca^{2+} -проницаемые каналы, экспрессируемые в основном в нейронах. TRPC5 образуют гомомерные структуры из многих субъединиц (такие как тетрамеры (т. е. гомомультимеры TRPC5)) и гетеромерные структуры из многих субъединиц (такие как тетрамеры (такие как гетеромультимеры TRPC5-TRPC1)). Если не указано иное, когда термин TRPC5 применяют в данном документе (например, при идентификации модуляторов TRPC5, таких как антагонисты TRPC5), термин TRPC5 в общем применяется для включения одного или обоих гомомультимеров TRPC5 или гетерополимеров (таких как гетерополимеры TRPC5-TPRC1 или TRPC5-TRPC4). Примеры TRPC5 в литературе включают следующие: Nature., 3 января 2008 года; 451(7174): 69-72; Mol Pharmacol. январь 2008 года; 73(1): 42-9; J Biol Chem. 16 ноября

2007 года; 282(46): 33868-78; Biochem Biophys Res Commun. 11 января 2008 года; 365(2): 239-45; J Biol Chem. 3 ноября 2006 года; 281(44): 33487-96; Eur J Pharmacol. 14 марта, 2005 года; 510(3): 217-22; J Biol Chem. 24 февраля 2006 года; 281(8): 4977-82; Biochem Soc Trans. Февраль 2007 года; 35(Pt 1): 101-4; Handb Exp Pharmacol. 2007; (179): 109-23; J Biol Chem. 25 марта, 2005 года; 280(12): 10997-1006; J Physiol. 15 января 2006 года; 570(Pt 2): 219-35 и Nat Neurosci. (2003) 6: 837-45.

[0008] Модулирование функции белка TRPC5 обеспечивает способы модулирования гомеостаза кальция, гомеостаза натрия, поляризации мембраны и/или уровня внутриклеточного кальция, и соединение, которое может модулировать функцию TRPC5, применимо во многих случаях, включая без ограничения поддержание гомеостаза кальция, регуляцию уровня внутриклеточного кальция, модуляцию поляризации мембраны и лечение или предупреждение заболеваний, нарушений или состояний, ассоциированных с гомеостазом или дисгомеостазом кальция и/или натрия.

[0009] Соединение, которое ингибирует ионные каналы, содержащие TRPC5, является, например, подходящим для лечения заболеваний с помощью регулирования активности катионного канала транзитного рецепторного потенциала (TRP) подсемейства C, члена 5 (TRPC5), который может находиться в форме гомомультимера и гетерополимера с другими ионными каналами (такими как TRPC1 или TRPC3), т. е. TRPC5-TRPC1 и TRPC1-TRPC3-TRPC5.

[0010] Фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS) представляет собой клинико-патологический синдром, клинически проявляющийся в виде массивной протеинурии или нефротического синдрома, и он патологически характеризуется слиянием или исчезновением ножковых отростков, обусловленным фокально-сегментарным распространением гломерулосклеротических поражений и дегенерацией подоцитов. На FSGS приходится приблизительно от 5% до 10% случаев нефротического синдрома у взрослых в Китае, и пациенты более часто встречаются среди молодых взрослых мужчин. У 50% или больше пациентов с персистирующим нефротическим синдромом развивается терминальная стадия нефропатии в течение от 5 до 10 лет.

[0011] В здоровых клубочках TRPC5 изолирован в цитоплазме с поддержанием нормального фильтрационного барьера, и при повреждении подоцита повреждение

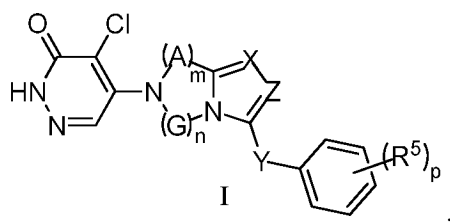
подоцита активирует RAC1, вызывая перенос TRPC5 из цитоплазмы в клеточную мембрану, что способствует притоку ионов кальция через канал TRPC5, индуцированный рецептором AT1, и дополнительно способствует активности RAC1, и активация RAC1 индуцирует рекомбинацию актина и отсоединение подоцитов от клубочка, и затем потеря подоцитов нарушает фильтрационный барьер, вызывая просачивание сывороточного белка в мочу.

[0012] В настоящее время клинически применяемые лекарственные средства FSGS в основном представляют собой гормоны, иммуносупрессоры, CNI и алкилирующие средства, все из которых имеют серьезные побочные эффекты, и многие из них необходимо применять в комбинации с другими лекарственными средствами, чтобы они были эффективны, а также они вызывают склонность к рецидивам.

СОДЕРЖАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] Техническая задача, решаемая настоящим изобретением, заключается в обеспечении ингибитора TRPC5, имеющего единую структуру, для данной цели настоящее изобретение предусматривает гетероциклическое соединение и его применение. Соединение обладает лучшей ингибирующей активностью в отношении TRPC5, характеризуется надлежащей метаболической стабильностью в микросомах печени и обладает надлежащими клиническими фармакокинетическими свойствами.

[0014] Настоящее изобретение предусматривает гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли,



[0015] где m равняется 1 или 2;

[0016] А независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$ или $-(C=O)-$;

[0017] R^1 независимо представляет собой водород, галоген, R^{1-1} , " R^{1-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3} ", $-(C=O)NHR^{1-4}$, $-NH(C=O)R^{1-5}$, $-(C=O)OR^{1-6}$, $-S(=O)_2R^{1-7}$

или $-S(=O)R^{1-8}$;

[0018] R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой амино, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”- C_1 - C_{40} алкил;

[0019] R^{1-3} , R^{1-4} , R^{1-5} , R^{1-6} , R^{1-7} и R^{1-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, $-NH_2$, $-COOH$, $-NO_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, оксо ($=O$), $-NHC(=O)R^{1-3-4}$, $-C(=O)OR^{1-3-5}$, R^{1-3-1} или “ R^{1-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3-3} ”;

[0020] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0021] R^{1-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, $-NH_2$, оксо ($=O$), $-S(=O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0022] R^{1-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{1-3-4-1}$ или “ $R^{1-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{1-3-4-3}$ ”;

[0023] $R^{1-3-4-1}$ и $R^{1-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0024] $R^{1-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, $-NH_2$, оксо ($=O$), $-S(=O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0025] R^{1-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{1-3-5-1}$ или “ $R^{1-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{1-3-5-3}$ ”;

[0026] $R^{1-3-5-1}$ и $R^{1-3-5-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0027] $R^{1-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0028] R^2 независимо представляет собой водород, галоген, R^{2-1} , “ R^{2-2} , замещенный одним, двумя или более R^{2-3} ”, -(C=O)NHR²⁻⁴, -NH(C=O)R²⁻⁵, -(C=O)OR²⁻⁶, -S(=O)₂R²⁻⁷ или -S(=O)R²⁻⁸;

[0029] R^{2-1} и R^{2-2} независимо представляют собой амина, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”- C_1 - C_{40} алкил;

[0030] R^{2-3} , R^{2-4} , R^{2-5} , R^{2-6} , R^{2-7} и R^{2-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R²⁻³⁻⁴, -C(=O)OR²⁻³⁻⁵, R^{2-3-1} или “ R^{2-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{2-3-3} ”;

[0031] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0032] R^{2-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0033] R^{2-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{2-3-4-1}$ или “ $R^{2-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{2-3-4-3}$ ”;

[0034] $R^{2-3-4-1}$ и $R^{2-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0035] $R^{2-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0036] R^{2-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{2-3-5-1}$ или “ $R^{2-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{2-3-5-3}$ ”;

[0037] $R^{2-3-5-1}$ и $R^{2-3-5-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0038] $R^{2-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0039] n равняется 1 или 2;

[0040] G независимо представляет собой -(CR³R⁴)- или -(C=O)-;

[0041] R^3 независимо представляет собой водород, галоген, R^{3-1} , “ R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} ”, -(C=O)NHR³⁻⁴, -NH(C=O)R³⁻⁵, -(C=O)OR³⁻⁶, -S(=O)₂R³⁻⁷ или -S(=O)R³⁻⁸;

[0042] R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой амина, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”- C_1 - C_{40} алкил;

[0043] R^{3-3} , R^{3-4} , R^{3-5} , R^{3-6} , R^{3-7} и R^{3-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O) R^{3-3-4} , -C(=O)OR³⁻³⁻⁵, R^{3-3-1} или " R^{3-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3-3} ";

[0044] R^{3-3-1} и R^{3-3-2} независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C₆-C₂₀арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

[0045] R^{3-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами", C₁-C₄₀алкокси или "C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами";

[0046] R^{3-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{3-3-4-1}$ или " $R^{3-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{3-3-4-3}$ ";

[0047] $R^{3-3-4-1}$ и $R^{3-3-4-2}$ независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C₆-C₂₀арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

[0048] $R^{3-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами", C₁-C₄₀алкокси или "C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами";

[0049] R^{3-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{3-3-5-1}$ или " $R^{3-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{3-3-5-3}$ ";

[0050] $R^{3-3-5-1}$ и $R^{3-3-5-2}$ независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C₆-C₂₀арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

[0051] $R^{3-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами",

C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0052] R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, R⁴⁻¹, “R⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³”, -(C=O)NHR⁴⁻⁴, -NH(C=O)R⁴⁻⁵, -(C=O)OR⁴⁻⁶, -S(=O)₂R⁴⁻⁷ или -S(=O)R⁴⁻⁸;

[0053] R⁴⁻¹ и R⁴⁻² независимо представляют собой амина, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

[0054] R⁴⁻³, R⁴⁻⁴, R⁴⁻⁵, R⁴⁻⁶, R⁴⁻⁷ и R⁴⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R⁴⁻³⁻⁴, -C(=O)OR⁴⁻³⁻⁵, R⁴⁻³⁻¹ или “R⁴⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻³”;

[0055] R⁴⁻³⁻¹ и R⁴⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0056] R⁴⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0057] R⁴⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R⁴⁻³⁻⁴⁻¹ или “R⁴⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻⁴⁻³”;

[0058] R⁴⁻³⁻⁴⁻¹ и R⁴⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0059] R⁴⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”,

C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0060] R⁴⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R⁴⁻³⁻⁵⁻¹ или “R⁴⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻⁵⁻³”;

[0061] R⁴⁻³⁻⁵⁻¹ и R⁴⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0062] R⁴⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0063] X представляет собой N или CH;

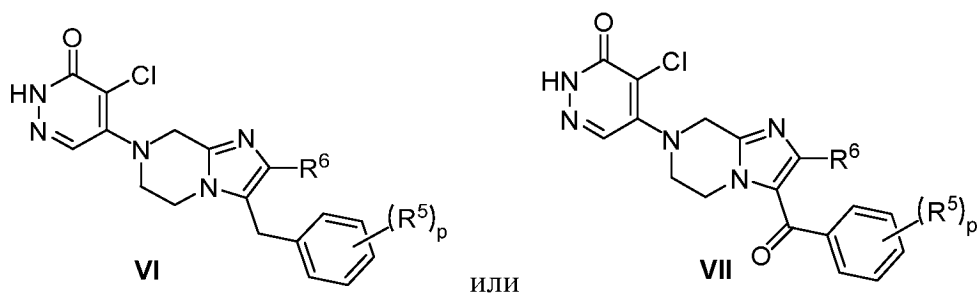
[0064] если X представляет собой N, то Z представляет собой CR⁶; если X представляет собой CH, то Z представляет собой N или CR⁷;

[0065] R⁶ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁶⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁶⁻¹; R⁶⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁶⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0066] R⁷ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁷⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁷⁻¹; R⁷⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁷⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0067] Y представляет собой -O-, -S-, -NR⁸-, -CH₂-, -C(=O)- или -S(=O)-;

[0068] R⁸ представляет собой водород, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁸⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁸⁻¹; R⁸⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁸⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил,



[0077] где все определения R^5 , R^6 и p являются такими, как описано любым из вариантов осуществления.

[0078] В определенном варианте осуществления некоторые группы в гетероциклическом соединении, представленном формулой I, его таутомере или его фармацевтически приемлемой соли имеют следующие определения, и не указанные группы определены, как описано в любом из вариантов осуществления выше (данный абзац далее в данном документе называется “в определенном варианте осуществления”):

[0079] m равняется 1 или 2;

[0080] A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0081] R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил;

[0082] R^2 представляет собой водород;

[0083] n равняется 2;

[0084] G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0085] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или “ R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} ”; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой $-OH$;

[0086] R^4 представляет собой водород;

[0087] X представляет собой N , Z представляет собой CR^6 ; или X представляет собой CH , Z представляет собой N ;

[0088] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0089] Y представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

[0090] p равняется 1 или 2;

[0091] R^5 независимо представляет собой циано, галоген, $-OH$, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил.

[0092] В определенном варианте осуществления

[0093] m равняется 1 или 2;

[0094] A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0095] R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил;

[0096] R^2 представляет собой водород;

[0097] n равняется 2;

[0098] G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0099] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} ", замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой $-OH$;

[0100] R^4 представляет собой водород;

[0101] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0102] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0103] Y представляет собой $-NR^8-$ или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород;

[0104] p равняется 1 или 2;

[0105] R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0106] В определенном варианте осуществления:

[0107] m равняется 1 или 2;

[0108] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0109] R^1 представляет собой водород;

[0110] R^2 представляет собой водород;

[0111] n равняется 2;

[0112] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0113] R^3 представляет собой водород;

[0114] R^4 представляет собой водород;

[0115] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0116] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0117] Y представляет собой $-NR^8-$ или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород;

[0118] p равняется 1 или 2;

[0119] R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0120] В определенном варианте осуществления:

[0121] m равняется 1;

[0122] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0123] R^1 представляет собой водород;

[0124] R^2 представляет собой водород;

[0125] n равняется 2;

[0126] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0127] R^3 представляет собой водород;

[0128] R^4 представляет собой водород;

[0129] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0130] R^6 представляет собой водород;

[0131] Y представляет собой $-CH_2-$;

[0132] p равняется 1 или 2;

[0133] R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0134] В определенном варианте осуществления:

[0135] m равняется 1 или 2;

[0136] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0137] R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил,

[0138] R^2 представляет собой водород;

[0139] n равняется 2;

[0140] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0141] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой $-OH$;

[0142] R^4 представляет собой водород;

[0143] X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

[0144] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0145] Y представляет собой $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)$ - или $-S(=O)$ -; R^8 представляет собой водород;

[0146] p равняется 1 или 2;

[0147] R^5 независимо представляет собой циано, галоген, $-OH$, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил.

[0148] В определенном варианте осуществления:

[0149] m равняется 1 или 2;

[0150] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0151] R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил;

[0152] R^2 представляет собой водород;

[0153] n равняется 2;

[0154] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0155] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} ", замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой $-OH$;

[0156] R^4 представляет собой водород;

[0157] X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ; или X представляет собой CH , и Z представляет собой N;

[0158] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой метил или этил;

[0159] Y представляет собой $-O-$, $-S-$, $-NR^8-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

[0160] p равняется 1 или 2;

[0161] R^5 независимо представляет собой циано, галоген, $-OH$, метокси, этокси, $-NR^9R^{10}$, циклопропил, метил, дифторметил или трифторметил; R^9 и R^{10} независимо представляют собой метил или этил.

[0162] В определенном варианте осуществления:

[0163] m равняется 1 или 2;

[0164] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0165] R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил;

[0166] R^2 представляет собой водород;

[0167] n равняется 2;

[0168] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0169] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой $-OH$;

[0170] R^4 представляет собой водород;

[0171] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0172] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой метил или этил;

[0173] Y представляет собой $-NR^8-$, $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

[0174] p равняется 1 или 2;

[0175] R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -ОН, метокси, этокси, -NR⁹R¹⁰, циклопропил или метил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой метил или этил.

[0176] В определенном варианте осуществления:

[0177] m равняется 1;

[0178] А представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0179] R^1 представляет собой водород;

[0180] R^2 представляет собой водород;

[0181] n равняется 2;

[0182] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0183] R^3 представляет собой водород;

[0184] R^4 представляет собой водород;

[0185] X представляет собой N, и Z представляет собой CR⁶;

[0186] R^6 представляет собой водород;

[0187] Y представляет собой -CH₂-, -C(=O)- или -S(=O)-;

[0188] p равняется 1 или 2;

[0189] R^5 независимо представляет собой галоген, циано, -ОН или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0190] В определенном варианте осуществления:

[0191] m равняется 1;

[0192] А представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0193] R^1 представляет собой водород;

[0194] R^2 представляет собой водород;

[0195] n равняется 2;

[0196] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0197] R^3 представляет собой водород;

[0198] R^4 представляет собой водород;

[0199] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0200] R^6 представляет собой водород;

[0201] Y представляет собой $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$;

[0202] p равняется 1 или 2;

[0203] R^5 независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$ или C_1-C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; если p равняется 1, то R^5 представляет собой C_1-C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; если p равняется 2, то C_1-C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, представляет собой C_1-C_4 алкил, замещенный 3 галогенами.

[0204] В определенном варианте осуществления

[0205] m равняется 1;

[0206] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0207] R^1 представляет собой водород;

[0208] R^2 представляет собой водород;

[0209] n равняется 2;

[0210] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0211] R^3 представляет собой водород;

[0212] R^4 представляет собой водород;

[0213] X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

[0214] R^6 представляет собой водород;

[0215] Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$;

[0216] p равняется 1 или 2;

[0217] R^5 независимо представляет собой галоген, циано или метил, замещенный одним или более галогенами;

[0218] если p равняется 2, то R^5 находится в орто- и пара-положениях Y , и метил, замещенный одним или более галогенами, представляет собой метил, замещенный 3 галогенами;

[0219] если Y представляет собой $-CH_2-$, то p равняется 1, R^5 представляет собой метил, замещенный одним или более галогенами.

[0220] В определенном варианте осуществления m равняется 1.

[0221] В определенном варианте осуществления A представляет собой $-(CR^1R^2)-$.

[0222] В определенном варианте осуществления R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил.

[0223] В определенном варианте осуществления R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил.

[0224] В определенном варианте осуществления R^1 представляет собой водород.

[0225] В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой водород.

[0226] В определенном варианте осуществления n равняется 2.

[0227] В определенном варианте осуществления G представляет собой $-(CR^3R^4)-$.

[0228] В определенном варианте осуществления R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2}

независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой -ОН.

[0229] В определенном варианте осуществления R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой -ОН.

[0230] В определенном варианте осуществления R^3 представляет собой водород.

[0231] В определенном варианте осуществления R^4 представляет собой водород.

[0232] В определенном варианте осуществления X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ; R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[0233] В определенном варианте осуществления X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ; R^6 представляет собой водород.

[0234] В определенном варианте осуществления X представляет собой CH, и Z представляет собой N.

[0235] В определенном варианте осуществления Y представляет собой -O-, -S-, $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород.

[0236] В определенном варианте осуществления Y представляет собой $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород.

[0237] В определенном варианте осуществления Y представляет собой $-CH_2$ - или $-C(=O)-$.

[0238] В определенном варианте осуществления Y представляет собой $-C(=O)-$.

[0239] В определенном варианте осуществления p равняется 1 или 2.

[0240] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -ОН, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил.

[0241] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой

циано, галоген, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0242] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -ОН, метокси, этокси, $-N(CH_3)_2$, циклопропил, метил, дифторметил или трифторметил.

[0243] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой циано, галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0244] В определенном варианте осуществления если А независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^1 и R^2 , могут представлять собой атомы углерода в *R*-конфигурации и/или атомы углерода в *S*-конфигурации.

[0245] В определенном варианте осуществления если R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0246] В определенном варианте осуществления если G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^3 и R^4 , могут представлять собой атомы углерода в *R*-конфигурации и/или атомы углерода в *S*-конфигурации.

[0247] В определенном варианте осуществления если R^{3-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0248] В определенном варианте осуществления если R^{3-2} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0249] В определенном варианте осуществления если R^3 независимо представляет собой " R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} ", то " R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} " может представлять собой гидроксиметил.

[0250] В определенном варианте осуществления если R^6 представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор или бром, также может представлять собой бром.

[0251] В определенном варианте осуществления если R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил, то C_1 - C_4 алкил может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; также может представлять собой метил.

[0252] В определенном варианте осуществления R^5 может независимо находиться в орто-, мета- или пара-положении Y.

[0253] В определенном варианте осуществления если p равняется 1, то R^5 может находиться в орто-положении Y.

[0254] В определенном варианте осуществления если p равняется 2, то R^5 может находиться в орто- или пара-положении Y.

[0255] В определенном варианте осуществления если p равняется 2, то R^5 может находиться в орто- или пара-положении Y или может находиться в орто- или мета-положении Y.

[0256] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор или бром, также может представлять собой фтор или хлор.

[0257] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то количество атомов галогена может составлять 2 или 3.

[0258] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то галоген может представлять собой фтор, хлор, или бром, или фтор.

[0259] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то C_1 - C_4 алкил может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; также может представлять собой метил.

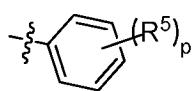
[0260] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то C_1 - C_4 алкил,

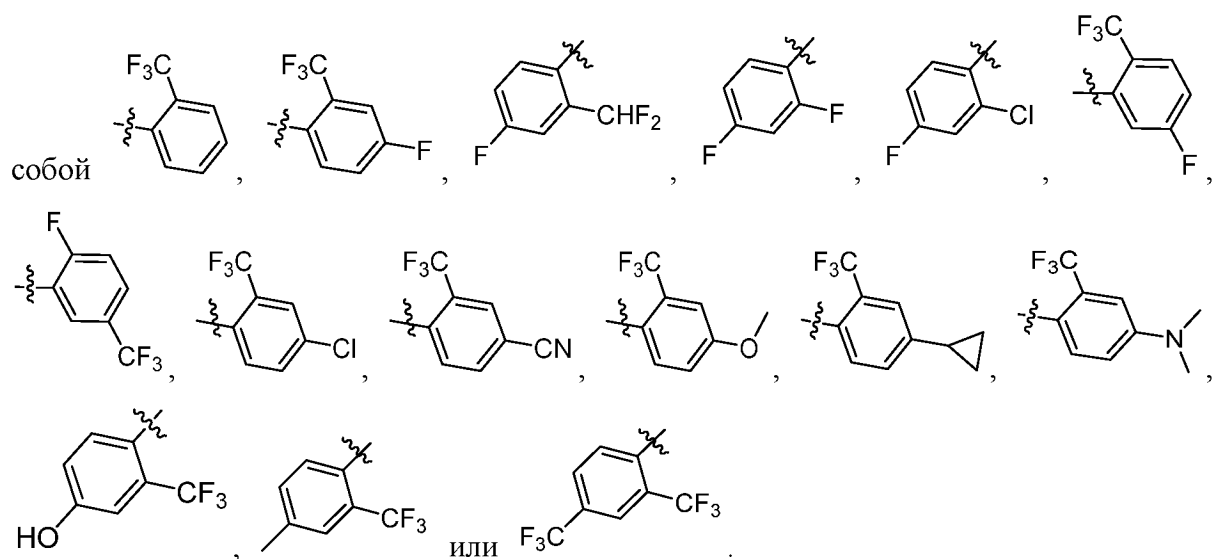
замещенный одним или более галогенами, может представлять собой дифторметил или трифторметил.

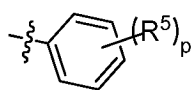
[0261] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкокси, то C_1 - C_4 алкокси представляет собой метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, *втор*-бутокси или *трет*-бутокси.

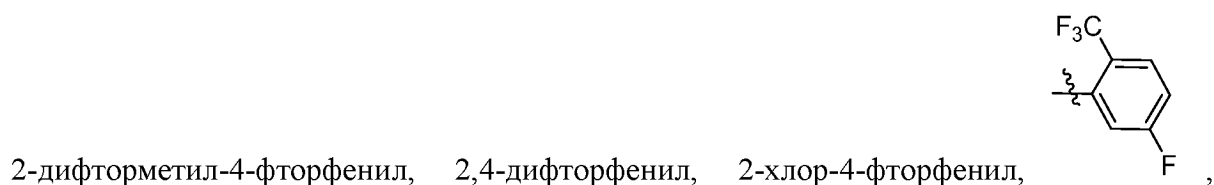
[0262] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, то C_3 - C_6 циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил.

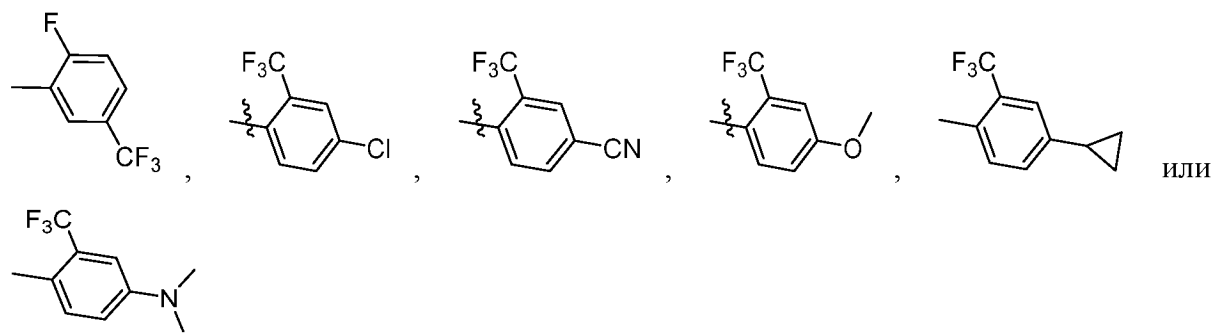
[0263] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_3 - C_6 циклоалкил, то C_3 - C_6 циклоалкил представляет собой циклопропил.

[0264] В определенном варианте осуществления  может представлять собой



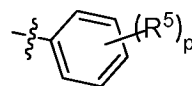
[0265] В определенном варианте осуществления  может представлять собой





[0266] В определенном варианте осуществления собой

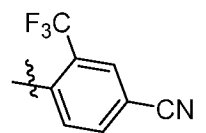
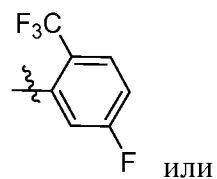
2-трифторметилфенил,



может представлять

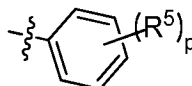
2-трифторметил-4-фторфенил,

2-дифторметил-4-фторфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлор-4-фторфенил,

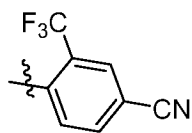
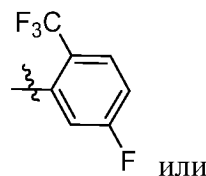


[0267] В определенном варианте осуществления собой

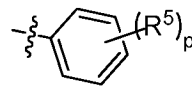
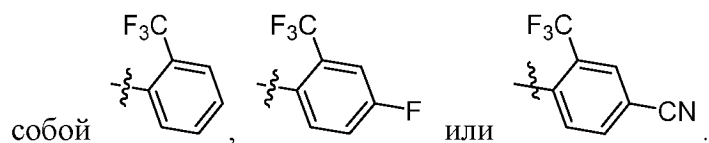
2-трифторметилфенил, 2-трифторметил-4-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил,



может представлять

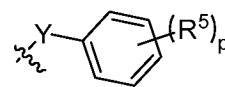


[0268] В определенном варианте осуществления собой



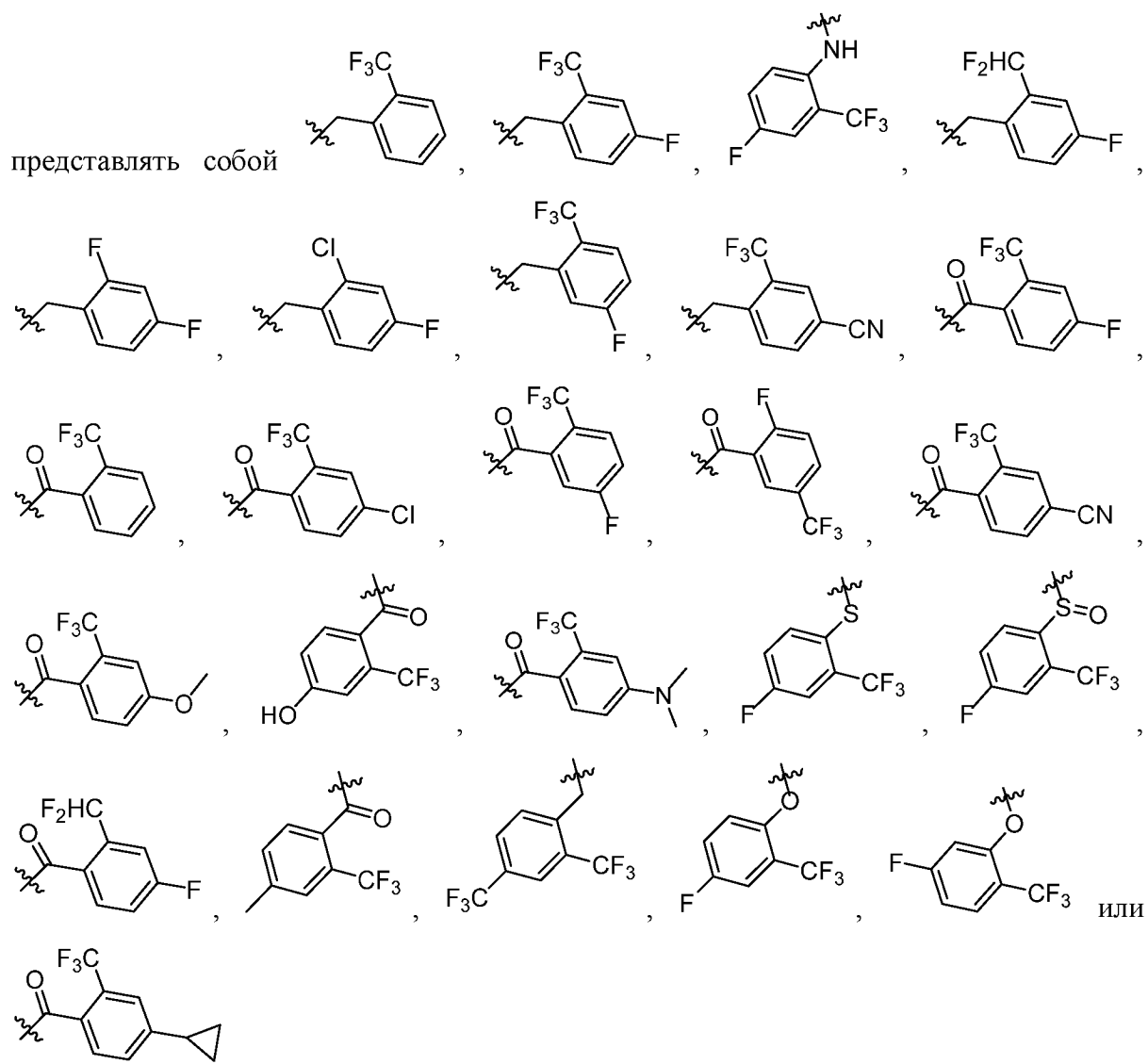
может представлять

[0269] В определенном варианте осуществления



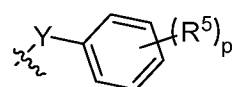
может

представлять собой



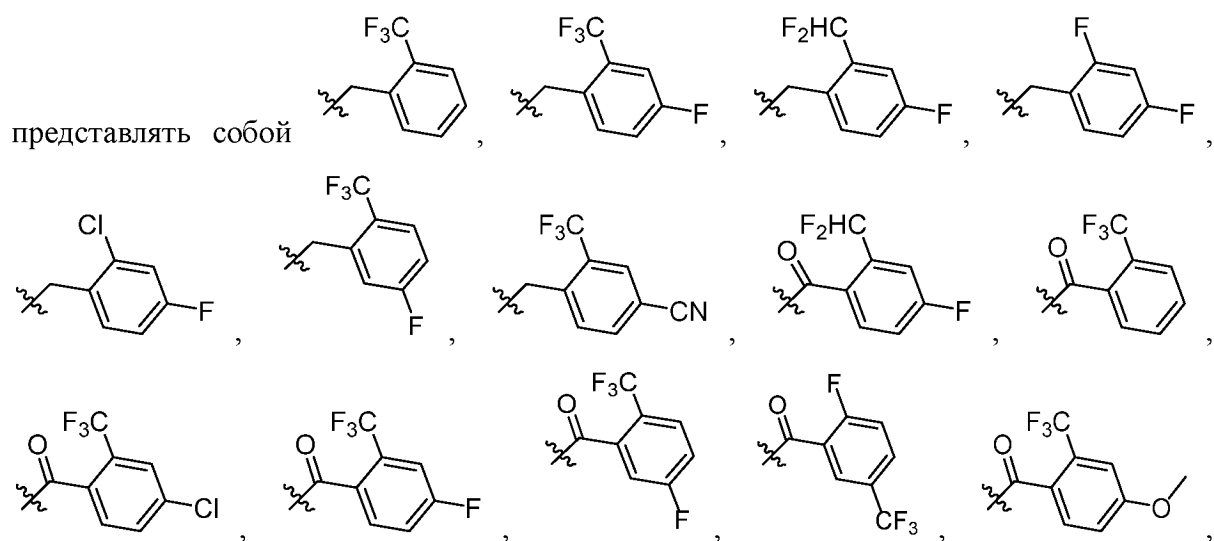
или

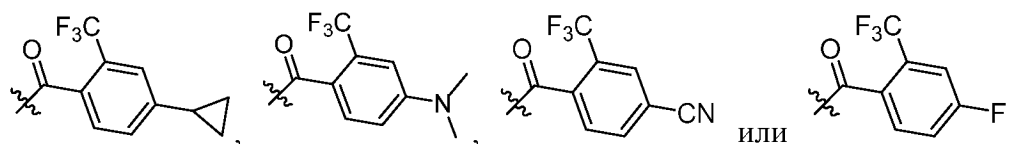
[0270] В определенном варианте осуществления

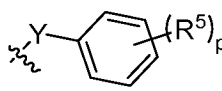


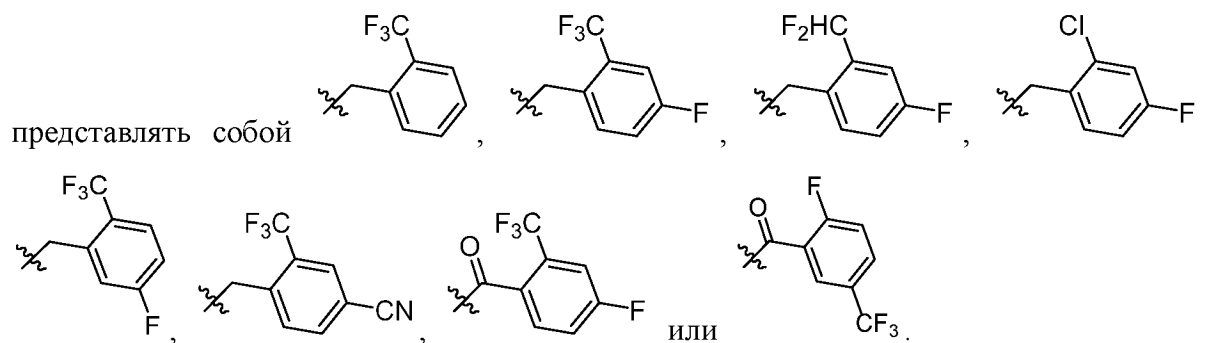
может

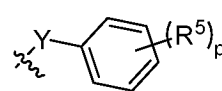
представлять собой

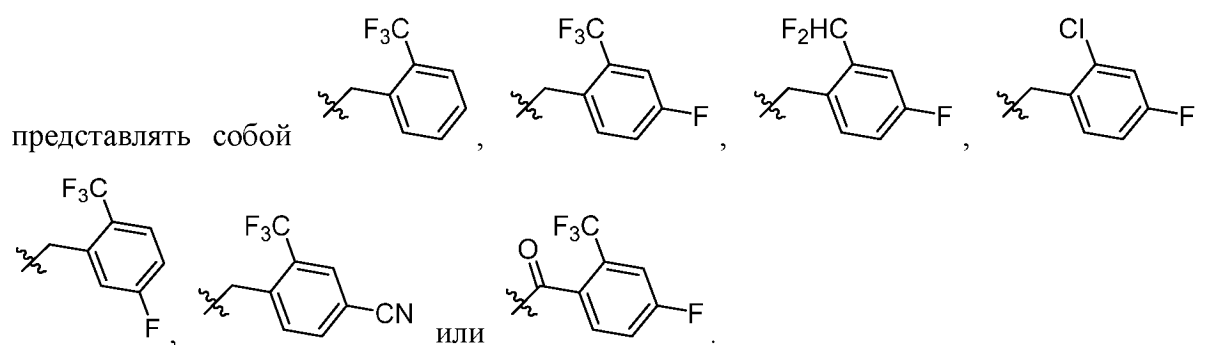


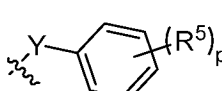


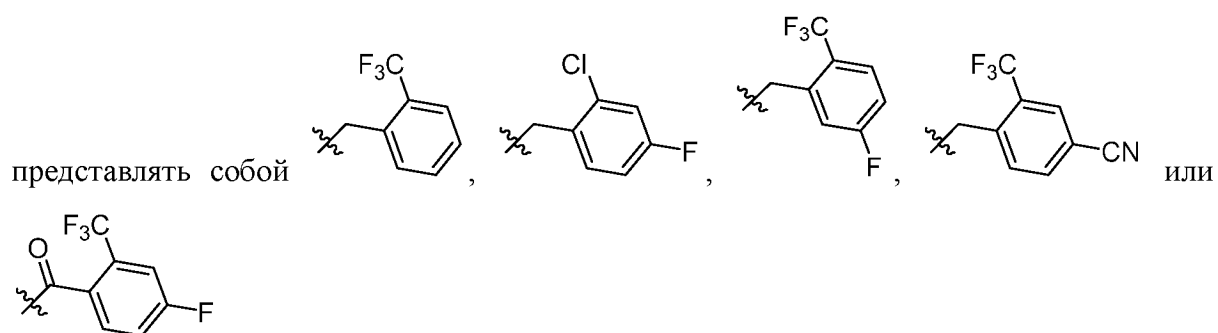
[0271] В определенном варианте осуществления  может



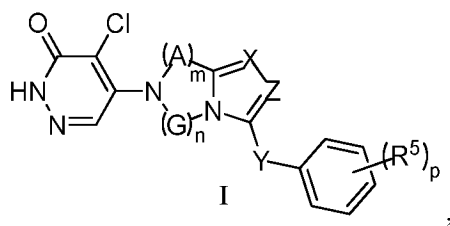
[0272] В определенном варианте осуществления  может



[0273] В определенном варианте осуществления  может



[0274] В определенном варианте осуществления представлены гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли:



[0275] где m равняется 1 или 2;

[0276] A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$ или $-(C=O)-$;

[0277] R^1 независимо представляет собой водород, галоген, R^{1-1} , " R^{1-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3} ", $-(C=O)NHR^{1-4}$, $-NH(C=O)R^{1-5}$, $-(C=O)OR^{1-6}$, $-S(=O)_2R^{1-7}$ или $-S(=O)R^{1-8}$;

[0278] R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой амина, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S" или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S"- C_1 - C_{40} алкил;

[0279] R^{1-3} , R^{1-4} , R^{1-5} , R^{1-6} , R^{1-7} и R^{1-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, $-NH_2$, $-COOH$, $-NO_2$, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, оксо ($=O$), $-NHC(=O)R^{1-3-4}$, $-C(=O)OR^{1-3-5}$, R^{1-3-1} или " R^{1-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3-3} ";

[0280] R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

[0281] R^{1-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, $-NH_2$, оксо ($=O$), $-S(O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

[0282] R^{1-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{1-3-4-1}$ или " $R^{1-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{1-3-4-3}$ ";

[0283] $R^{1-3-4-1}$ и $R^{1-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил,

C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0284] R¹⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0285] R¹⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R¹⁻³⁻⁵⁻¹ или “R¹⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻⁵⁻³”;

[0286] R¹⁻³⁻⁵⁻¹ и R¹⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0287] R¹⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0288] R² независимо представляет собой водород, галоген, R²⁻¹, “R²⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³”, -(C=O)NHR²⁻⁴, -NH(C=O)R²⁻⁵, -(C=O)OR²⁻⁶, -S(=O)₂R²⁻⁷ или -S(=O)R²⁻⁸;

[0289] R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой амина, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

[0290] R²⁻³, R²⁻⁴, R²⁻⁵, R²⁻⁶, R²⁻⁷ и R²⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R²⁻³⁻⁴, -C(=O)OR²⁻³⁻⁵, R²⁻³⁻¹ или “R²⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻³”;

[0291] R^{2-3-1} и R^{2-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0292] R^{2-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0293] R^{2-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{2-3-4-1}$ или “ $R^{2-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{2-3-4-3}$ ”;

[0294] $R^{2-3-4-1}$ и $R^{2-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0295] $R^{2-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0296] R^{2-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{2-3-5-1}$ или “ $R^{2-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{2-3-5-3}$ ”;

[0297] $R^{2-3-5-1}$ и $R^{2-3-5-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0298] $R^{2-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0299] n равняется 1 или 2;

[0300] G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$ или $-(C=O)-$;

[0301] R^3 независимо представляет собой водород, галоген, R^{3-1} , “ R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} ”, $-(C=O)NHR^{3-4}$, $-NH(C=O)R^{3-5}$, $-(C=O)OR^{3-6}$, $-S(=O)_2R^{3-7}$ или $-S(=O)R^{3-8}$;

[0302] R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой амино, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”- C_1 - C_{40} алкил;

[0303] R^{3-3} , R^{3-4} , R^{3-5} , R^{3-6} , R^{3-7} и R^{3-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, оксо (=O), $-NHC(=O)R^{3-3-4}$, $-C(=O)OR^{3-3-5}$, R^{3-3-1} или “ R^{3-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3-3} ”;

[0304] R^{3-3-1} и R^{3-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0305] R^{3-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), $-S(O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0306] R^{3-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{3-3-4-1}$ или “ $R^{3-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{3-3-4-3}$ ”;

[0307] $R^{3-3-4-1}$ и $R^{3-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0308] $R^{3-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), $-S(O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”;

C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0309] R³⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R³⁻³⁻⁵⁻¹ или “R³⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻⁵⁻³”;

[0310] R³⁻³⁻⁵⁻¹ и R³⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0311] R³⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0312] R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, R⁴⁻¹, “R⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³”, -(C=O)NHR⁴⁻⁴, -NH(C=O)R⁴⁻⁵, -(C=O)OR⁴⁻⁶, -S(=O)₂R⁴⁻⁷ или -S(=O)R⁴⁻⁸;

[0313] R⁴⁻¹ и R⁴⁻² независимо представляют собой амина, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

[0314] R⁴⁻³, R⁴⁻⁴, R⁴⁻⁵, R⁴⁻⁶, R⁴⁻⁷ и R⁴⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R⁴⁻³⁻⁴, -C(=O)OR⁴⁻³⁻⁵, R⁴⁻³⁻¹ или “R⁴⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻³”;

[0315] R⁴⁻³⁻¹ и R⁴⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0316] R⁴⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”,

C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0317] R⁴⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R⁴⁻³⁻⁴⁻¹ или “R⁴⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻⁴⁻³”;

[0318] R⁴⁻³⁻⁴⁻¹ и R⁴⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0319] R⁴⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0320] R⁴⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R⁴⁻³⁻⁵⁻¹ или “R⁴⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻⁵⁻³”;

[0321] R⁴⁻³⁻⁵⁻¹ и R⁴⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

[0322] R⁴⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0323] X представляет собой N или CH;

[0324] если X представляет собой N, то Z представляет собой CR⁶; если X представляет собой CH, то Z представляет собой N или CR⁷;

[0325] R⁶ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁶⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁶⁻¹; R⁶⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁶⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”,

C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0326] R⁷ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁷⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁷⁻¹; R⁷⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁷⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0327] Y представляет собой -O-, -S-, -NR⁸- или -CH₂-;

[0328] R⁸ представляет собой водород, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁸⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁸⁻¹; R⁸⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁸⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

[0329] p равняется 1, 2 или 3;

[0330] R⁵ независимо представляет собой циано, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0331] В определенном варианте осуществления некоторые группы в гетероциклическом соединении, представленном формулой I, его таутомере, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли имеют следующие определения, и неуказанные группы определены, как описано в любом из вариантов осуществления выше (данный абзац далее в данном документе называется “в определенном варианте осуществления”):

[0332] m равняется 1 или 2;

[0333] A независимо представляет собой -(CR¹R²)-;

[0334] R¹ независимо представляет собой водород или R¹⁻¹; R¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₄₀алкил;

[0335] R² представляет собой водород;

[0336] n равняется 2;

[0337] G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0338] R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} ", замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой -OH;

[0339] R^4 представляет собой водород;

[0340] X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

[0341] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

[0342] Y представляет собой $-NR^8-$ или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород;

[0343] p равняется 1 или 2;

[0344] R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0345] В определенном варианте осуществления:

[0346] m равняется 1 или 2;

[0347] A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

[0348] R^1 представляет собой водород;

[0349] R^2 представляет собой водород;

[0350] n равняется 2;

[0351] G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

[0352] R^3 представляет собой водород;

[0353] R^4 представляет собой водород;

[0354] X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

[0355] R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет

собой C₁-C₄алкил;

[0356] Y представляет собой -NR⁸- или -CH₂-; R⁸ представляет собой водород;

[0357] p равняется 1 или 2;

[0358] R⁵ независимо представляет собой галоген или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0359] В определенном варианте осуществления:

[0360] m равняется 1;

[0361] A представляет собой -(CR¹R²)-;

[0362] R¹ представляет собой водород;

[0363] R² представляет собой водород;

[0364] n равняется 2;

[0365] G представляет собой -(CR³R⁴)-;

[0366] R³ представляет собой водород;

[0367] R⁴ представляет собой водород;

[0368] X представляет собой N, и Z представляет собой CR⁶;

[0369] R⁶ представляет собой водород;

[0370] Y представляет собой -CH₂-;

[0371] p равняется 1 или 2;

[0372] R⁵ независимо представляет собой галоген или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0373] В определенном варианте осуществления m равняется 1.

[0374] В определенном варианте осуществления A независимо представляет собой

$-(CR^1R^2)-$.

[0375] В определенном варианте осуществления, R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил.

[0376] В определенном варианте осуществления R^1 представляет собой водород.

[0377] В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой водород.

[0378] В определенном варианте осуществления n равняется 2.

[0379] В определенном варианте осуществления G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$.

[0380] В определенном варианте осуществления R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой -ОН.

[0381] В определенном варианте осуществления R^3 представляет собой водород.

[0382] В определенном варианте осуществления R^4 представляет собой водород.

[0383] В определенном варианте осуществления X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ; R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[0384] В определенном варианте осуществления X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ; R^6 представляет собой водород.

[0385] В определенном варианте осуществления Y представляет собой $-NR^8-$ или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород.

[0386] В определенном варианте осуществления Y представляет собой $-CH_2-$.

[0387] В определенном варианте осуществления r равняется 1 или 2.

[0388] В определенном варианте осуществления R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

[0389] В определенном варианте осуществления если A независимо представляет

собой $-(CR^1R^2)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^1 и R^2 , могут представлять собой атомы углерода в R -конфигурации и/или атомы углерода в S -конфигурации.

[0390] В определенном варианте осуществления если R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0391] В определенном варианте осуществления если G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^3 и R^4 , могут представлять собой атомы углерода в R -конфигурации и/или атомы углерода в S -конфигурации.

[0392] В определенном варианте осуществления если R^{3-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0393] В определенном варианте осуществления если R^{3-2} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил может представлять собой C_1 - C_4 алкил, также может представлять собой метил или этил.

[0394] В определенном варианте осуществления если R^3 независимо представляет собой " R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} ", то " R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} " может представлять собой гидроксиметил.

[0395] В определенном варианте осуществления если R^6 представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор или бром, также может представлять собой бром.

[0396] В определенном варианте осуществления если R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил, то C_1 - C_4 алкил может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; также может представлять собой метил.

[0397] В определенном варианте осуществления R^5 может независимо находиться в орто-, мета- или пара-положении Y .

[0398] В определенном варианте осуществления если p равняется 1, то R^5 независимо может находиться в орто-положении Y .

[0399] В определенном варианте осуществления если p равняется 2, то R^5 независимо может находиться в орто- или пара-положении Y.

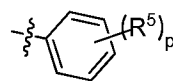
[0400] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген может представлять собой фтор, хлор или бром, также может представлять собой фтор или хлор.

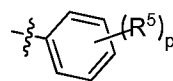
[0401] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то количество атомов галогена может составлять 2 или 3.

[0402] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то галоген может представлять собой фтор, хлор или бром, также может представлять собой фтор.

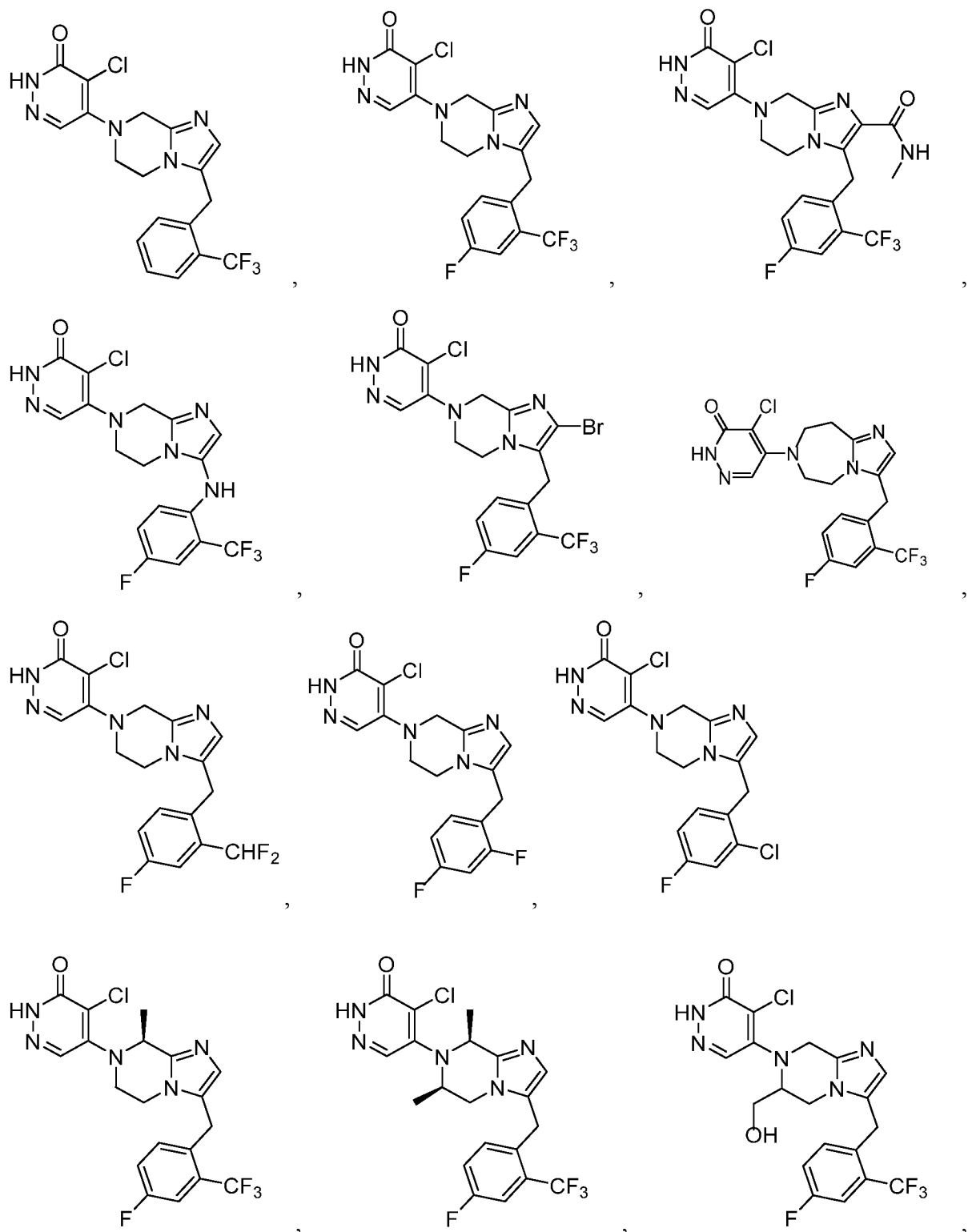
[0403] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то C_1 - C_4 алкил может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил; также может представлять собой метил.

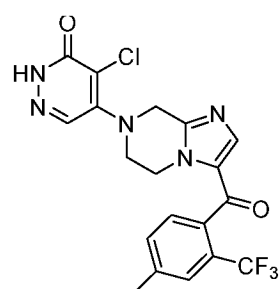
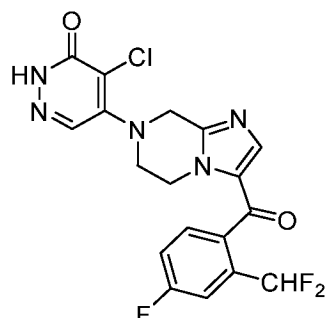
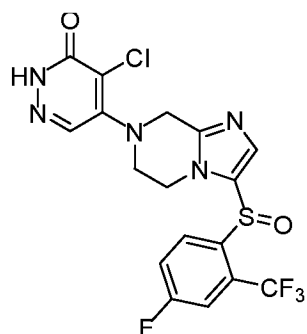
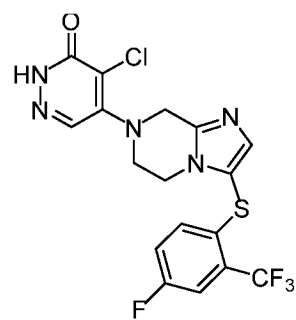
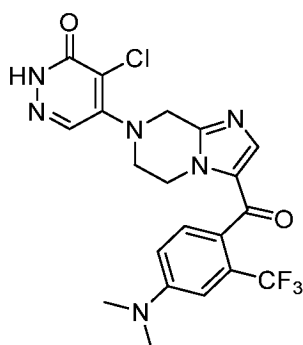
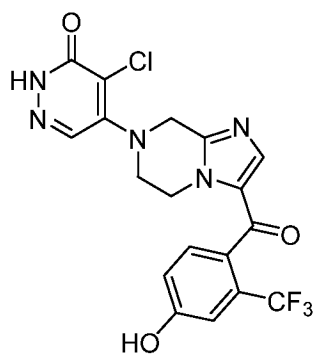
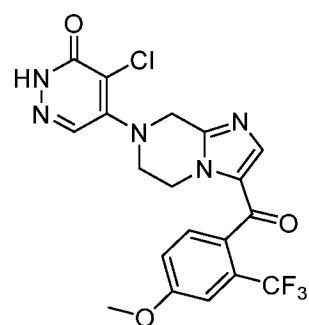
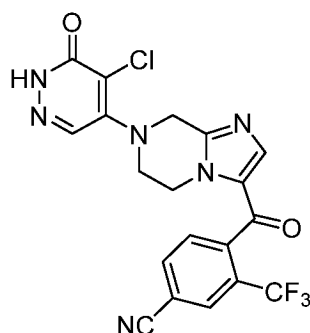
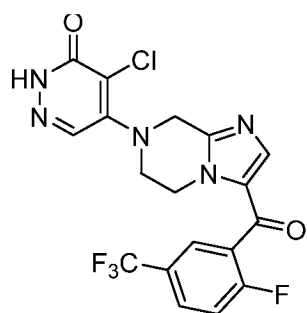
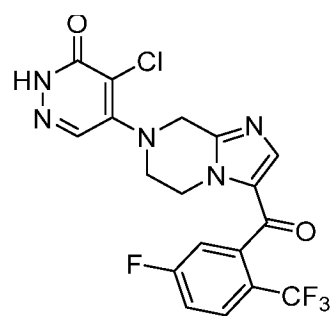
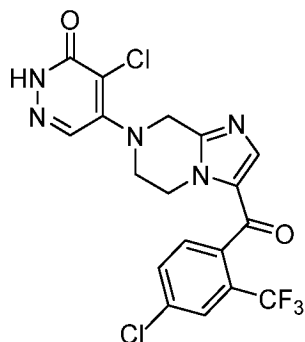
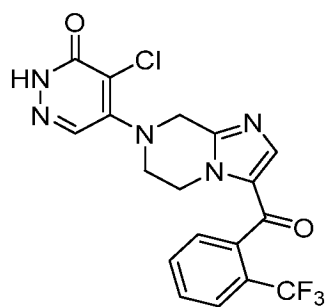
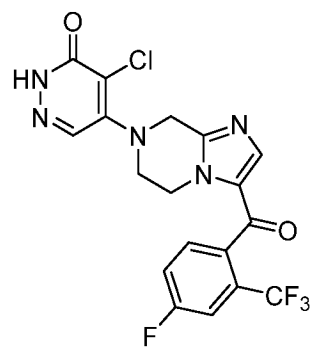
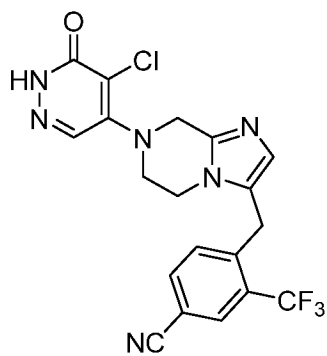
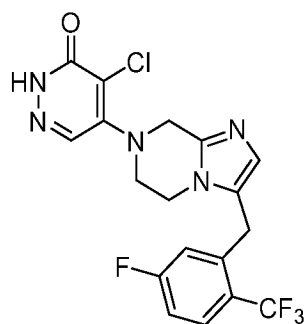
[0404] В определенном варианте осуществления если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, может представлять собой дифторметил или трифторметил.

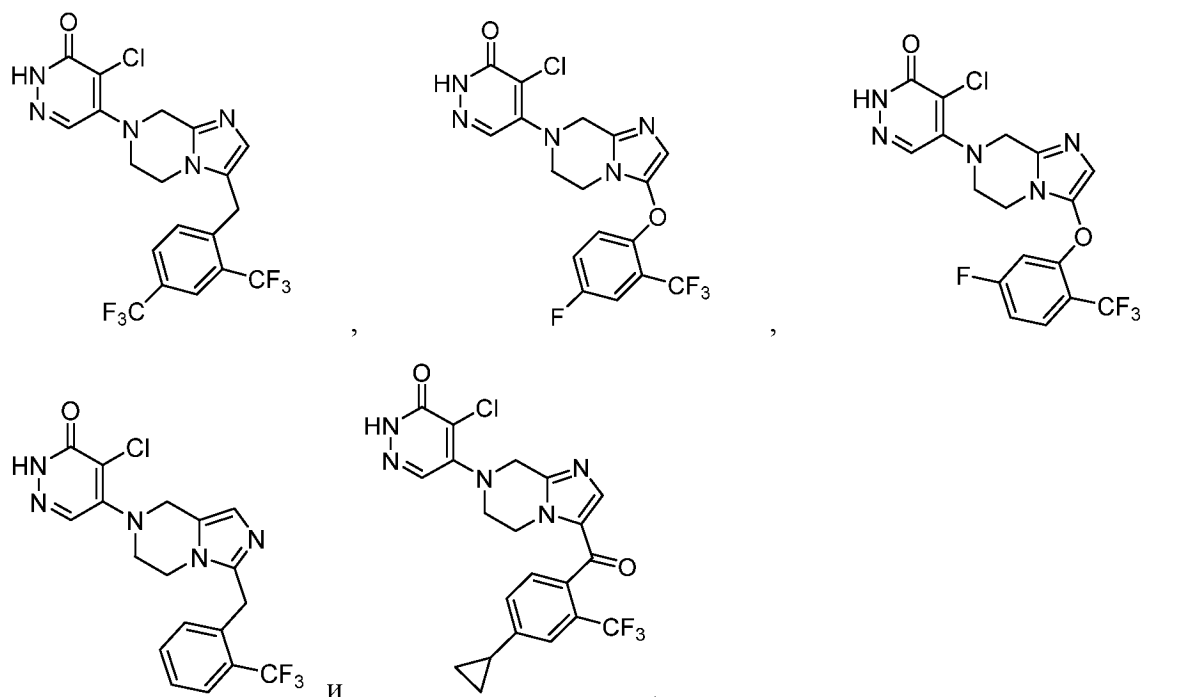


[0405] В определенном варианте осуществления  может представлять собой 2-трифторметилфенил, 2-трифторметил-4-фторфенил, 2-дифторметил-4-фторфенил, 2,4-дифторфенил или 2-хлор-4-фторфенил.

[0406] В определенном варианте осуществления в гетероциклическом соединении, представленном формулой I, его таутомере, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвате или сольвате его фармацевтически приемлемой соли гетероциклическое соединение, представленное формулой I, представляет собой любое из следующих соединений:







[0407] Настоящее изобретение также предусматривает фармацевтическую композицию, содержащую вещество **Y** и фармацевтические вспомогательные вещества; при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0408] Настоящее изобретение также предусматривает применение вещества **Y** в изготовлении ингибитора TRPC5, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0409] Настоящее изобретение также предусматривает применение вещества **Y** в изготовлении лекарственного препарата, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения заболевания, опосредованного TRPC5.

[0410] В применении заболевание, опосредованное TRPC5, может представлять собой психиатрическое состояние, неврологическое состояние, нейродегенеративное

состояние или нефропатию.

[0411] Психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревогой и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельда-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу, болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение.

[0412] Нефропатия может представлять собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), нефропатию с минимальными изменениями или диабетическую нефропатию.

[0413] Настоящее изобретение также предусматривает применение вещества **Y** в изготовлении лекарственного препарата, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения психиатрического состояния, неврологического состояния, нейродегенеративного состояния или нефропатии.

[0414] В применении заболевание, опосредованное TRPC5, может представлять собой психиатрическое состояние, неврологическое состояние, нейродегенеративное состояние или нефропатию.

[0415] Психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревожностью и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельда-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу, болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение.

[0416] В применении нефропатия может представлять собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), нефропатию с минимальными изменениями или диабетическую нефропатию.

[0417] Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения и/или предупреждения заболевания, опосредованного TRPC5, включающий введение терапевтически эффективного количества вещества **Y** субъекту, нуждающемуся в этом; при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его

сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0418] В способе заболевание, опосредованное TRPC5, может представлять собой психиатрическое состояние, неврологическое состояние, нейродегенеративное состояние или нефропатию.

[0419] Психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревожностью и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельдта-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу, болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение.

[0420] Нефропатия может представлять собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), нефропатию с минимальными изменениями или диабетическую нефропатию.

[0421] Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения и/или предупреждения психиатрического состояния, неврологического состояния, нейродегенеративного состояния или нефропатии, включающий введение

терапевтически эффективного количества вещества **Y** субъекту, нуждающемуся в этом; при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

[0422] В способе психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревожностью и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельдта-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу, болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение.

[0423] В способе нефропатия может представлять собой фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS), нефропатию с минимальными изменениями или диабетическую нефропатию.

[0424] Если не указано иное, термины, применяемые в описании и формуле настоящего изобретения имеют следующие значения.

[0425] Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, полученной из

соединения по настоящему изобретению и относительно нетоксичной и фармацевтически приемлемой кислоты или основы. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотную функциональную группу, то соль присоединения основания может быть получена посредством приведения прототипа формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой основы в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания включают без ограничения соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция, соль алюминия, соль магния, соль цинка, соль висмута, соль аммония, соль диэтаноламина. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно основную функциональную группу, то соль присоединения кислоты может быть получена посредством приведения прототипа формы соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые кислоты включают неорганические кислоты, включая без ограничения хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, йодистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, серную кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемая кислота включает органическую кислоту, органическая кислота включает без ограничения уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфоновую кислоту, изоникотиновую кислоту, лимонную кислоту, олеиновую кислоту, дубильную кислоту, пантотеновую кислоту, битартрат, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, сахарную кислоту, муравьиную кислоту, этансульфоновую кислоту, памовую кислоту (т. е. 4,4'-метилден-бис(3-гидрокси-2-нафтойную кислоту), аминокислоты (такие как глутаминовую кислоту, аргинин) и т. п. Если соединение по настоящему изобретению содержит относительно кислотные и относительно основные функциональные группы, то они могут быть превращены в соли присоединения основания или соли присоединения кислоты. Подробнее см. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977) или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

[0426] Термин “сольват” относится к веществу, образующемуся при объединении соединения по настоящему изобретению со стехиометрическим или нестехиометрическим растворителем. Молекулы растворителя в сольватах могут существовать в упорядоченном или неупорядоченном расположении. Растворитель включает без ограничения воду, метанол, этанол и т. п.

[0427] Как упоминалось выше, термины “фармацевтически приемлемая соль” и “сольват” в термине “сольват фармацевтически приемлемой соли” относится к веществу, образованному объединением соединений по настоящему изобретению: 1) с относительно нетоксичными и фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями и 2) со стехиометрическими или нестехиометрическими растворителями. “Сольват фармацевтически приемлемой соли” включает без ограничения моногидрат хлористоводородной кислоты соединения по настоящему изобретению.

[0428] Если произвольная переменная (например, R^{1-3}) появляется множество раз в определении соединения, определение каждого варианта переменной не имеет ничего общего с определением других вариантов, и их значения независимы друг от друга и не имеют влияния друг на друга. Следовательно, если группа замещена 1, 2 или 3 R^{1-3} , то группа может быть заменена с помощью не более 3 R^{1-3} , и определение R^{1-3} в данном положении и определение R^{1-3} в остальных положениях независимы друг от друга. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных являются допустимыми, только если такие комбинации приводят к получению устойчивых соединений.

[0429] Термин “галоген” относится к фтору, хлору, брому или йоду.

[0430] Термин “алкил” относится к насыщенной одновалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от одного до сорока атомов углерода (например, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_3 алкил и т. д.). Примеры алкила включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-метил-1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 1-пентил, 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил, 1-гептил и 1-октил.

[0431] Термин “алкенил” относится к одновалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до сорока атомов углерода с по

меньшей мере одной углерод-углеродной двойной sp^2 -связью (например, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_4 алкенил), и включает группы с “*цис*-” и “*транс*-” ориентацией или “*E*-” и “*Z*-” ориентацией. Примеры алкенила включают без ограничения винил и аллил.

[0432] Термин “алкинил” относится к одновалентной углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от двух до сорока атомов углерода с по меньшей мере одной углерод-углеродной тройной sp -связью (например, C_2 - C_6 алкинил, C_2 - C_4 алкинил). Примеры алкинила включают без ограничения этинил и пропинил.

[0433] Термин “алкокси” относится к алкилу, соединенному кислородным мостиком; при этом алкил является таким, как определено выше. Примеры алкокси включают без ограничения метокси и этокси.

[0434] Термин “циклоалкил” относится к насыщенной циклической углеводородной группе, содержащей от трех до двадцати атомов углерода, предпочтительно от трех до двенадцати атомов углерода, более предпочтительно от трех до шести атомов углерода. Примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

[0435] Термин “гетероциклоалкил” относится к насыщенной циклической группе, содержащей от 3 до 20 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, и остальные атомы в кольце представляют собой C. Группа может представлять собой углеродную группу или гетероатомную группу (то есть она может быть C-связанной или N-связанной группой, насколько это возможно). Примеры гетероциклоалкила включают без ограничения пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, морфолинил, 4-тиоморфолинил, тиоксанил и пиперазинил.

[0436] Термин “арил” относится к моноциклическому, бициклическому или полициклическому карбоциклу, содержащему от шести до двадцати атомов углерода, по меньшей мере один из которых представляет собой ароматическое кольцо. Если одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, группа может быть соединена с другими группами через ароматическое кольцо или неароматическое кольцо. Примеры арила включают без ограничения фенил, нафтил, тетрагидронафтил, 2,3-дигидроинданил, бифенил, фенантренил, антраценил и аценафтиленил.

[0437] Термин “гетероарил” относится к моноциклической, бициклической или полициклической группе, содержащей от 3 до 20 атомов в кольце, где по меньшей мере один атом в кольце представляет собой гетероатом, независимо выбранный из кислорода, серы и азота, и остальные атомы в кольце представляют собой С, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо. Группа может представлять собой углеродную группу или гетероатомную группу (то есть она может быть С-связанной или N-связанной группой, насколько это возможно). Если одно из колец представляет собой неароматическое кольцо, группа может быть соединена с другими группами через ароматическое кольцо или неароматическое кольцо. Примеры гетероарила включают без ограничения акридинил, карбазолил, циннолинил, хиноксалинил, пиразолил, индолил, бензотриазолил, фурил, тиенил, бензотиенил, бензофурил, хинолинил, изохинолил, оксазолил, изоксазолил, индолил, пиразинил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил и тетрагидрохинолинил.

[0438] Термин “фармацевтические вспомогательные вещества” относится к вспомогательным веществам и добавкам, применяемым в изготовлении лекарственных средств и прописанных составов, которые представляют собой вещества, содержащиеся в фармацевтических препаратах, за исключением активных ингредиентов. Доступны в Pharmacopoeia of the People's Republic of China (2020 Edition) Part IV или Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 Sixth Edition).

[0439] Термин “лечение” относится к терапевтическому лечению. В отношении конкретного нарушения лечение относится к: (1) облегчение одного или нескольких биологических проявлений заболевания или нарушения, (2) вмешательство в (а) одну или более точек биологического каскада, приводящего к нарушению или вызывающего его, или (b) одно или более биологических проявлений нарушения, (3) облегчению одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с нарушением, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с нарушением или его лечением, или (4) замедлению прогрессирования нарушения или одного или более биологических проявлений нарушения.

[0440] Термин “предупреждение” относится к снижению риска приобретения или развития заболеваний или нарушений.

[0441] Термин “пациент” относится к любому животному, которое будет получать или получало соединение или композицию в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения, предпочтительно к млекопитающим. Термин “млекопитающее” включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают без ограничения коров, лошадей, овец, свиней, котов, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т. д., предпочтительно людей.

[0442] Термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству соединения, которое является достаточным для эффективного лечения заболеваний или нарушений, описанных в данном документе, при введении пациенту. “Терапевтически эффективное количество” будет варьироваться в соответствии с соединением, заболеванием и его тяжестью и возрастом пациента, подлежащего лечению, но при необходимости оно может быть отрегулировано специалистом в данной области техники.

[0443] Основываясь на недопущении нарушения общих принципов в этой области, предпочтительные вышеуказанные условия могут быть произвольным образом объединены для получения предпочтительных примеров настоящего изобретения.

[0444] Реагенты и исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными.

[0445] Положительный прогрессирующий эффект настоящего изобретения заключается в следующем: соединение обладает лучшей ингибирующей активностью на TRPC5, имеет надлежащую метаболическую стабильность в микросомах печени и обладает надлежащими клиническими фармакокинетическими свойствами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0446] На фиг. 1 показано распределение плазменной концентрации в тканях мышей CD-1 при однократном внутривенном введении.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОГО ВАРИАНТА ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0447] Настоящее изобретение дополнительно описано ниже с помощью примеров, однако при этом настоящее изобретение не ограничивается объемом описанных

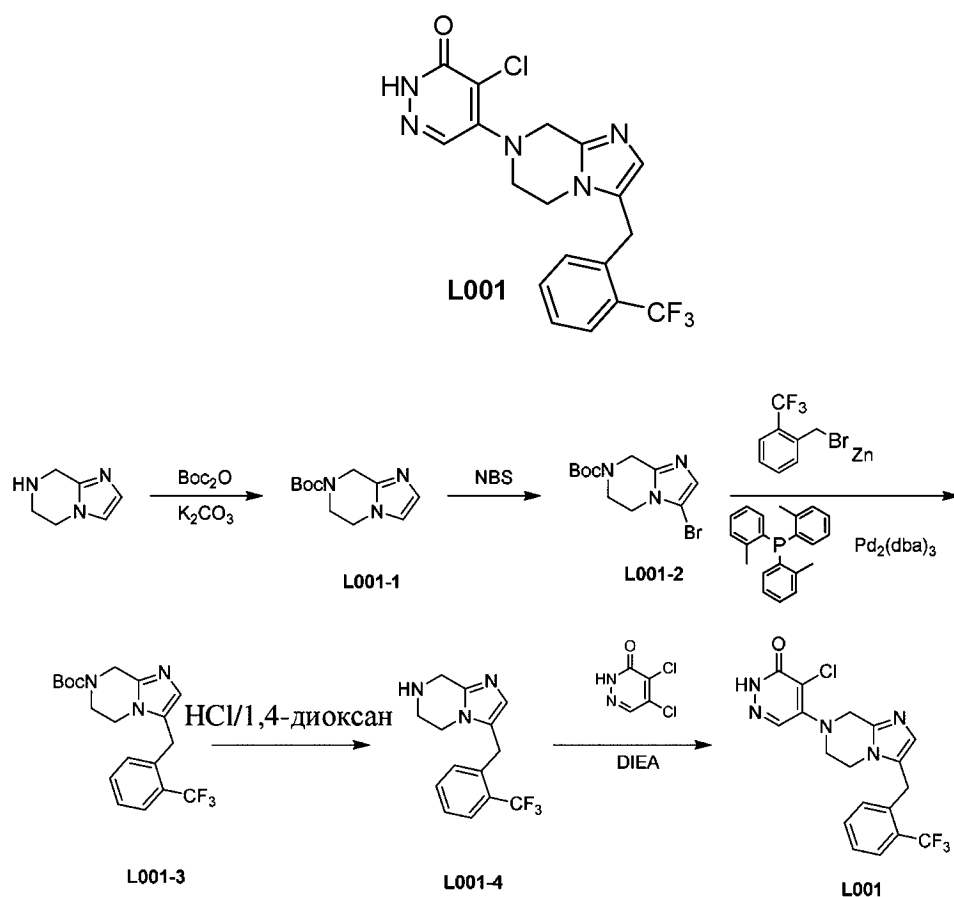
примеров. Экспериментальные способы, для которых в нижеследующих примерах не указаны конкретные условия, выбраны в соответствии с обычными способами и условиями или в соответствии с товарными инструкциями.

[0448] Термины и иллюстративные реагенты

[0449] Термины, применяемые в следующих конкретных экспериментальных описаниях, относятся к (если не указано иное) следующим реагентам:

[0450] NBS: *N*-бромсукцинимид; DIEA: *N,N*-диизопропилэтиламин; EA: этилацетат; DCM: дихлорметан; DMF: *N,N*-диметилформамид; THF: тетрагидрофуран; i.v.: внутривенная инъекция; p.o: пероральное введение.

[0451] Пример 1. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L001)



[0452] 1.1

Получение

соединения

***трет*-бутил-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилата (L001-1)**

[0453] 5,6,7,8-Тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин (700 мг, 5,68 ммоль) и K₂CO₃ (1,57 г, 11,37 ммоль) добавляли в одnogорлую колбу, и к полученному добавляли H₂O (8 мл) и THF (8 мл), и затем после завершения растворения добавляли по каплям (Вос)₂O, и после завершения добавления реакционный раствор подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. TLC (DCM/MeOH = 10/1) продемонстрировала, что реакция завершилась. К реакционному раствору добавляли NaCl до насыщения и экстрагировали с помощью ЕА, а затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **L001-1** (1,2 г) в виде коричневого твердого вещества.

[0454] 1.2 **Получение соединения**
***трет*-бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилата (L001-2)**

[0455] В одnogорлую колбу добавляли *трет*-бутил-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (1,2 г, 5,37 ммоль) и к полученному добавляли DMF (10 мл), а затем после завершения растворения медленно добавляли NBS (1,15 г, 6,45 ммоль) и реакционный раствор подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. TLC (DCM/MeOH = 10/1) продемонстрировала, что реакция завершилась, и реакционный раствор подвергали препаративному разделению (MeCN, H₂O, 0,05% TFA) с получением соединения **L001-2** (700 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0456] 1.3 **Получение соединения**
***трет*-бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилата (L001-3)**

[0457] В одnogорлую колбу добавляли 2-бромбензотрифторид (791,1 мг, 3,31 ммоль) и Zn (8,27 ммоль), и к полученному добавляли безводный THF (5 мл), и смесь подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре в защитной атмосфере азота, и затем в одnogорлую колбу добавляли Pd₂(dba)₃ (91,6 мг), трис(*o*-метилфенил)фосфор (50,3 мг) и *трет*-бутил-3-бром-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (500 мг, 1,65 ммоль). Смесь подвергали реакции при 70°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота, и очистка с помощью TLC (ЕА) продемонстрировала, что реакция

завершилась, и затем смесь экстрагировали с помощью ЕА. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и затем концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения **L001-3** (80 мг) в виде бесцветной жидкости.

[0458] 1.4 Получение соединения 3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразина (L001-4)

[0459] *трет*-Бутил-3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (60 мг, 157,3 мкмоль) растворяли в DCM (2 мл), и после завершения растворения добавляли HCl/1,4-диоксан (2 мл, 4 н.) при перемешивании, и после завершения добавления реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. TLC (очистка с помощью ЕА с 1 каплей аммиачной воды) продемонстрировала, что реакция завершилась. Реакционный раствор концентрировали с получением соединения **L001-4** (45 мг) в виде белого твердого вещества.

[0460] 1.5 Получение соединения 4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L001)

[0461] В одnogорлую колбу добавляли 3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин (43 мг, 152,9 мкмоль), и к полученному добавляли 4,5-дихлорпиридазин-3(2*H*)-он (211,1 мг, 1,28 ммоль), DIEA (59,2 мг, 458,6 мкмоль) и DMF (2 мл), и смесь подвергали реакции в течение ночи при 100°C в защитной атмосфере азота. TLC (DCM/MeOH = 10/1) продемонстрировала, что реакция завершилась. Неочищенный продукт подвергали препаративному разделению с помощью препаративной HPLC (H₂O, MeCN, 0,05% TFA) и лиофилизировали с получением соединения **L001** в виде белого твердого вещества (6,1 мг, чистота 97,71%).

[0462] LC-MS $[M+H]^+ = 410,05$.

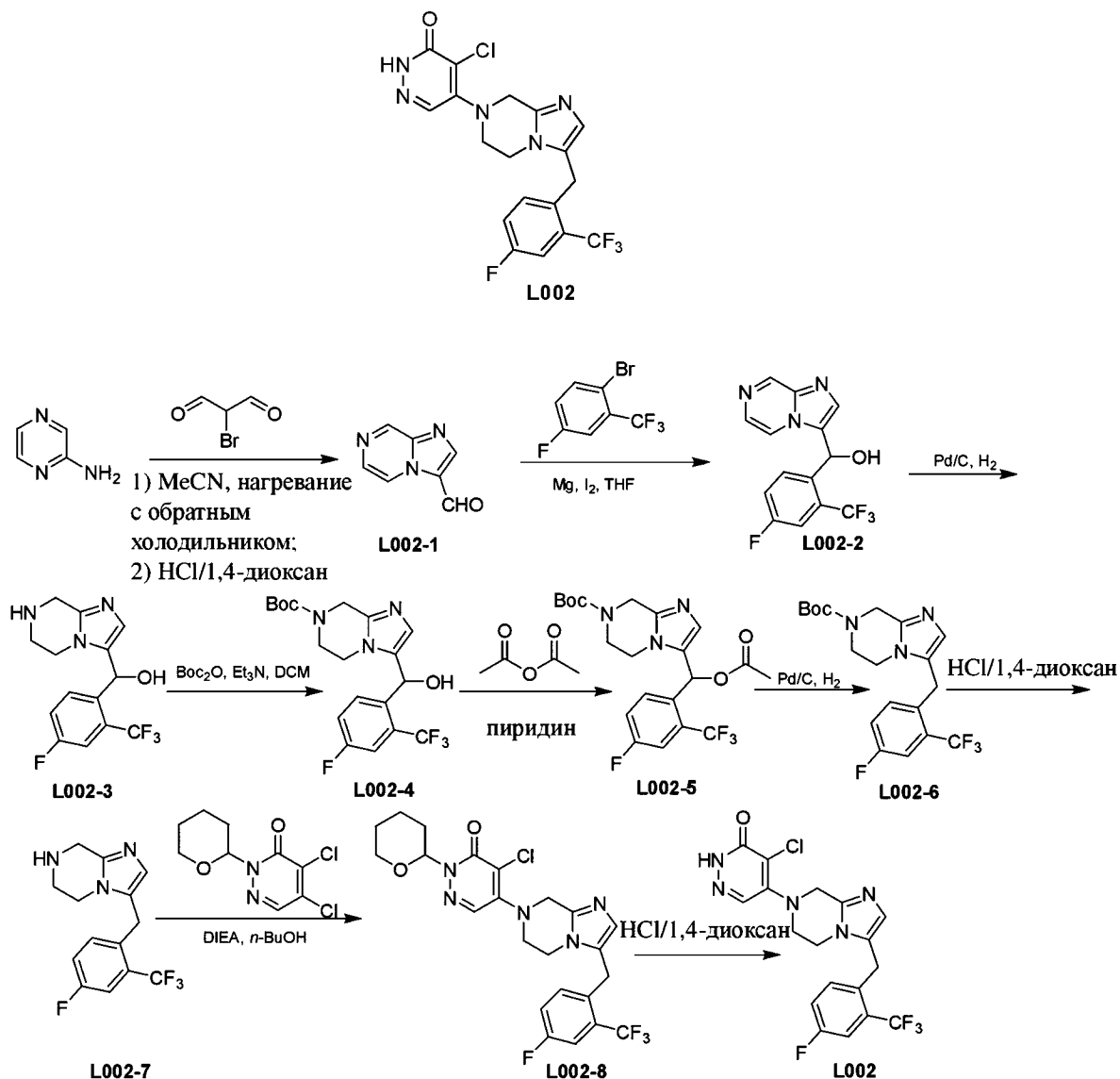
[0463] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,08 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 7,65 (t, *J* = 7,7 Гц, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,12 (d, *J* = 4,9 Гц, 2H), 3,93 (d, *J* = 5,0 Гц, 2H).

[0464] Пример

2.

Получение

5-(2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-4-хлорпиридазин-3(2*H*)-она (L002)



[0465] 2.1 Получение соединения имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-карбальдегида (L002-1)

[0466] Аминопиразин (10,0 г, 0,11 моль) растворяли в безводном этаноле (100 мл), и к полученному добавляли 2-броммалондальдегид (15,8 г, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением черного вязкого вещества, и затем добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 ммоль/л, 30 мл),

и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. После завершения реакции добавляли 50 мл воды. pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью раствора карбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл * 4). Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и затем выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и остаток перекристаллизовывали три раза с получением 3,5 г желтого твердого вещества с выходом 22%. LC-MS $[M+H]^+ = 148,0$.

[0467] 2.2	Получение	соединения
(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)(имидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-3-ил)метанола (L002-2)		

[0468] 2-Бром-5-фторбензотрифторид (7,47 г, 30,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), и 2 мл раствора добавляли по каплям к раствору стружки магния (1,47 г, 61,2 ммоль) и йода (50 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в защитной атмосфере азота, и раствор нагревали феном, пока раствор не становился чистым и прозрачным, затем оставшийся раствор 2-бром-5-фторбензотрифторида в тетрагидрофуране добавляли по каплям к реакционной системе. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную смесь затем добавляли по каплям к раствору имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-карбальдегида (3,00 г, 20,4 ммоль) в тетрагидрофуране при -70°C в защитной атмосфере азота. Смешанную систему перемешивали при -70°C в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли раствор хлорида аммония (50 мл), и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 3), и затем органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл*2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 100/1) с получением 3,20 г желтого твердого вещества с выходом 41%. LC-MS $[M+H]^+ = 312,07$.

[0469]	2.3	Получение	соединения
(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-3-ил)метанола (L002-3)			

[0470] (4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)(имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)метанол (1,10 г, 3,50 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл). Добавляли влажный Pd/C (10%,

400 мг) и перемешивали смесь в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением 1,00 г белого твердого вещества с выходом 90%, LC-MS $[M+H]^+ = 316,2$.

[0471]	2.4	Получение	соединения
<i>трет</i>-бутил-3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)(гидрокси)метил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-карбоксилата (L002-4)			

[0472] (4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-ил)метанол (1,00 г, 3,16 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл)/вода (5 мл), и к полученному добавляли карбонат натрия (1,00 г, 9,48 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,83 г, 3,79 ммоль), и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции добавляли воду (50 мл), смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 3) и затем органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением 1,00 г желтого твердого вещества с выходом 71%. LC-MS $[M+H]^+ = 416,4$.

[0473]	2.5	Получение	соединения
<i>трет</i>-бутил-3-(ацетокси(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)метил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-карбоксилата (L002-5)			

[0474] *трет*-Бутил-3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)(гидроксиметил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (1,00 г, 2,40 ммоль) растворяли в пиридине (10 мл), и к полученному добавляли уксусный ангидрид (300 мг, 2,89 ммоль), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением 1,10 г светло-желтого масла (90% продукта), LC-MS [M+H]⁺ = 457,9.

[0475]	2.6	Получение	соединения
<i>трет</i>-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-карбоксилата (L002-6)			

[0476] *трет*-Бутил-3-(ацетокси(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)метил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (1,10 г, 2,40 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и к полученному добавляли влажный палладий/углерод (10%, 100 мг). В реакционную систему вводили водород и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь фильтровали для удаления палладий/углерод и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением 800 мг белого твердого вещества с выходом 85%.

[0477] LC-MS $[M+H]^+ = 400,1$.

[0478] 2.7 **Получение соединения**
3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразина гидрохлорида (L002-7)

[0479] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (500 мг, 1,25 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 ммоль/л, 5 мл) и перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением 450 мг светло-желтого вещества в виде неочищенного продукта. LC-MS $[M+H]^+ = 300,1$.

[0480] 2.8 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L002-8)

[0481] 3-(4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразина гидрохлорид (336 мг, 1,0 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (1,5 мл), и затем добавляли 4,5-дихлор-2-(окса-2-ил)пиридазин-3-он (374 мг, 1,5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтанамин (388 мг, 3,0 ммоль), и перемешивали смесь при 120°C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления *n*-бутанола в качестве растворителя и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 30:1) с получением 200 мг желтого твердого вещества. Выход составлял 71%, LC-MS $[M+H]^+ = 512,1$.

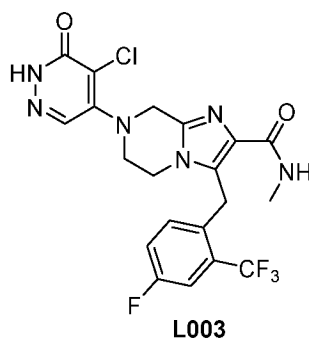
[0482] 2.9 **Получение соединения**

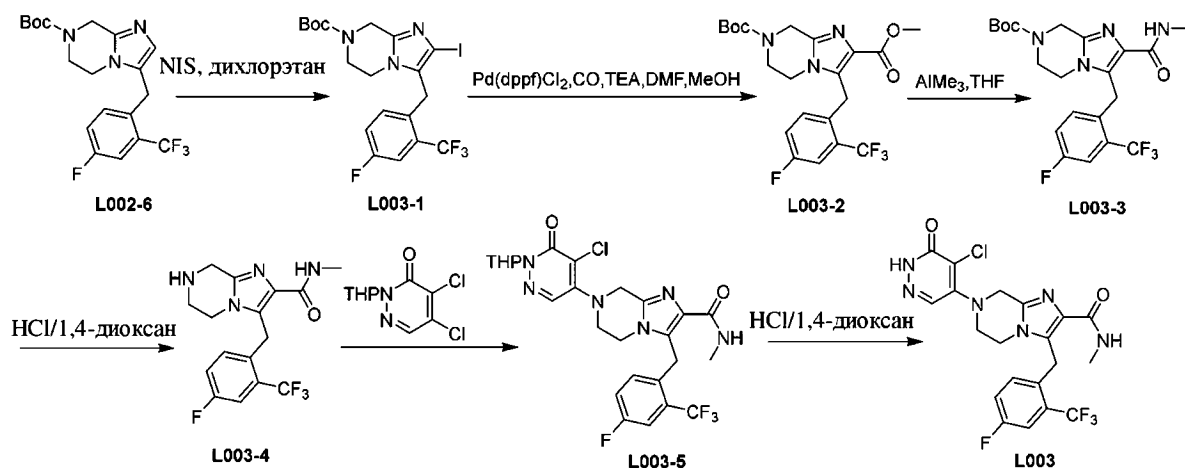
4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L002)

[0483] 4-Хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (200 мг, 0,39 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл, 4 ммоль/л) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и остаток растворяли в дихлорметане (40 мл). Полученный раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с получением 94,0 мг белого твердого вещества с выходом 57%. LC-MS $[M+H]^+ = 427,9$.

[0484] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (dd, $J = 9,3, 2,7$ Гц, 1H), 7,57 (td, $J = 8,5, 2,7$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,6, 5,5$ Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,17 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,96 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H).

[0485] Пример 3. Получение соединения 7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-*N*-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамида (L003)





[0486] 3.1 Получение соединения
***трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-йод-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилата (L003-1)**

[0487] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (L002-6, 0,50 г, 1,25 ммоль) растворяли в дихлорэтано (6 мл) и к полученному добавляли *N*-йодсукцинимид (0,42 г, 1,87 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 1 часа в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли водный раствор тиосульфата натрия (10 мл) и перемешивали в течение пяти минут, а затем экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100:1) с получением 200 мг желтого масла с выходом 27%. LC-MS $[M+H]^+ = 525,8$.

[0488] 3.2 Получение соединения
метил-7-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-2,7(8*H*)-2-карбоксилата (L003-2)

[0489] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-йод-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (170 мг, 0,32 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (24 мг, 0,032 ммоль) и триэтиламин (162 мг, 1,6 ммоль) растворяли в метанол/*N,N*-диметилформамид (3 мл/3 мл), реакционную систему заменяли азотом и затем вводили монооксид

углерода и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 40/1) с получением 126 мг желтого твердого продукта с выходом 85%. LC-MS $[M+H]^+ = 458$.

[0490]	3.3	Получение	соединения
<i>трет</i>-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-(метилкарбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-<i>a</i>]пиразин-7(8<i>H</i>)-карбоксилата (L003-3)			

[0491] К триметилалюминию (2 М раствор в гексане, 0,75 мл, 1,5 ммоль) при 0°C добавляли метиламин (2 М раствор в THF, 0,75 мл, 1,5 ммоль), и смесь вводили в реакцию в течение 0,25 часа, и затем добавляли метил-7-(*трет*-бутоксикарбонил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимид азо[1,2-*a*]пиразин-2,7(8*H*)-2-карбоксилат (126 мг, 0,28 ммоль) в вышеуказанный реакционный раствор, и после завершения добавления смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 10 часов. pH смеси регулировали до нейтрального с помощью хлористоводородной кислоты (1 н.), смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 80 мг желтого твердого продукта с выходом 63%.

[0492] LC-MS $[M+H]^+ = 457$.

[0493]	3.4	Получение	соединения
		3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)- <i>N</i> -метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пирозин-2-карбоксамида гидрохлорида (L003-4)	

[0494] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-2-(метилкарбамоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (80 мг, 0,175 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и к полученному добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (3 мл, 4 н.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением 70 мг желтого твердого вещества. LC-MS $[M+H]^+ = 357$.

[0495]	3.5	Получение	соединения
--------	-----	-----------	------------

7-(5-хлор-6-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-*N*-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамида (L003-5)

[0496] 3-(4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)-*N*-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамида гидрохлорид (70 мг, 0,175 ммоль), 4,5-дихлор-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (50 мг, 0,192 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтанамин (68 мг, 0,525 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (1 мл) и перемешивали реакционный раствор при 120°C в течение 4 часов. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания и затем неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (подвижной фазой был этилацетат) с получением 60 мг белого твердого вещества с выходом 59%. LC-MS $[M+H]^+ = 569$.

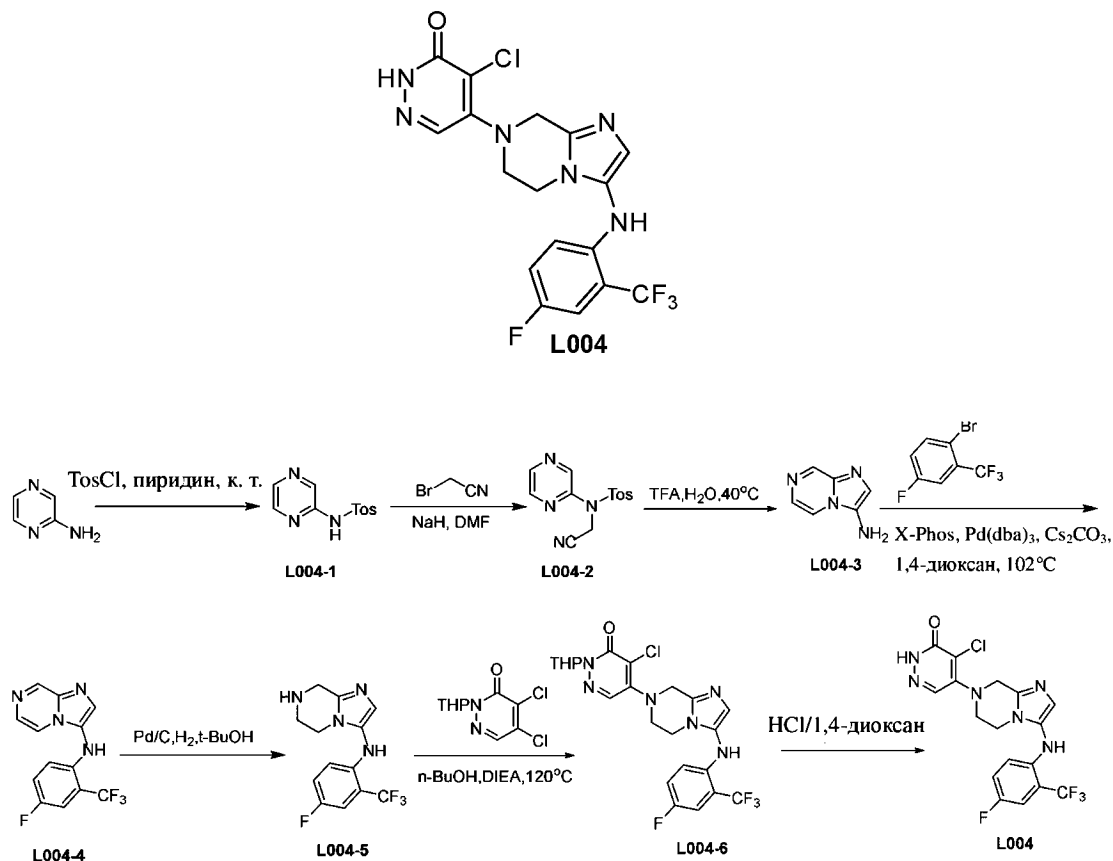
[0497] 3.6 Получение соединения
7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-*N*-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамида (L003-6)

[0498] 7-(5-Хлор-6-оксо-1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-*N*-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-2-карбоксамид (60 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл, 4 н.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, неочищенный продукт растворяли в растворе метанол/дихлорметан (10 мл, 1/15) и к полученному добавляли твердый бикарбонат натрия. Смесь перемешивали в течение 5 минут, фильтровали, и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания, и затем неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (метанол/дихлорметан = 1/20) с получением 30 мг белого твердого вещества с выходом 59%.

[0499] LC-MS $[M+H]^+ = 485$.

[0500] ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,51 (dd, $J = 9,1, 2,8$ Гц, 1H), 7,25 (t, $J = 8,5$ Гц, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,6, 5,2$ Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,87 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 3,83 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H), 2,87 (s, 3H).

[0501] Пример 4. Получение соединения 4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L004)



[0502] 4.1 Получение 4-метил-N-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (L004-1), что было первой стадией получения соединения 4-метил-N-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамида

[0503] При комнатной температуре пиразин-2-амин (6,4 г, 67,30 ммоль) добавляли к пиридину (100 мл), и к полученному добавляли хлорид *n*-толуолсульфонила (15,4 г, 8,07 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. После того, как смесь концентрировали при пониженном давлении, неочищенный продукт промывали метанолом (30 мл) и фильтровали с получением 6,80 г 4-метил-N-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (L004-1) в виде серого твердого вещества с выходом 36%. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 249,9$.

[0504] 4.2 Получение соединения N-(цианометил)-4-метил-N-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (L004-2)

[0505] 4-Метил-*N*-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамид (6,8 г, 27,20 ммоль) добавляли к DMF (30 мл), и к полученному добавляли гидрид натрия (1,6 г, 40,80 ммоль, 60%), затем реакционный раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре, затем добавляли бромацетонитрил (4,9 г, 40,80 ммоль) и продолжали перемешивать смесь в течение 30 минут, а затем нагревали до 60°C и поддавали реакции в течение 3 часов. После возвращения температуры до комнатной температуры, смесь продолжали перемешивать в течение 14 часов. Реакционный раствор выливали в насыщенный хлорид аммония (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (3 * 50 мл), органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и затем фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением *N*-(цианометил)-4-метил-*N*-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамида (**L004-2**, 3,5 г, выход 45%) в виде коричневого твердого вещества.

[0506] LC-MS $[M+H]^+ = 288,9$.

[0507] 4.3 Получение соединения имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-3**)

[0508] *N*-(Цианометил)-4-метил-*N*-(пиразин-2-ил)бензолсульфонамид (1,8 г, 6,20 ммоль) добавляли к смешанному растворителю из трифторуксусной кислоты (9,0 мл) и воды (1,0 мл) и смесь нагревали до 40°C и поддавали реакции в течение 2,5 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли концентрированное твердое вещество к насыщенному ацетату натрия (40 мл), затем смесь перемешивали в течение 1 часа, экстрагировали этилацетатом (30 мл * 6), органические фазы объединяли, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол = 10:1) с получением 0,5 г имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-3**) в виде желтого твердого вещества с выходом 60%. LC-MS $[M+H]^+ = 315,1$.

[0509] 4.4 Получение соединения *N*-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-4**)

[0510] Имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (400 мг, 2,98 ммоль), 1-бром-4-фтор-2-(трифторметил)бензол (1,45 г, 5,96 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (142 мг, 0,30 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,94 г, 5,96 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (20 мл) в защитной атмосфере азота, и к

полученному добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (273 мг, 0,30 ммоль), и затем полученный реакционный раствор нагревали до 120°C и перемешивали в течение 15 часов. Реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, гасили путем добавления 30 мл воды, экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат) с получением 250 мг *N*-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-4**) в виде коричневого твердого вещества с выходом 23%. LC-MS $[M+H]^+ = 296,9$.

[0511] 4.5 **Получение соединения**
***N*-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-5**)**

[0512] *N*-(4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)имидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (150 мг, 0,50 ммоль) растворяли в *t*-BuOH (40 мл), и к полученному добавляли Pd/C (50 мг), и затем смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 72 часов, и смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением 150 мг *N*-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (**L004-5**) в виде коричневого твердого вещества (неочищенный продукт). LC-MS $[M+H]^+ = 300,9$.

[0513] 4.6 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L004-6**)**

[0514] *N*-(4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-3-амин (140 мг, 0,46 ммоль) и 4,5-дихлор-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (172 мг, 0,68 ммоль) растворяли в *n*-BuOH (0,7 мл) и к полученному добавляли DIEA (178 мг, 1,40 ммоль), и затем смесь нагревали до 120°C и поддавали реакции в течение 3 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (этилацетат) с получением 50 мг

4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L004-6) в виде коричневого твердого вещества с выходом 21%.

[0515] LC-MS $[M+H]^+ = 512,8$.

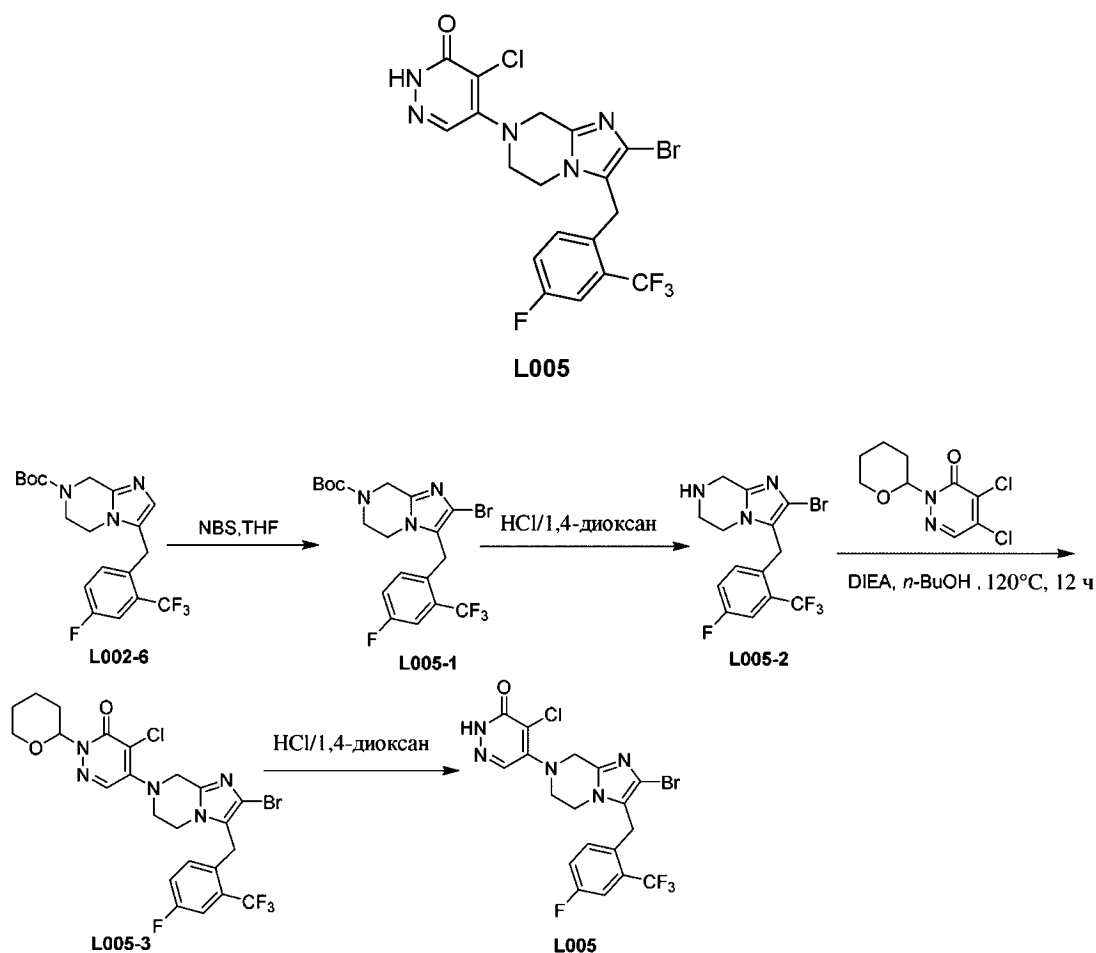
[0516] 4.7 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L004)

[0517] При комнатной температуре 4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (50 мг, 0,06 ммоль) добавляли к DCM (3 мл), и к полученному добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4 н., 1 н.), и смесь перемешивали в течение 3 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорметане (30 мл), затем промывали с помощью насыщенного бикарбоната натрия (10 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хроматографии с получением 12,5 мг 4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)амино)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L004) в виде белого твердого вещества с выходом 47%.

[0518] LC-MS $[M+H]^+ = 428,8$.

[0519] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 13,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,42 (dd, *J* = 8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,8 Гц, 2H), 6,83 (s, 1H), 6,60 (dd, *J* = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,78 (d, *J* = 5,4 Гц, 4H).

[0520] **Пример 5. Получение соединения**
5-(2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-4-хлорпиридазин-3(2*H*)-она (L005)



[0521] 5.1 Получение соединения
***трет*-бутил-2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилата (L005-1)**

[0522] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-карбоксилат (**L002-6**) (800 мг, 1,92 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл), к полученному порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (513 мг, 2,88 ммоль) при -70°C в защитной атмосфере азота и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл * 4), затем объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали и затем фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/EA = 8:1) с получением 300 мг желтого твердого вещества. Выход составлял 32%, LC-MS $[M+H]^+ = 478,5$.

[0523]	5.2	Получение	соединения
2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пирази на гидрохлорида (L005-2)			

[0524] *трет*-Бутил-2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат (300 мг, 0,63 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (3 мл, 4 ммоль/л) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 260 мг светло-желтого твердого вещества в виде неочищенного продукта. LC-MS $[M+H]^+ = 377,8$.

[0525]	5.3	Получение	соединения
		5-(2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-7(8 <i>H</i>)-ил)-4-хлор-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиридазин-3(2 <i>H</i>)-она (L005-3)	

[0526] 2-Бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразина гидрохлорид (207 мг, 0,50 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (1 мл) и к полученному добавляли 4,5-дихлор-2-(окса-2-ил)пиридазин-3-он (187 мг, 0,70 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтанамин (256 мг, 2,00 ммоль), реакционный раствор перемешивали при 120°C в защитной атмосфере азота в течение 3 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 30:1) с получением 200 мг желтого твердого вещества с выходом 67%, LC-MS $[M+H]^+ = 590.4$.

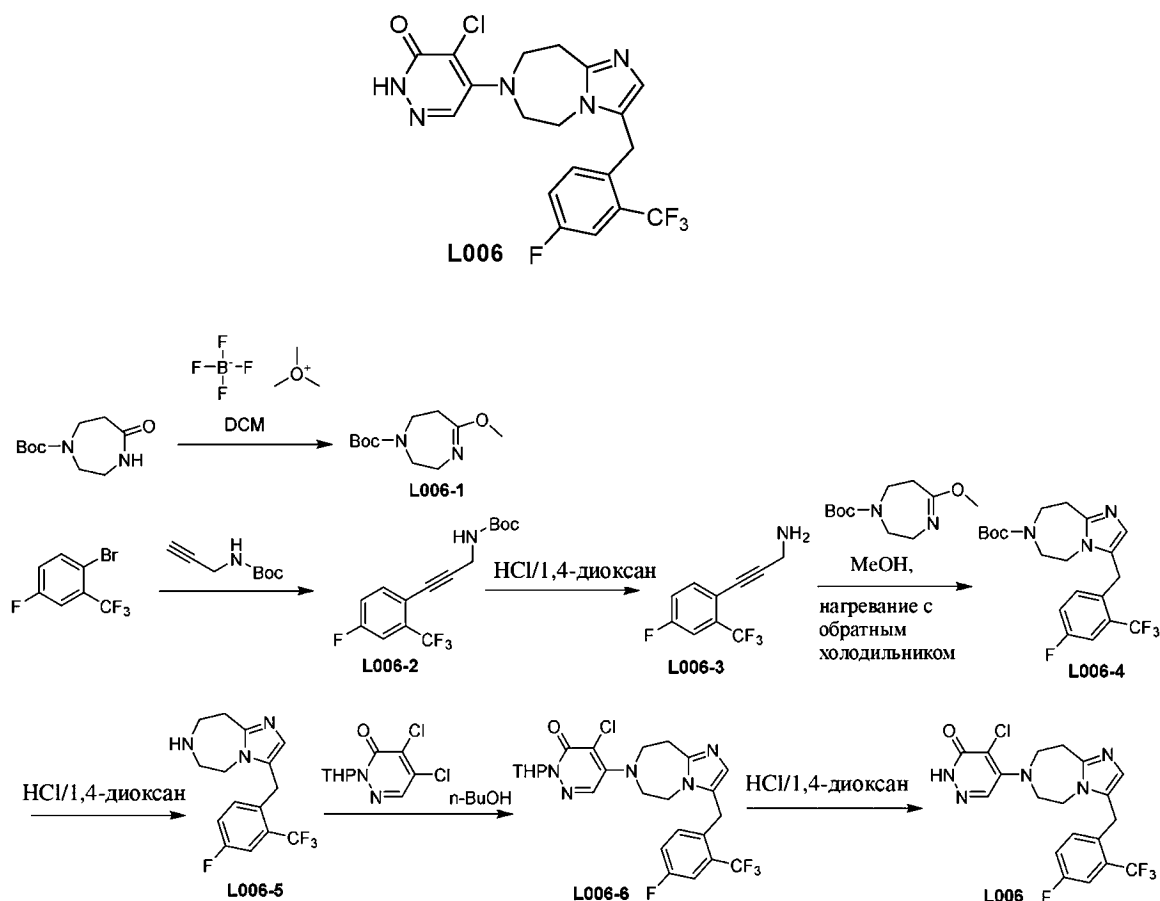
[0527]	5.4	Получение	соединения
		5-(2-бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-7(8 <i>H</i>)-ил)-4-хлорпиридазин-3(2 <i>H</i>)-она (L005-4)	

[0528] 5-(2-Бром-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)-4-хлор-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (150 мг, 0,25 ммоль) растворяли в HCl/1,4-диоксан (2 мл, 4 ммоль/л) и перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. После того, как смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (25 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 3), затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат

концентрировали. Неочищенный продукт перекристаллизовывали два раза с помощью этилацетата с получением 33,8 мг белого твердого вещества с выходом 25%. LC-MS $[M+H]^+ = 505,7$.

[0529] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (dd, $J = 9,2$, 2,7 Гц, 1H), 7,48 (td, $J = 8,4$, 2,6 Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 8,7$, 5,5 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,86-3,77 (m, 4H).

[0530] **Пример 6. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7H-имидазо[1,2-d][1,4]дiazепин-7-ил)пиридазин-3(2H)-она (L006)**



[0531] **6.1 Получение соединения трет-бутил-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1H-1,4-дiazепин-1-карбоксилата (L006-1)**

[0532] 1-Вос-1,4-дiazе-5-циклогептанон (500 мг, 2,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), и к полученному добавляли тетрафторборат триметиллоксония

(377 мг, 2,552 ммоль) при 0°C, и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 14 часов в атмосфере азота. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (15 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 2). Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 400 мг соединения **L006-1** в виде неочищенного продукта с выходом 67,6%, который применяли непосредственно в следующей реакции без очистки.

[0533] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,60 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 6H), 2,57-2,56 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

[0534] 6.2 Получение соединения
***трет*-бутил-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамата (L006-2)**

[0535] 2-Бром-5-фторбензотрифторид (2,00 г, 8,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и к полученному раствору добавляли *N*-Вос-аминопропин (4,66 г, 32,8 ммоль), йодид меди (15 мг, 0,082 ммоль), диизопропиламин (960 мг, 9,51 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия дихлорид (230 мг, 0,33 ммоль) и раствор 10% три-*трет*-бутилфосфина в *n*-гексане (960 мг, 0,48 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 15 часов в атмосфере азота. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10:1) с получением 1,2 г светло-желтого твердого вещества, содержащего примесь *N*-Вос-аминопропина (который можно было удалить на следующих стадиях) с чистотой приблизительно 30% и выходом 14,6%. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261,9$.

[0536] 6.3 Получение соединения
3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-амин (L006-3)

[0537] *трет*-Бутил(3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамат (1,2 г, 1,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл), и к полученному добавляли HCl/1,4-диоксан (4 н., 4,5 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 15 часов при 25°C в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь выпаривали до

сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, и насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) добавляли к неочищенному продукту, и затем полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2). Органические фазы объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и затем фильтрат концентрировали с получением 0,2 г светло-желтой жидкости с выходом 72,7%. LC-MS $[M+H]^+ = 218,0$.

[0538] 6.4 Получение соединения
***трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-карбоксилата (L006-4)**

[0539] 3-(4-Фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-амин (200 мг, 0,92 ммоль) растворяли в безводном метаноле (4 мл), и к полученному добавляли *трет*-бутил-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,4-дiazепин-1-карбоксилат (316 мг, 1,38 ммоль), и смесь перемешивали в течение 5 часов при 66°C в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 50:1) с получением 200 мг светло-желтого масла с выходом 44,5%. LC-MS $[M+H]^+ = 414,0$.

[0540] 6.5 Получение соединения
3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazе пина (L006-5)

[0541] *трет*-Бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-карбоксилат (200 мг, 0,48 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), и к полученному добавляли HCl/1,4-диоксан (4 н., 2 мл) при 0°C, и смесь перемешивали в течение 15 часов при 25°C в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением 200 мг неочищенного продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0542] LC-MS $[M+H]^+ = 314,0$.

[0543] 6.6 Получение соединения
4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*]

[1,4]дiazепин-7-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L006-6)**[0544]** Неочищенный

продукт

3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-6,7,8,9-тетрагидро-5*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин (200 мг, 0,48 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (0,8 мл) и к полученному добавляли 4,5-дихлор-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (142 мг, 0,57 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтанамин (186 мг, 1,44 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 120°C в течение 6 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 20:1) с получением 75 мг желтого масла с выходом 31,8%.

[0545] LC-MS $[M+H]^+ = 525,8$.**[0546]** 6.7

Получение

соединения

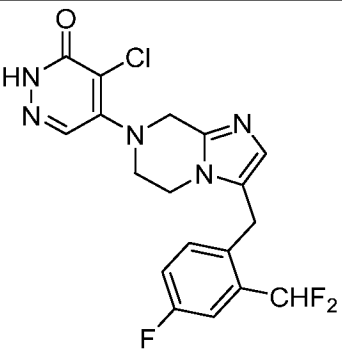
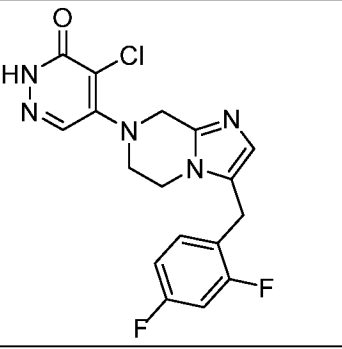
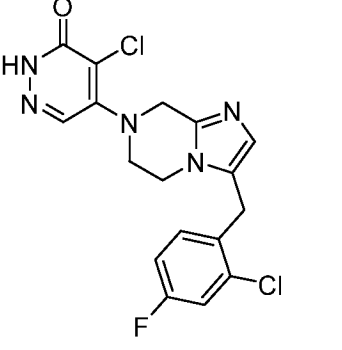
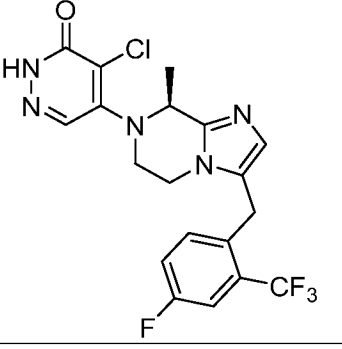
4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L006)

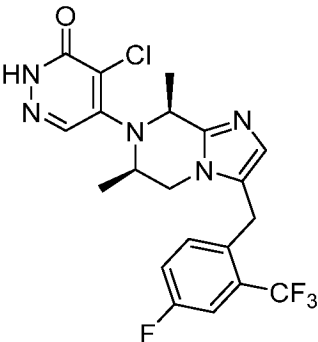
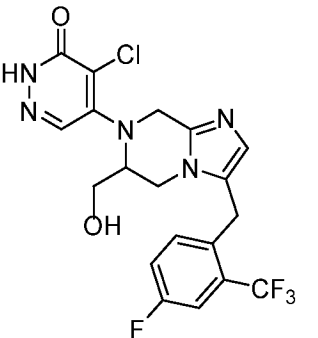
[0547] 4-Хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-он (75 мг, 0,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), затем к полученному добавляли HCl/1,4-диоксан (4 н., 1 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 4 часов в защитной атмосфере азота. Смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя, неочищенный продукт растворяли небольшим количеством дихлорметана и метанола и добавляли твердый бикарбонат натрия для нейтрализации, затем смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт разделяли с помощью препаративной TLC (DCM/MeOH = 15:1) с получением 25,5 мг светло-желтого твердого вещества с выходом 37,9%.

[0548] LC-MS $[M+H]^+ = 441,9$.

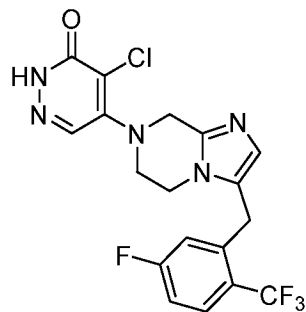
[0549] ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,89 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,8, 5,2 Гц, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,16-4,13 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,28-3,25 (m, 2H).

[0550] Примеры 7-12.**[0551]** Следующие соединения получали согласно способу получения из примера 6.

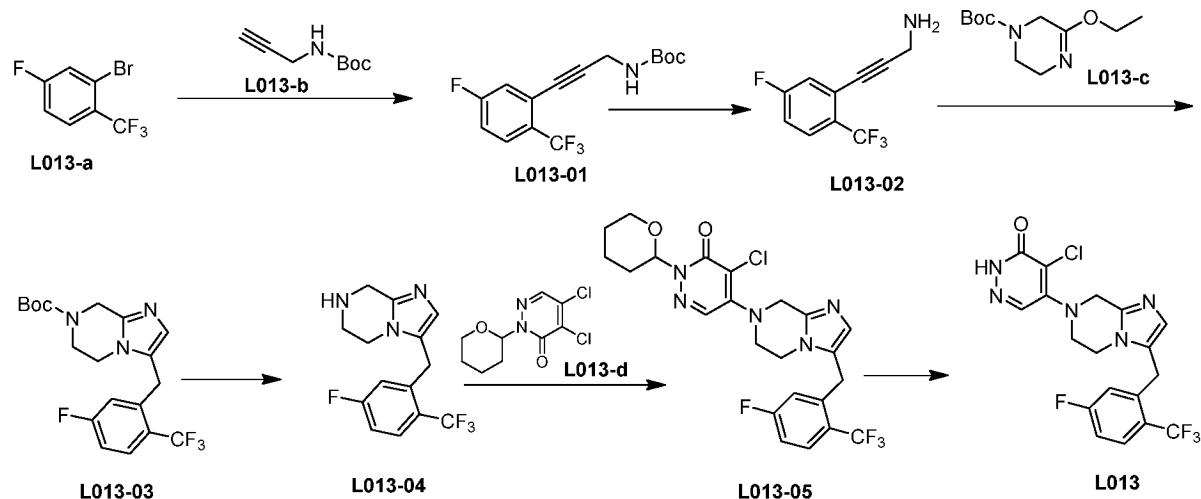
Номер примера	Номер соединения	Структурная формула	LC-MS $[M+H]^+$
7	L007		410,1
8	L008		378,1
9	L009		394,2
10	L010		442,1

11	L011		456,2
12	L012		458,1

[0552] Пример 13. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(5-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L013)



L013



[0553] 13.1 Получение соединения L013-01

[0554] Соединение **L013-a** (2,5 г, 10,2 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (25 мл) и к полученному добавляли соединение **L013-b** (4,66 г, 32,8 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия дихлорид (230 мг, 0,328 ммоль), йодид меди (15,6 мг, 0,082 ммоль), триэтиламин (962 мг, 9,512 ммоль) и три-*tert*-бутилфосфин (10%) (1,20 г, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции к полученному добавляли воду (20 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3), затем органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 1,90 г соединения **L013-01**. LC-MS $[M-55]^+ = 262,1$.

[0555] 13.2 Получение соединения L013-02

[0556] Соединение **L013-01** (1,90 г, 6,2 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (10 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью водного раствора карбоната натрия (20 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3) и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 450 мг соединения **L013-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 218,0$.

[0557] 13.3 Получение соединения L013-03

[0558] Соединение **L013-02** (450 мг, 2,06 ммоль) растворяли в безводном метаноле (4,5 мл), и к полученному добавляли **L013-с** (567 мг, 2,48 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 160 мг соединения **L013-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 399,8$.

[0559] 13.4 Получение соединения L013-04

[0560] Соединение **L013-03** (160 мг, 0,324 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 моль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью водного раствора карбоната натрия (10 мл), затем смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3) и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением соединения **L013-04** (100 мг).

[0561] LC-MS $[M+H]^+ = 299,7$.

[0562] 13.5 Получение соединения L013-05

[0563] Соединение **L013-04** (100 мг, 0,33 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (0,5 мл), затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (129 мг, 0,1 ммоль) и соединение **L013-d** (100 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 60 мг соединения **L013-05**.

[0564] LC-MS $[M+H]^+ = 512,1$.

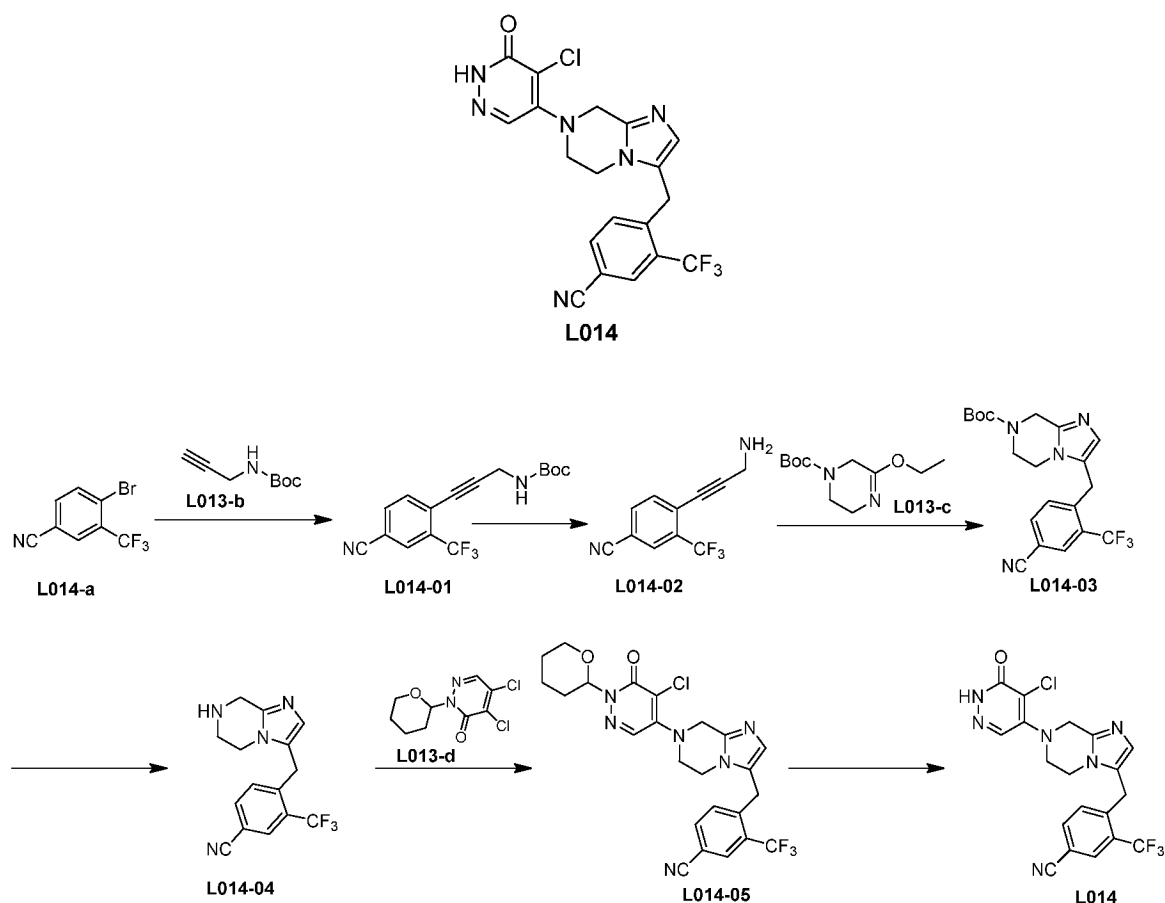
[0565] 13.6 Получение соединения 4-хлор-5-(3-(5-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L013)

[0566] Соединение **L013-05** (40 мг, 0,078 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода

в 1,4-диоксане (4 ммоль/л, 1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ацетонитрил-вода (0,1% муравьиная кислота)) с получением 15,8 мг соединения **L013**. LC-MS $[M+H]^+ = 427,7$.

[0567] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,05 (d, $J = 9,5$ Гц, 1H), 6,54 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,91 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,83 (d, $J = 5,0$ Гц, 2H).

[0568] **Пример 14. Получение соединения 4-((7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3-ил)метил)-3-(трифторметил)бензонитрила (L014)**



[0569] **14.1 Получение соединения L014-01**

[0570] Соединение **L014-a** (3,0 г, 12,0 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (30 мл) и к полученному добавляли соединение **L013-b** (6,82 г, 48 ммоль),

бис-(трифенилфосфин)палладия дихлорид (340 мг, 0,04 ммоль), йодид меди (20 мг, 0,01 ммоль), триэтиламин (1,41 г, 13,9 ммоль) и три-*трет*-бутилфосфин (10%) (1,40 г, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции к полученному добавляли воду (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 3), затем органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 4,0 г соединения **L014-01**.

[0571] LC-MS $[M-55]^+ = 269$.

[0572] 14.2 Получение соединения L014-02

[0573] Соединение **L014-01** (1,90 г, 6,2 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (20 мл, 4 моль/л). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью водного раствора карбоната натрия (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл * 3), и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 1,0 г соединения **L014-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 225,0$.

[0574] 14.3 Получение соединения L014-03

[0575] Соединение **L014-02** (1,0 г, 4,4 ммоль) растворяли в безводном метаноле (10 мл), и к полученному добавляли соединение **L013-с** (1,21 г, 5,28 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 500 мг соединения **L014-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 407,2$.

[0576] 14.4 Получение соединения L014-04

[0577] Соединение **L014-03** (300 мг, 0,735 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 моль/л, 3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в

течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью водного раствора карбоната натрия (20 мл), и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл * 3), и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 200 мг соединения **L014-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 306,8$.

[0578] 14.5 Получение соединения L014-05

[0579] Соединение **L014-04** (100 мг, 0,325 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (0,5 мл), затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (126 мг, 0,976 ммоль) и соединение **L13-d** (97 мг, 0,390 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 30/1) с получением 50 мг соединения **L014-05**. LC-MS $[M+H]^+ = 519,2$.

[0580]	14.6	Получение	соединения
4-((7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2- <i>a</i>]п иразин-3-ил)метил)-3-(трифторметил)бензонитрила (L014)			

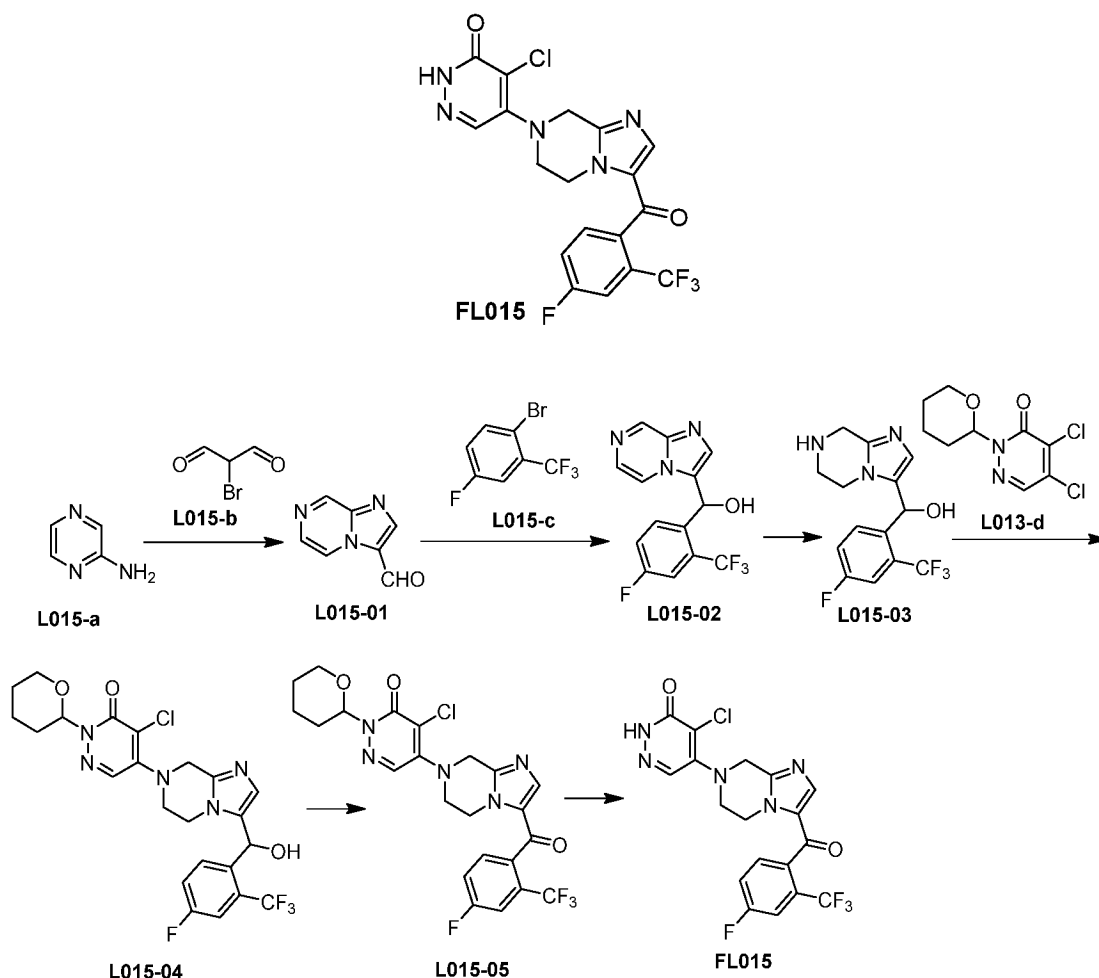
[0581] Соединение **L014-05** (50 мг, 0,10 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 ммоль/л, 1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью водного раствора карбоната натрия (10 мл), и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл * 3), и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт промывали с помощью этилацетата, фильтровали и осадок на фильтре высушивали с получением 22 мг соединения **L014**.

[0582] LC-MS $[M+H]^+ = 435,1$.

[0583] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,95 (s, 1H), 7,48 (dd, $J = 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,6, 6,3$ Гц, 1H), 7,20 (td, $J = 8,5, 2,6$ Гц, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,82 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0584] Пример 15. Получение соединения

4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L015)



[0585] 15.1 Получение соединения L015-01

[0586] Соединение **L015-a** (10,0 г, 0,11 моль) растворяли в безводном этаноле (100 мл), и к полученному добавляли соединение **L015-b** (15,8 г, 0,11 ммоль), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением черного вязкого вещества, и затем к полученному добавляли 30 мл раствора хлороводорода (4 ммоль/л) в 1,4-диоксане, и перемешивали смесь при 25°C в течение 12 часов. После завершения реакции к полученному добавляли 50 мл воды и регулировали pH смеси до приблизительно 8 с помощью раствора карбоната натрия, затем смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл * 4), органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия,

фильтровали, фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя и затем остаток перекристаллизовывали три раза с получением 3,5 г соединения **L015-01**.

[0587] LC-MS $[M+H]^+ = 148,0$.

[0588] 15.2 Получение соединения **L015-02**

[0589] Соединение **L015-с** (7,47 г, 30,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл), и 2 мл раствора добавляли по каплям к раствору стружки магния (1,47 г, 61,2 ммоль) и йода (50 мг, 2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) в защитной атмосфере азота, и раствор нагревали феном, пока он не становился чистым и прозрачным, затем оставшийся раствор соединения **L015-с** в тетрагидрофуране добавляли по каплям к реакционной системе. Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли по каплям к раствору соединения **L015-01** (3,00 г, 20,4 ммоль) в тетрагидрофуране при -70°C в защитной атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 часа. После завершения реакции добавляли раствор хлорида аммония (50 мл) и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (50 мл * 3), затем органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (30 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, и затем неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 3,20 г соединения **L015-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 312,07$.

[0590] 15.3 Получение соединения **L015-03**

[0591] Соединение **L015-02** (1,10 г, 3,50 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (25 мл). Добавляли к полученному влажный Pd/C (10%, 400 мг) и перемешивали полученную смесь в течение 12 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания с получением 1,00 г соединения **L015-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 316,2$.

[0592] 15.4 Получение соединения **L015-04**

[0593] Соединение **L015-03** (200 мг, 0,63 ммоль) растворяли в безводном бутаноле (1 мл), и к полученному добавляли **L013-d** (189 мг, 0,76 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (245 мг, 1,90 ммоль), и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. Реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 160 мг соединения **L015-04**.

[0594] LC-MS $[M+H]^+ = 528,2$.

[0595] 15.5 Получение соединения **L015-05**

[0596] **L015-04** (200 мг, 0,297 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл), затем к полученному добавляли периодинан Десса-Мартина (630 мг, 1,485 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 8 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 9 с помощью раствора гидроксида натрия, и смесь экстрагировали дихлорметаном (10 мл * 3), и затем органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 100/1) с получением 150 мг соединения **L015-05**.

[0597] LC-MS $[M+H]^+ = 526,2$.

[0598] 15.6 Получение соединения **4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L015)**

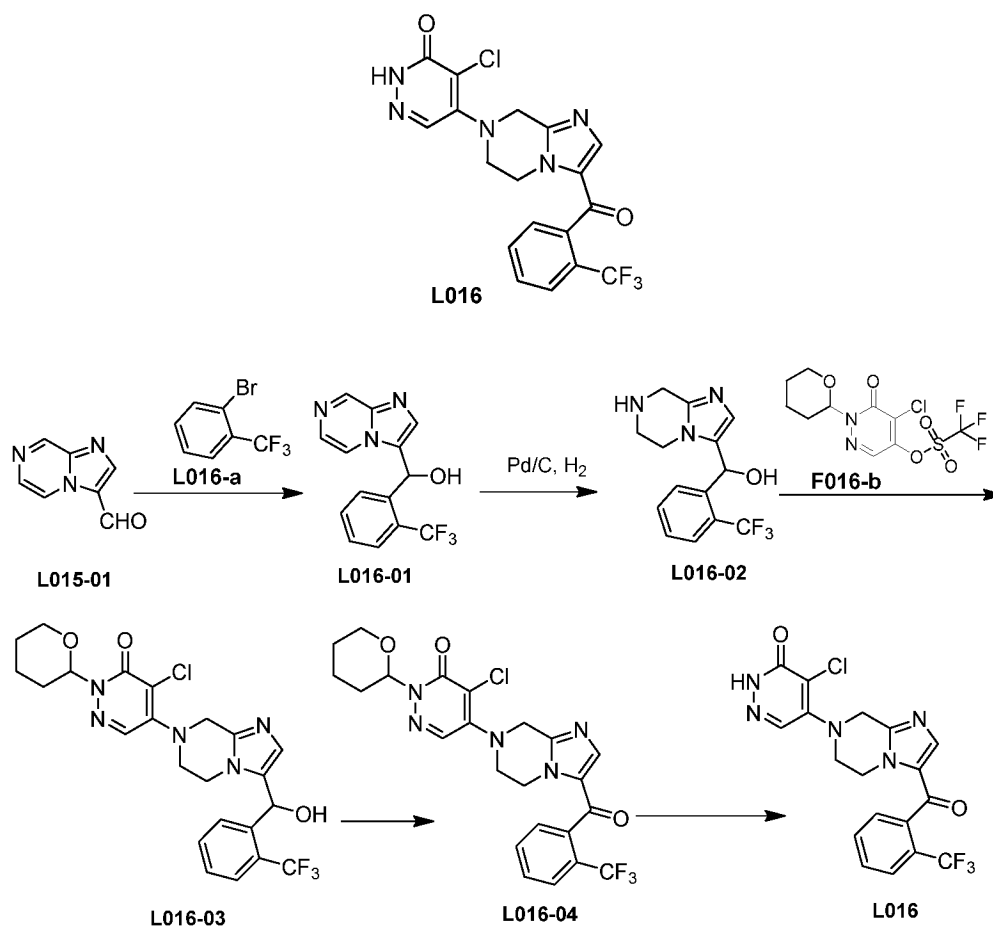
[0599] **L015-05** (150 мг, 0,28 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл, 4 моль/л), смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 21,6 мг соединения **L015**.

[0600] LC-MS $[M+H]^+ = 441,8$.

[0601] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,08 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (dd, $J = 9,3$,

2,5 Гц, 1H), 7,79 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Гц, 1H), 7,68 (td, $J = 8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 5,3$ Гц, 2H).

[0602] Пример 16. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L016)



[0603] 16.1 Получение соединения L016-01

[0604] L016-a (2,55 г, 11,3 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл), затем систему заменяли азотом 3 раза, и в реакционный раствор добавляли изопропилмагния бромид (2,8 М, 8,09 мл, 22,65 ммоль) при комнатной температуре, и реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов. Затем добавляли L015-01 (2,0 г, 13,6 ммоль) в реакционный раствор, нагревали реакционную смесь до 60°C и подавали реакции при перемешивании в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Органические фазы

объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 650 мг соединения **L016-01**.

[0605] LC-MS $[M+H]^+ = 294,0$.

[0606] 16.2 Получение соединения L016-02

[0607] Соединение **L016-01** (600 мг, 2,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл). Затем к полученному добавляли палладий/углерод (10%, 60 мг), и реакционный раствор подавали реакции при 40°C в течение 12 часов в атмосфере водорода, и реакцию завершали. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 540 мг соединения **L016-02**.

[0608] LC-MS $[M+H]^+ = 298,0$.

[0609] 16.3 Получение соединения L016-03

[0610] **L016-02** (500 мг, 1,68 ммоль), **L016-b** (915,05 мг, 2,52 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (652 мг, 5,05 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл), реакционный раствор нагревали до 60°C и подавали реакции в течение 2 часов, и реакцию завершали. Реакционный раствор гасили водой 20 мл, экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3) и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 510 мг соединения **L016-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 510,1$.

[0611] 16.4 Получение соединения L016-04

[0612] **L016-03** (500 мг, 0,98 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (831,8 мг, 1,96 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и

неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 3/1) с получением 210 мг соединения **L016-04**.

[0613] LC-MS $[M+H]^+ = 508,0$.

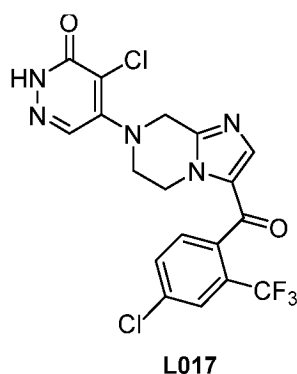
[0614] **16.5** **Получение** **соединения**
4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-и
л)пиридазин-3(2*H*)-она (L016)

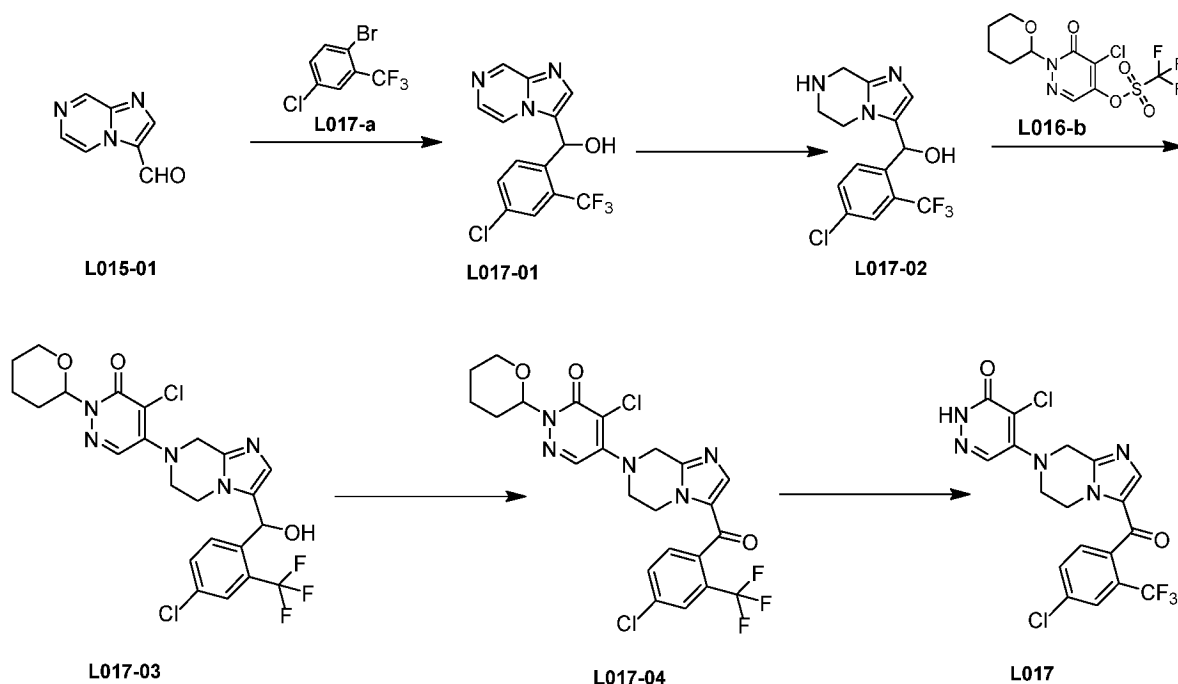
[0615] **L016-04** (200 мг, 0,39 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл, 4 моль/л) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 16,1 мг соединения **L016**.

[0616] LC-MS $[M+H]^+ = 424,0$;

[0617] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,82-7,74 (m, 2H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 5,6$ Гц, 2H), 3,92-3,88 (m, 2H).

[0618] **Пример** **17.** **Получение** **соединения**
4-хлор-5-(3-(4-хлор-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7
(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L017)





[0619] 17.1 Получение соединения L017-01

[0620] Соединение **L017-a** (4,36 г, 16,80 ммоль) взвешивали и добавляли к безводному тетрагидрофурану (80 мл), затем систему заменяли азотом три раза, и к полученному медленно по каплям добавляли изопропилмагния бромид (2,8 М, 5 мл, 14,00 ммоль) при комнатной температуре, и после завершения добавления по каплям реакционный раствор поддавали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем в реакционную систему добавляли твердое соединение **L015-01** (1,85 г, 12,60 ммоль), нагревали смесь до 40°C и поддавали реакции при данной температуре в течение 4 часов, затем реакцию завершали. Медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) в реакционную смесь, чтобы погасить реакцию, и смесь экстрагировали дихлорметаном (100 мл * 3), затем органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл * 3), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и затем неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 2,5 г соединения **L017-01**.

[0621] LC-MS $[M+H]^+ = 328,0$.

[0622] 17.2 Получение соединения L017-02

[0623] Соединение **L017-01** (2,4 г, 7,32 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл),

затем к полученному добавляли палладий/углерод (10%, 1,0 г), и заменяли систему азотом три раза, и реакционный раствор поддавали реакции при 40°C в течение 16 часов в атмосфере водорода. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 1,0 г соединения **L017-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 332,0$.

[0624] 17.3 Получение соединения L017-03

[0625] Соединение **L017-02** (0,5 г, 1,06 ммоль) и соединение **L016-b** (0,54 г, 1,48 ммоль) взвешивали и растворяли в диметилсульфоксиде (5,0 мл), к полученному добавляли диизопропилэтиламин (0,41 г, 3,17 ммоль), затем реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 часов и реакцию завершали. После снижения температуры реакционного раствора до 30°C добавляли этилацетат (30 мл) и воду (20 мл), смесь перемешивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2), затем органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 0,4 г соединения **F017-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 544,0$.

[0626] 17.4 Получение соединения L017-04

[0627] **L017-03** (0,4 г, 734,81 ммоль) взвешивали и растворяли в дихлорметане (8,0 мл) и к полученному добавляли периодинан Десса-Мартина (0,94 г, 2,2 моль), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакцию завершали. Реакционный раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 0,35 г соединения **L017-04**.

[0628] LC-MS $[M+H]^+ = 542,0$.

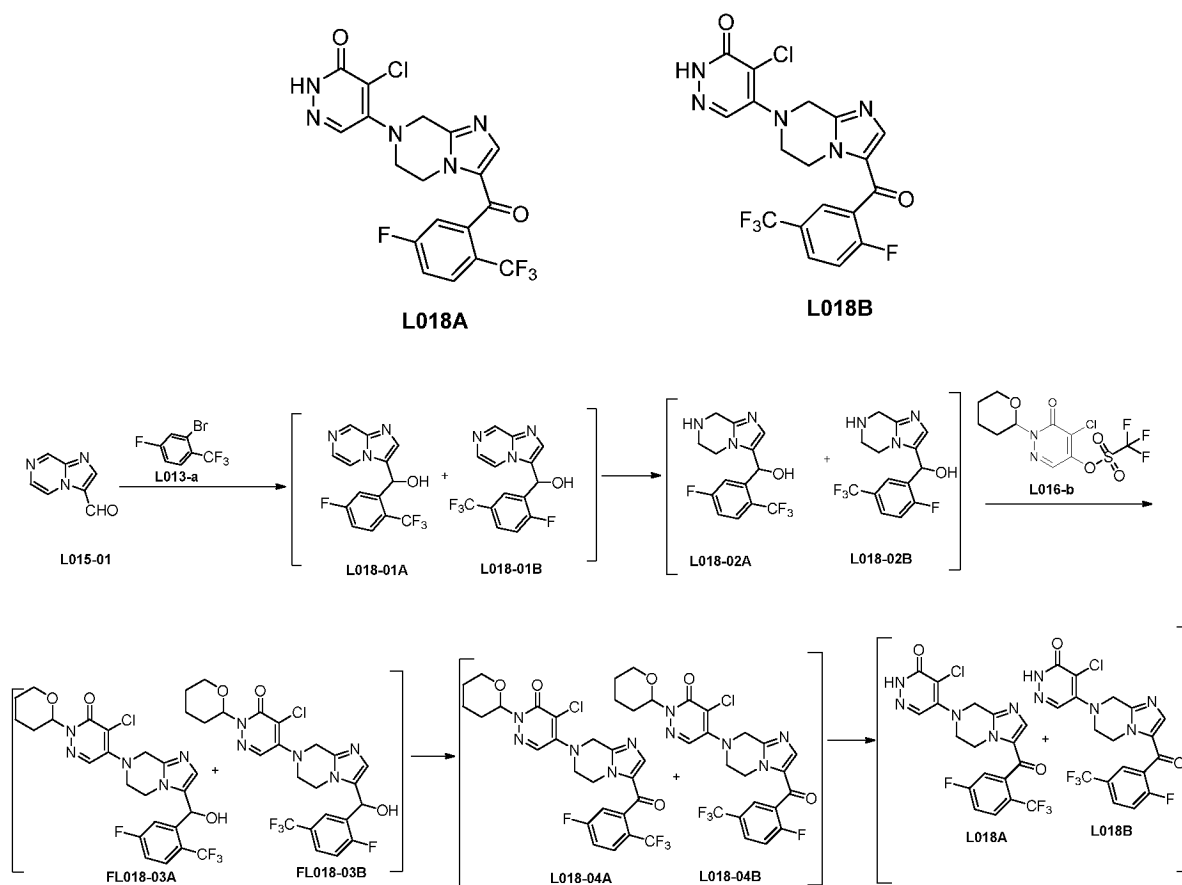
[0629] 17.5 Получение соединения
4-хлор-5-(3-(4-хлор-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L017)

[0630] **L017-04** (0,35 г, 645,35 мкмоль) отвешивали в реакционную колбу, и к полученному добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксиде (4 М, 4 мл), и смесь подавали реакции при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию завершали. Реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 42,8 мг соединения **L017**.

[0631] LC-MS $[M+H]^+ = 458,0$;

[0632] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 8,01 (d, $J = 3,4$ Гц, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 2,07 (s, 1H).

[0633] Пример 18. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(5-фтор-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридазин-3(2H)-она (**L018A**) и соединения 4-хлор-5-(3-(2-фтор-5-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридазин-3(2H)-она (**L018B**)



[0634] 18.1 Получение соединений L018-01A и L018-01B

[0635] Соединение **L013-a** (1 г, 4,11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл), затем заменяли систему азотом, и снижали температуру до -78°C , и к полученному добавляли 2,5 М раствор *n*-бутиллития (1,8 мл, 4,52 ммоль) в гексане, и реакционный раствор поддавали реакции при -78°C в течение 1 часа. **L015-01** (605 мг, 4,11 ммоль) добавляли в реакционную систему, и после завершения добавления реакционную систему нагревали естественным образом до комнатной температуры и поддавали реакции в течение ночи, затем реакцию завершали. Реакционный раствор медленно разбавляли водой (80 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = от 50/1 до 15/1) с получением соединений **L018-01A** и **L018-01B** (600 мг). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 312,0$.

[0636] 18.2 Получение соединений L018-02A и L018-02B

[0637] Соединения **L018-01A** и **L018-01B** (270 мг, 0,87 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл), к полученному добавляли безводный палладий/углерод (10%) и систему заменяли азотом, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и реакцию завершали. Реакционный раствор фильтровали, промывали метанолом (3 мл) три раза и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который можно было непосредственно применять на следующей стадии без очистки. Получали соединения **L018-02A** и **L018-02B** (230 мг). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^{+} = 316,0$.

[0638] 18.3 Получение L018-03A и L018-03B

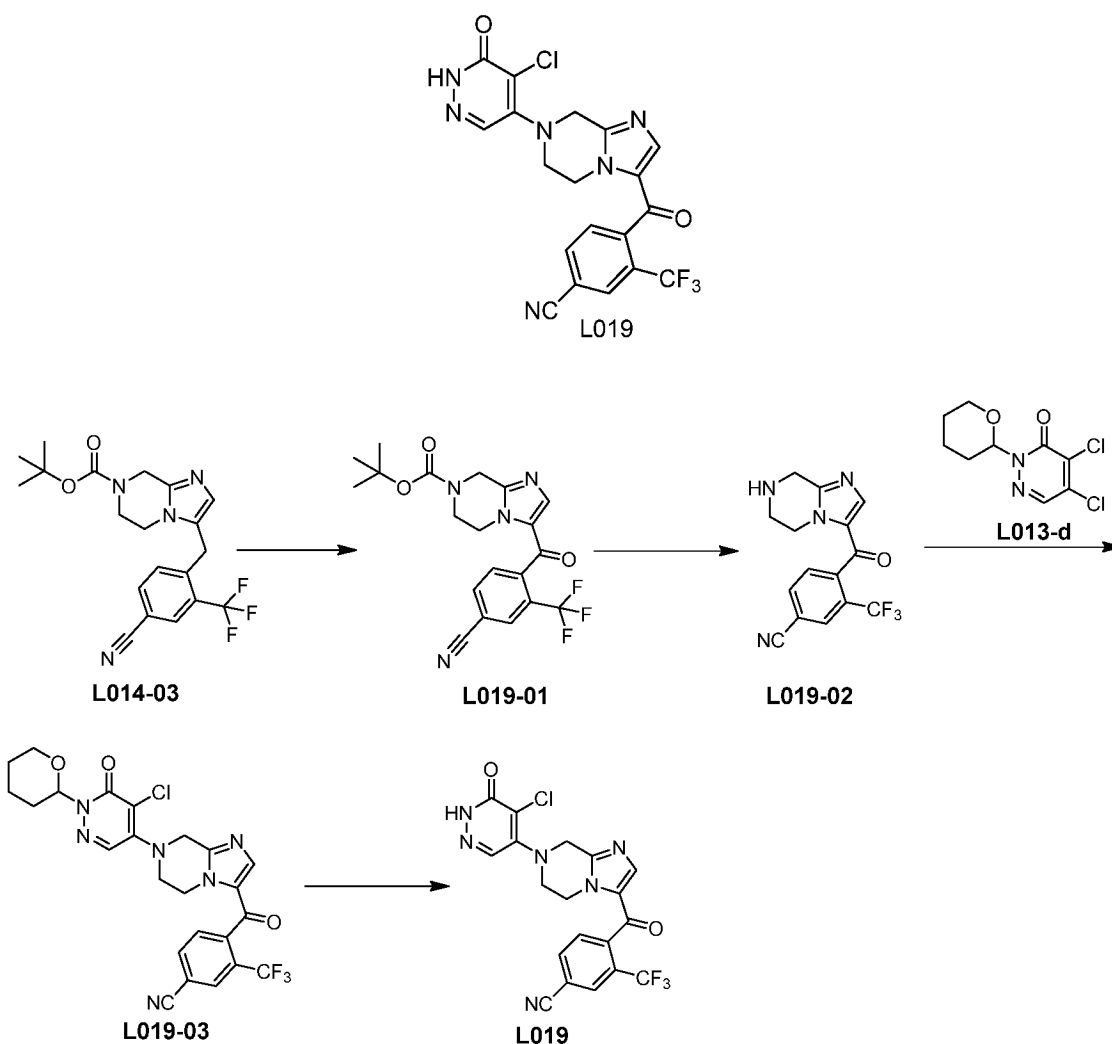
[0639] **L018-02A**, **L018-02B** (230 мг, 0,73 ммоль) и **L016-b** (291 мг, 0,80 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (6 мл), затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтанамин (283 мг, 2,19 ммоль), смесь поддавали реакции при 60°C в течение ночи и реакцию завершали. Реакционный раствор выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным

[0644] Соединения **L018-04A** и **L018-04B** (230 мг, 0,44 ммоль) помещали в одnogорлую колбу объемом 25 мл, и к полученному добавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (5 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и реакцию завершали. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии в системе вода/ацетонитрил с получением соединения **L018A** (26,8 мг) и соединения **L018B** (37,0 мг) после лиофилизации.

[0645] **L018A:** LC-MS $[M+H]^+ = 442,0$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,62 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0646] **L018B:** LC-MS $[M+H]^+ = 442,0$; 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,07 (s, 1H), 8,10-7,90 (m, 3H), 7,64 (t, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,91 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H).

[0647] **Пример 19. Получение соединения 4-(7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-3-карбонил)-3-(трифторметил)бензонитрила (L019)**



[0648] **19.1 Получение соединения L019-01**

[0649] Соединение **L014-03** (2 г, 4,92 ммоль), уксусную кислоту (295,52 мг, 4,92 ммоль)

и тетрагидрат хлорида железа (97,83 мг, 0,492 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (20 мл), систему заменяли азотом 3 раза и затем реакционный раствор поддавали реакции при 100°C в течение 24 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 100/5) с получением соединения **L019-01** (600 мг).

[0650] LC-MS $[M+H]^+ = 421,10$.

[0651] 19.2 Получение соединения L019-02

[0652] **L019-01** (600 мг, 1,43 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте/диоксане (4 М, 10 мл) и реакционный раствор поддавали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали, и осадок на фильтре представлял собой соединение **L019-02** (500 мг). LC-MS $[M+H]^+ = 321,05$.

[0653] 19.3 Получение соединения L019-03

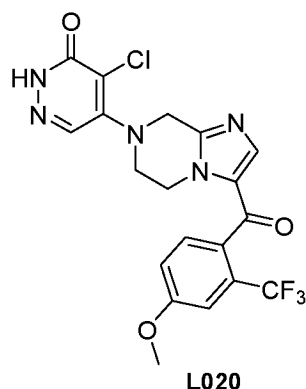
[0654] Соединение **L019-02** (250 мг, 0,78 ммоль), **L013-d** (233 мг, 0,94 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (504 мг, 3,9 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (3 мл). Обеспечивали осуществление реакции при 80°C в течение 4 часов и реакцию завершали. Реакционный раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3), органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением соединения **L019-03** (200 мг). LC-MS $[M+H]^+ = 533,10$.

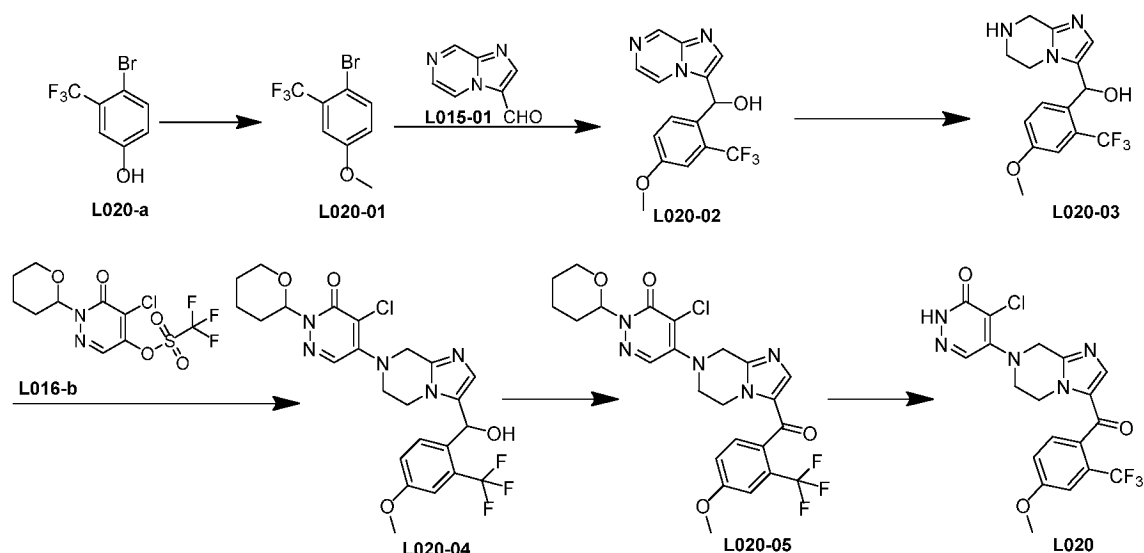
[0655] 19.4 Получение соединения
**4-(7-(5-хлор-6-оксо-1,6-дигидропиридазин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]п
иразин-3-карбонил)-3-(трифторметил)бензонитрила (L019)**

[0656] **L019-03** (200 мг, 0,37 ммоль) растворяли в хлористоводородной кислоте/диоксане (4 М, 10 мл), реакционный раствор поддавали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов и реакцию завершали. После того, как реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 31 мг соединения **L019**. LC-MS $[M+H]^+ = 449,00$;

[0657] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,31 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,52 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,92 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0658] **Пример 20. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(4-метокси-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пиридазин-3(2H)-она (L020)**





[0659] 20.1 Получение соединения L020-01

[0660] Соединение **L020-a** (1,5 г, 6,22 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (30 мл), и к полученному добавляли гидрид натрия (298 мг, 60%, 7,46 ммоль) при 0°C в защитной атмосфере азота, и затем реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 часа и к полученному добавляли метилиодид (2,65 г, 18,7 ммоль). После завершения добавления температуру смеси медленно повышали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3), затем органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (РЕ: ЕА = 6:1 - 2:1) с получением 1,2 г соединения **L020-01**.

[0661] 20.2 Получение соединения L020-02

[0662] Соединение **L020-01** (1,2 г, 4,71 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл), затем к полученному по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,8 мл, 7,07 ммоль) при -78°C в защитной атмосфере азота и смесь перемешивали при данной температуре в течение 1 часа, затем к полученному добавляли соединение **L015-01** (692 мг, 4,71 ммоль). После завершения добавления температуру смеси медленно повышали до комнатной температуры и перемешивали ее в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный

продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением 400 мг соединения **L020-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 324,05$.

[0663] 20.3 Получение соединения L020-03

[0664] Соединение **L020-02** (400 мг, 1,24 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), затем к полученному добавляли сухой палладий/углерод (10%, 50 мг) и реакционный раствор перемешивали при 40°C в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 100 мг соединения **L020-03** в виде неочищенного продукта. LC-MS $[M+H]^+ = 328,10$.

[0665] 20.4 Получение соединения L020-04

[0666] Соединение **L020-03** (100 мг, 0,306 ммоль) и соединение **L016-b** (91,4 мг, 0,367 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (78,9 мг, 0,367 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор выливали в воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3), органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 60 мг соединения **L020-04**.

[0667] 20.5 Получение соединения L020-05

[0668] Соединение **L020-04** (60 мг, 0,111 ммоль) диспергировали в дихлорметане (2 мл), в полученную суспензию порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (71 мг, 0,167 ммоль) при 25°C и смесь перемешивали в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора сульфита натрия (50 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3), органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, затем неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 30 мг соединения **L020-05**.

[0669] 20.6 Получение соединения
4-хлор-5-(3-(4-метокси-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пираз

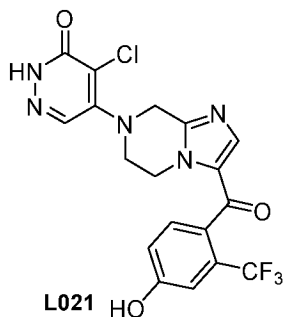
ин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L020)

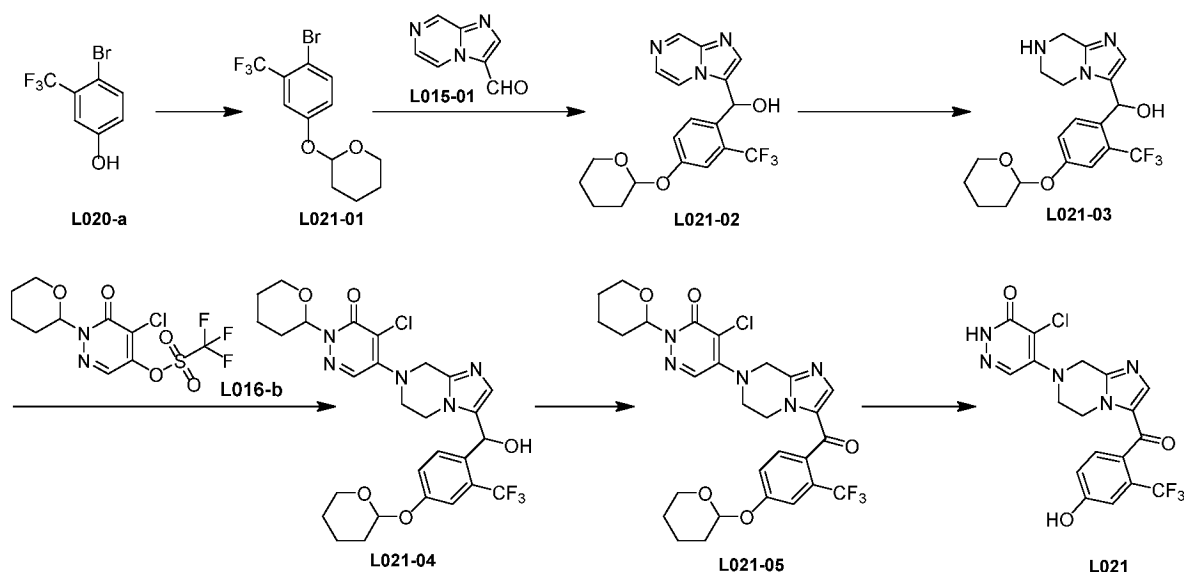
[0670] Соединение **L020-05** (30 мг, 55,8 мкмоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (4 М, 2 мл) и полученный раствор перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре. pH смеси регулировали до 9 с помощью водного раствора NaHCO₃, смесь экстрагировали этилацетатом (5 мл * 3), затем органическую фазу концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 3,3 мг соединения **L020**.

[0671] LC-MS [M+H]⁺ = 454,05;

[0672] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (br.s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Гц, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,4 Гц, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 3,94-3,88 (m, 5H).

[0673] **Пример 21. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридин-3(2*H*)-она (L021)**





[0674] 21.1 Получение соединения L021-01

[0675] В реакционную колбу по очереди добавляли соединение **L020-a** (2 г, 8,3 ммоль), 3,4-2*H*-дигидропиран (1,4 г, 16,6 ммоль), пиридиний *n*-толуолсульфонат (41,6 мг, 0,83 ммоль) и дихлорметан (20 мл), и смесь перемешивали для растворения, и затем полученный реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью быстрой препаративной хроматографии (6% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2,7 г соединения **L021-01**.

[0676] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,48-10,37 (m, 3H), 10,17-10,10 (m, 2H), 10,07-10,00 (m, 1H), 8,41-8,36 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 6,58 (t, $J = 3,0$ Гц, 1H), 4,92 (dd, $J_1 = 8,8$, $J_2 = 3,2$ Гц, 1H), 4,63 (d, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H).

[0677] 21.2 Получение соединения L021-02

[0678] Соединение **L021-02** получали согласно способу получения соединения **L020-02** и исходный материал в стадии 20.2 в виде соединения **L020-01** заменяли на соединение **L021-01**. Получали 660 мг соединения **L021-02**. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 394,10$.

[0679] 21.3 Получение соединения L021-03

[0680] Соединение **L021-03** получали согласно способу получения соединения **L020-03** и исходный материал в стадии 20.3 в виде соединения **L020-02** заменяли на соединение **L021-02**. Получали 500 мг соединения **L021-03** в виде неочищенного

продукта.

[0681] 21.4 Получение соединения L021-04

[0682] Соединение **L021-04** получали согласно способу получения соединения **L020-04** и исходный материал в стадии 20.4 в виде соединения **L020-03** заменяли на соединение **L021-03**. Получали 380 мг соединения **L021-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 610,15$.

[0683] 21.5 Получение соединения L021-05

[0684] Соединение **L021-04** (300 мг, 0,49 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и по очереди добавляли бикарбонат натрия (50 мг, 0,59 ммоль) и бромид натрия (2,53 мг, 0,024 ммоль), затем реакционный раствор охлаждали до 0°C. Затем к полученному добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-оксид азота (0,7 мг, 0,005 ммоль) и гипохлорит натрия (366 мг, 0,49 ммоль, чистота 10%) и реакционный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор медленно выливали в водный раствор бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл * 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью быстрой препаративной хроматографии (80-100% этилацетат в петролейном эфире) с получением 150 мг соединения **L021-05**. LC-MS $[M+H]^+ = 608,20$.

[0685]	21.6	Получение	соединения
4-хлор-5-(3-(4-гидрокси-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-7(8 <i>H</i>)-ил)пиридин-3(2 <i>H</i>)-она (L021)			

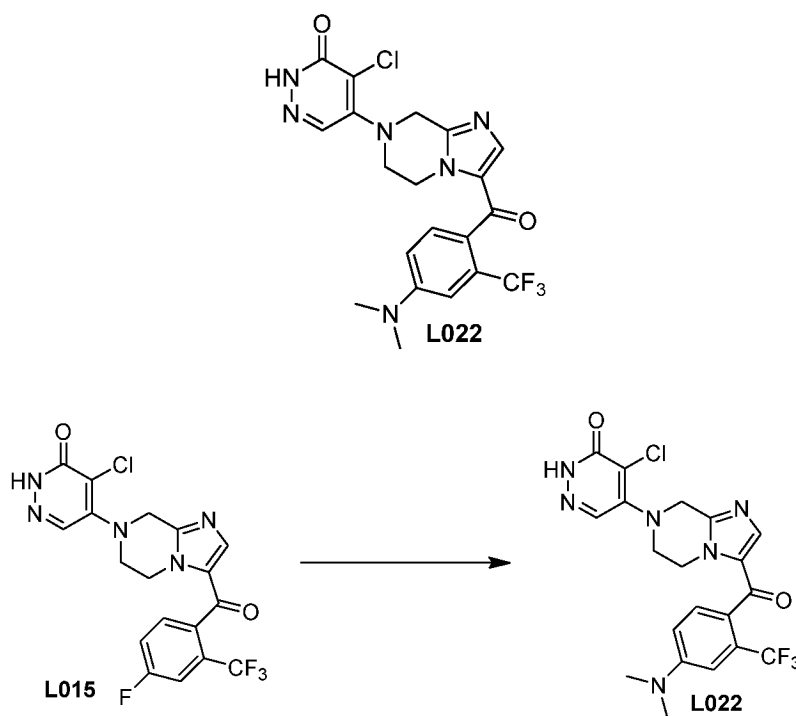
[0686] L021-05 (150 мг, 0,34 ммоль) помещали в одnogорлую колбу, и к реакционной смеси добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (3 мл, 4 М), и реакционный раствор перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После завершения реакции реакционный раствор выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания при низкой температуре, затем медленно выливали в водный раствор бикарбоната натрия (20 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл * 2) и объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного солевого раствора, высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат

выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 37,5 мг соединения **L021**.

[0687] LC-MS $[M+H]^+ = 440,05$;

[0688] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,10 (dd, $J_1 = 8,4$, $J_2 = 2,4$ Гц, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,90 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0689] Пример 22. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(4-(диметиламино)-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (**L022**)



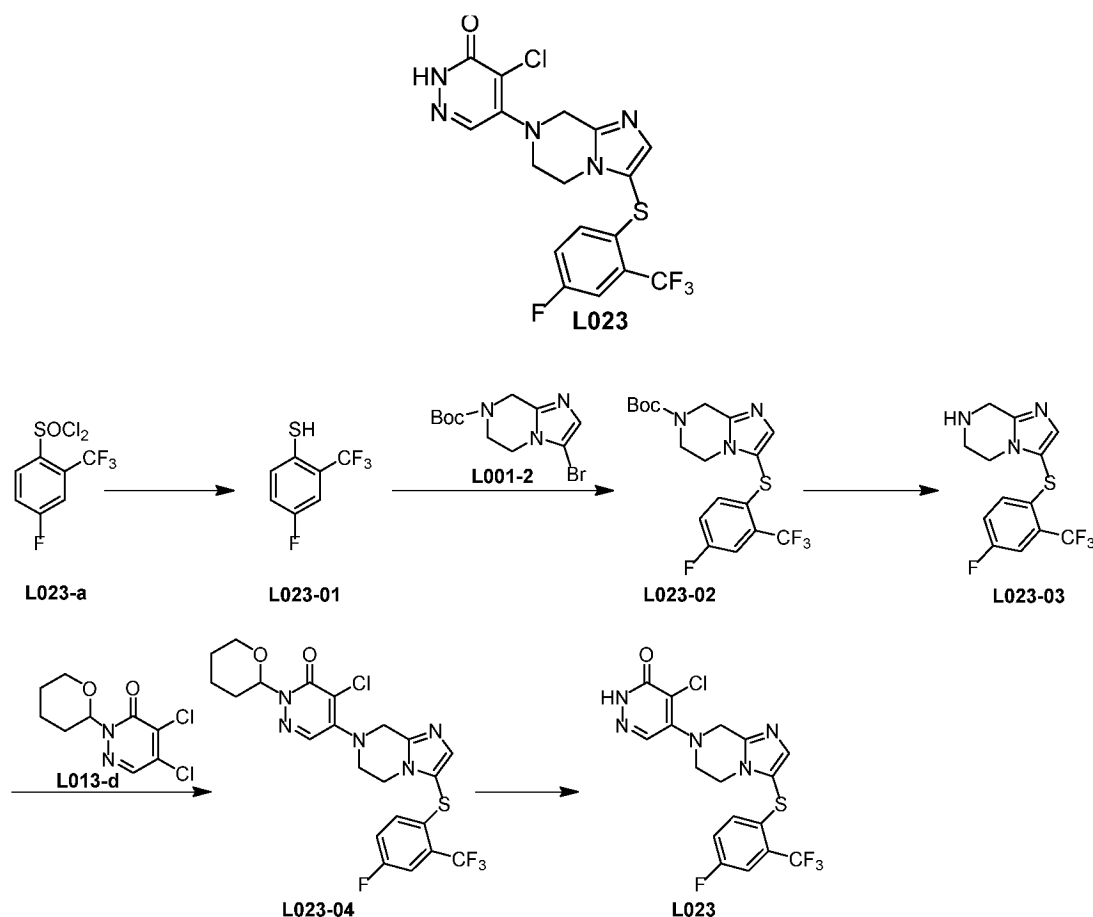
[0690] Соединение **L015** (200 мг, 453 мкмоль), диметиламина гидрохлорид (110 мг, 1,36 ммоль) и карбонат калия (250 мг, 1,81 ммоль) по очереди добавляли к *N,N*-диметилформамиду (3,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли этилацетат (10 мл), затем промывали 2 раза (20 мл * 2) с помощью насыщенного водного раствора хлорида натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем, затем

полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (система чистой воды) и лиофилизировали с получением соединения **L022** (68,7 мг).

[0691] LC-MS $[M+H]^+ = 467,1$;

[0692] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 13,04 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,55 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,94 (dd, $J = 8,8, 2,4$ Гц, 1H), 4,48 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,89 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,05 (s, 6H).

[0693] Пример 23. Получение соединения 4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)тио)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (**L023**)



[0694] 23.1 Получение соединения **L023-01**

[0695] **L001-2** (1 г, 3,55 ммоль) и трифенилфосфин (2,8 г, 10,64 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор

гасили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (200 мл * 3), органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 450 мг соединения **L023-01**.

[0696] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,85 (dd, $J_1 = 8$ Гц, $J_2 = 4$ Гц, 1H), 7,74 (dd, $J_1 = 12$ Гц, $J_2 = 4$ Гц, 1H), 7,64 (td, $J_1 = 8$ Гц, $J_2 = 4$ Гц, 1H).

[0697] 23.2 Получение соединения L023-02

[0698] Соединение **L023-01** (400 мг, 2,02 ммоль), **L023-b** (2,8 г, 10,64 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (186 мг, 0,21 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (190 мг, 0,41 ммоль) и карбонат цезия (1,33 г, 4,04 ммоль) растворяли в диметиловом эфире диэтиленгликоля (5 мл), систему заменяли азотом три раза и затем смесь подвергали реакции при 140°C в течение 5 часов, затем реакцию завершали. Реакционный раствор гасили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3) и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) и затем дополнительно очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 40 мг соединения **L023-02**. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418,05$.

[0699] 23.3 Получение соединения L023-03

[0700] Соединение **L023-02** (40 мг, 0,10 ммоль) растворяли в растворе 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл). Затем к полученному добавляли палладий/углерод (10%, 60 мг), реакционную смесь перемешивали и поддавали реакции при комнатной температуре в течение 2 часов и реакцию завершали. Реакционный раствор концентрировали с получением 35 мг соединения **L023-03**.

[0701] LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318,05$.

[0702] 23.4 Получение соединения L23-04

[0703] Соединение **L023-03** (30 мг, 0,094 ммоль), **L013-d** (41 мг, 0,11 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (61 мг, 0,47 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл), реакционную смесь нагревали до 60°C и поддавали реакции в течение 2 часов и реакцию завершали. Реакционный раствор гасили с помощью 20 мл воды, экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3) и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 40 мг соединения **L023-04** в виде неочищенного продукта.

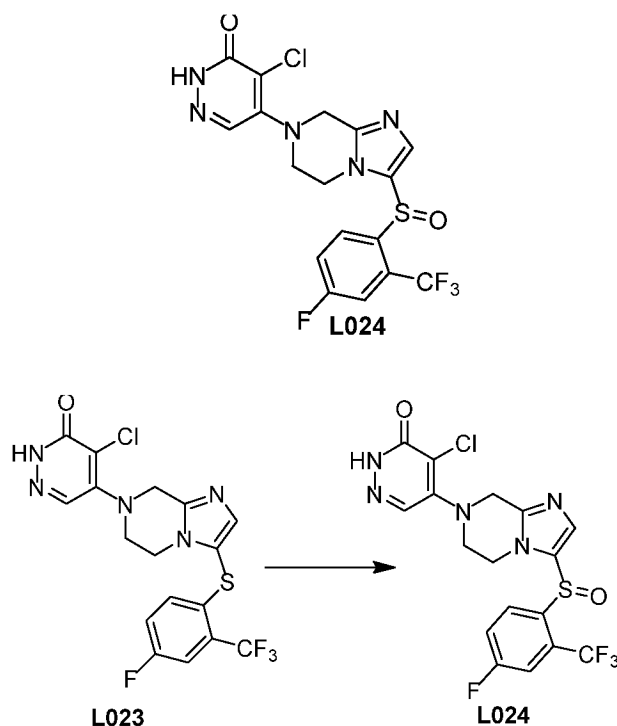
[0704] 23.5 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)тио)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L023)

[0705] Соединение **L023-04** (35 мг, 0,07 ммоль) растворяли в растворе 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (2 мл). Обеспечивали осуществление реакции в реакционном растворе при комнатной температуре в течение 2 часов и реакцию завершали. Реакционный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 6 мг соединения **L023**.

[0706] LC-MS $[M+H]^+ = 445,00$.

[0707] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,01 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,70 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (td, $J = 8,5, 2,8$ Гц, 1H), 6,95 (dd, $J = 8,9, 5,1$ Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H).

[0708] Пример 24. Получение соединения
4-хлор-5-(3-((4-фтор-2-(трифторметил)фенил)сульфинил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридин-3(2*H*)-она (L024)

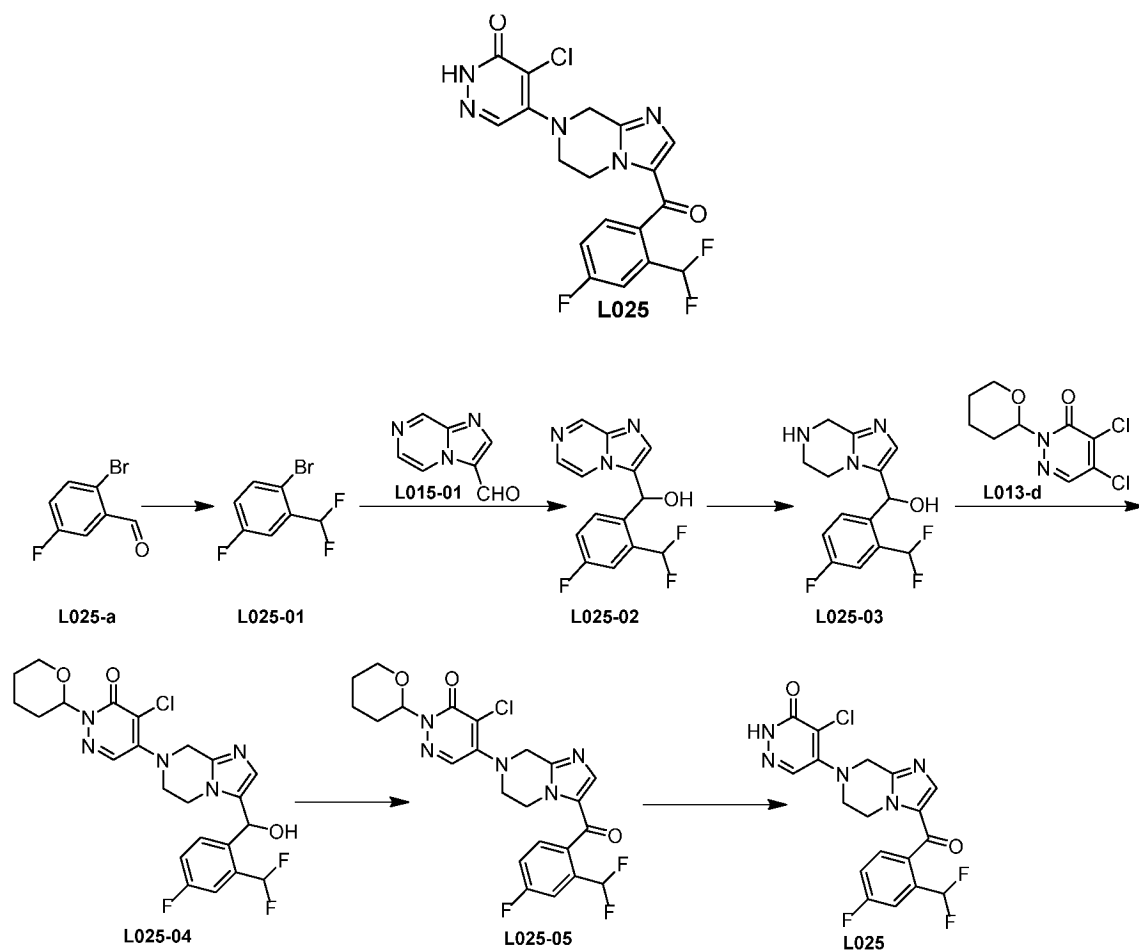


[0709] Соединение **L023** (18 мг, 0,04 ммоль) растворяли в смеси уксусная кислота:пероксид водорода = 1:1 (4 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью сульфита натрия (10 мл), затем pH смеси регулировали до 8 с помощью бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3). Органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 8,3 мг соединения **L024**.

[0710] LC-MS $[M+H]^+ = 462,00$.

[0711] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (s, 1H), 8,42 (dd, $J_1 = 8$ Гц, $J_2 = 4$ Гц, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,15 (d, $J = 52$ Гц, 1H), 6,93 (d, $J = 20$ Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,95-3,82 (m, 2H).

[0712] Пример 25. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(2-(дифторметил)-4-фторбензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (**L025**)



[0713] 25.1 Получение соединения L025-01

[0714] Соединение **L025-a** (10,00 г, 49,30 ммоль) и трифторид диэтиламиносеры (15,90 г, 98,30 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) и реакционный раствор перемешивали при -10°C в течение 16 часов. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 7 г соединения **L025-01**.

[0715] 25.2 Получение соединения L025-02

[0716] Соединение **L025-01** (2,00 г, 8,89 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (20 мл), систему заменяли азотом три раза, и к полученному добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 3,91 мл, 9,78 ммоль) при -78°C , и смесь поддавали реакции в течение 0,5 часов. Затем в реакционную смесь добавляли **L015-01** (1,44 г, 9,78 ммоль) и реакционную смесь поддавали реакции при -78°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью насыщенного

водного раствора хлорида натрия (20 мл), затем экстрагировали этилацетатом (50 мл * 3), органические фазы объединяли, затем промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 1,1 г соединения **L025-02**.

[0717] LC-MS $[M+H]^+ = 294,05$.

[0718] 25.3 Получение соединения L025-03

[0719] Соединение **L025-02** (244 мг, 0,85 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл). Затем к полученному добавляли диоксид платины (38,70 мг, 0,17 ммоль), и реакционную смесь подавали реакции при 45°C в течение 2 часов в атмосфере водорода, и реакцию завершали. Реакционный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 300 мг соединения **L025-03**.

[0720] 25.4 Получение соединения L025-04

[0721] Соединение **L025-03** (300 мг, 1,04 ммоль), **L013-d** (300 мг, 1,30 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (250 мг, 2,00 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (5 мл), реакционный раствор нагревали до 80°C и подавали реакции в течение 2 часов, и реакцию завершали. Реакционный раствор гасили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3) и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 200 мг соединения **L025-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 510,20$.

[0722] 25.5 Получение соединения L025-05

[0723] Соединение **L025-04** (200 мг, 0,39 ммоль), H₂O (0,5 мл), бикарбонат натрия (49,40 мг, 0,59 ммоль) и бромид натрия (2,00 мг, 0,02 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), к полученному добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидина оксид (2,00 мг, 0,01 ммоль) при 0°C и затем добавляли по каплям гипохлорит натрия (10%,

30 мг, 0,40 ммоль) при данной температуре. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. После завершения реакции реакционный раствор гасили с помощью насыщенного водного раствора тиосульфата натрия, экстрагировали этилацетатом (30 мл * 3), органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора (50 мл) и высушивали над безводным сульфатом натрия, затем фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол = 10/1) с получением 110 мг соединения **L025-05**. LC-MS $[M+H]^+ = 508,05$.

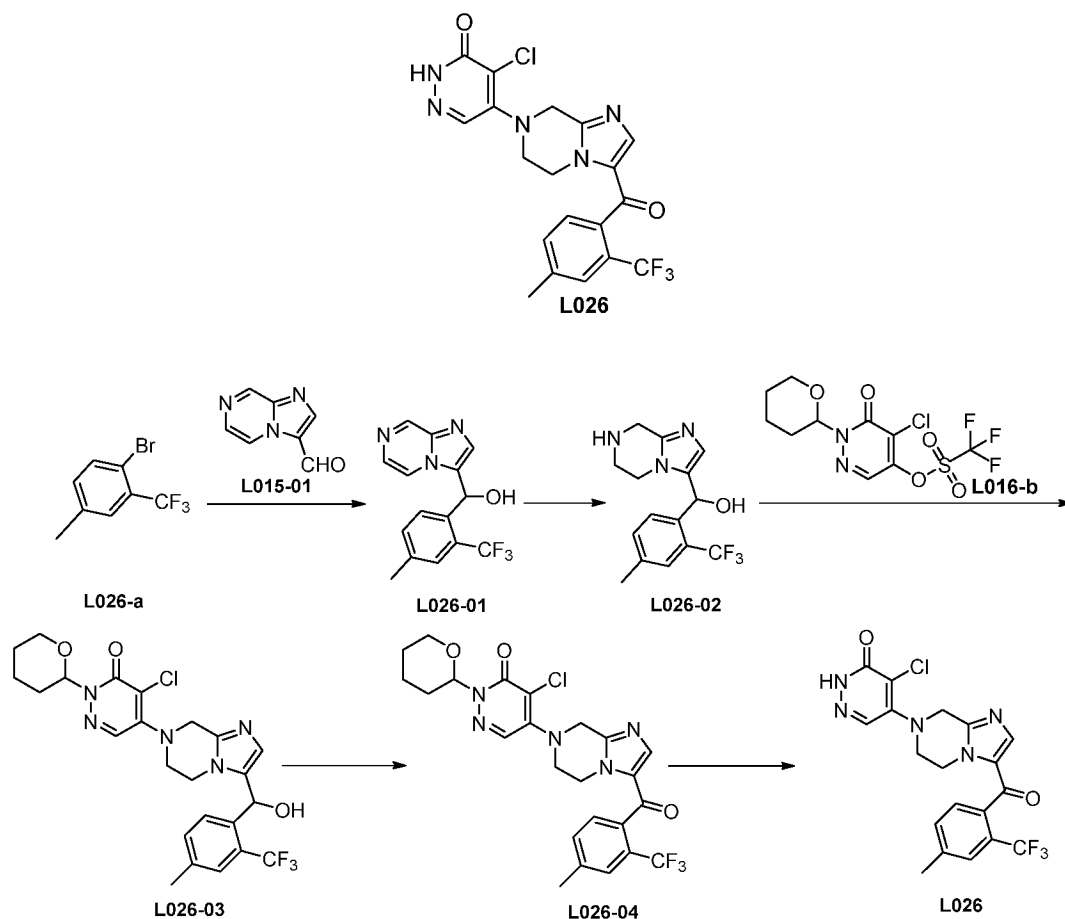
[0724] 25.6 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-(2-(дифторметил)-4-фторбензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L025)

[0725] Соединение **L025-05** (80 мг, 0,16 ммоль) растворяли в растворе хлороводорода в 1,4-диоксане (3 мл, 4 моль/л) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с получением 18,1 мг соединения **L025**.

[0726] LC-MS $[M+H]^+ = 424,05$;

[0727] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,04 (t, $J = 56$ Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,54 (t, $J = 8$ Гц, 2H), 3,92 (t, $J = 8$ Гц, 2H).

[0728] Пример 26. Получение соединения
4-хлор-5-(3-(4-метил-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L026)



[0729] 26.1 Получение соединения L026-01

[0730] Соединение **L026-01** получали согласно способу получения соединения **L025-02** и исходный материал в стадии 25.2 в виде соединения **L025-01** заменяли на соединение **L026-a**. Получали 130 мг соединения **L026-01**. LC-MS $[M+H]^+ = 308,10$.

[0731] 26.2 Получение соединения L026-02

[0732] Соединение **L026-02** получали согласно способу получения соединения **L025-03** и исходный материал в стадии 25.3 в виде соединения **L025-02** заменяли на соединение **L026-01**. Получали 100 мг соединения **L026-02**. LC-MS $[M+H]^+ = 312,10$.

[0733] 26.3 Получение соединения L026-03

[0734] Соединение **L026-03** получали согласно способу получения соединения **L025-04**, и исходный материал в стадии 25.4 в виде соединения **L025-03** заменяли на соединение **L026-02**, и соединение **L013-d** заменяли на соединение **L016-b**. Получали 110 мг соединения **L026-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 524,15$.

[0735] 26.4 Получение соединения L026-04

[0736] L026-03 (100 мг, 0,19 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и к полученному порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (122 мг, 0,29 ммоль) при 0°C, температуру смеси повышали до комнатной температуры и поддавали ее реакции в течение 30 минут. В реакционный раствор добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (30 мл), экстрагировали дихлорметаном (30 мл * 3) и органические фазы объединяли, промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, а затем фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (DCM/MeOH = 25/1) с получением 80 мг соединения **L026-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 522,15$.

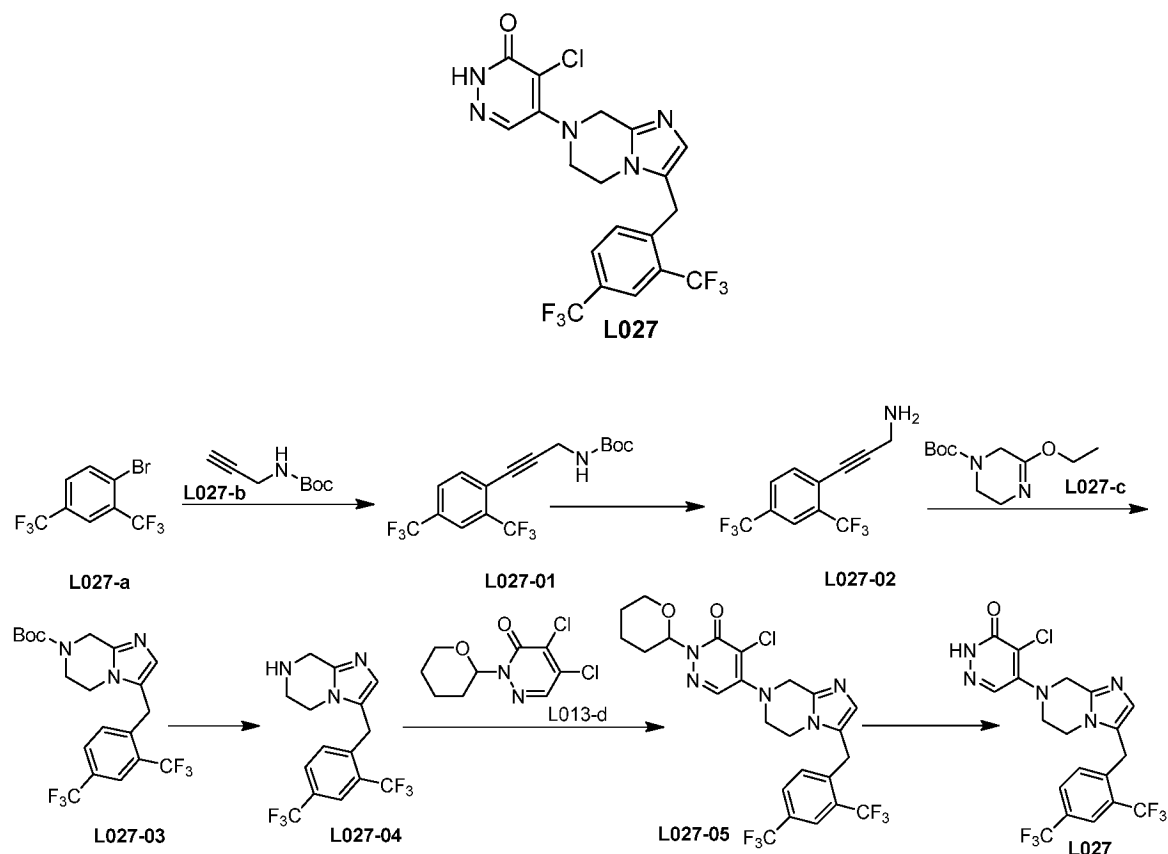
[0737] 26.5 **Получение соединения**
4-хлор-5-(3-(4-метил-2-(трифторметил)бензоил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8H)-ил)пиридазин-3(2H)-она (L026)

[0738] Соединение **L026** получали согласно способу получения соединения **L025** и исходный материал в стадии **25.6** в виде соединения **L025** заменяли на соединение **L026**. Получали 15,4 мг соединения **L026**.

[0739] LC-MS $[M+H]^+ = 438,05$;

[0740] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,05 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68-7,62 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5,2 Гц, 2H), 3,90 (t, J = 5,3 Гц, 2H), 2,35 (s, 3H).

[0741] Пример 27. Получение соединения
5-(3-(2,4-бис(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пирозин-7(8H)-ил)-4-хлорпирозин-3(2H)-она (L027)



[0742] 27.1 Получение соединения L027-01

[0743] Соединение **L027-01** получали согласно способу получения соединения **L006-2**, и исходный материал в стадии **6.2** в виде соединения 2-бром-5-фтортрифтортолуола заменяли на соединение **L027-a**, и затем катализатор бис(трифенилфосфин)палладия хлорид заменяли на $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Получали 2,42 г соединения **L027-01**.

[0744] ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 8,05 (d, $J = 8,0$ Гц, 2H), 7,87 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,42 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 1,40 (s, 9H).

[0745] 27.2 Получение соединения L027-02

[0746] Соединение **L027-02** получали согласно способу получения соединения **L006-3** и исходный материал в стадии **6.3** в виде соединения *трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамата заменяли на соединение **L027-01**. Получали 80,0 мг соединения **L027-02**.

[0747] LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,00$.

[0748] 27.3 Получение соединения L027-03

[0749] Соединение **L027-03** получали согласно способу получения соединения **L006-4**, и исходный материал в стадии **6.4** в виде соединения *трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенил)проп-2-ин-1-ил)карбамат заменяли на соединение **L027-02**, и заменяли соединение *трет*-бутил-5-метокси-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-1,4-дiazепин-1-карбоксилата на соединение **L027-с**. Получали 60,0 мг соединения **L027-03**.

[0750] LC-MS $[M+H]^+ = 450,1$.

[0751] 27.4 Получение соединения **L027-04**

[0752] Соединение **L027-04** получали согласно способу получения соединения **L006-5** и исходный материал в стадии **6.5** в виде соединения *трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-карбоксилата заменяли на соединение **L027-03**. Получали 45,0 мг соединения **L027-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 350,0$.

[0753] 27.5 Получение соединения **L027-05**

[0754] Соединение **L027-05** получали согласно способу получения соединения **L006-6** и исходный материал в стадии **6.6** в виде соединения *трет*-бутил-3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-карбоксилата заменяли на соединение **L027-03**. Получали 40 мг соединения **L027-05**. LC-MS $[M+H]^+ = 562,10$.

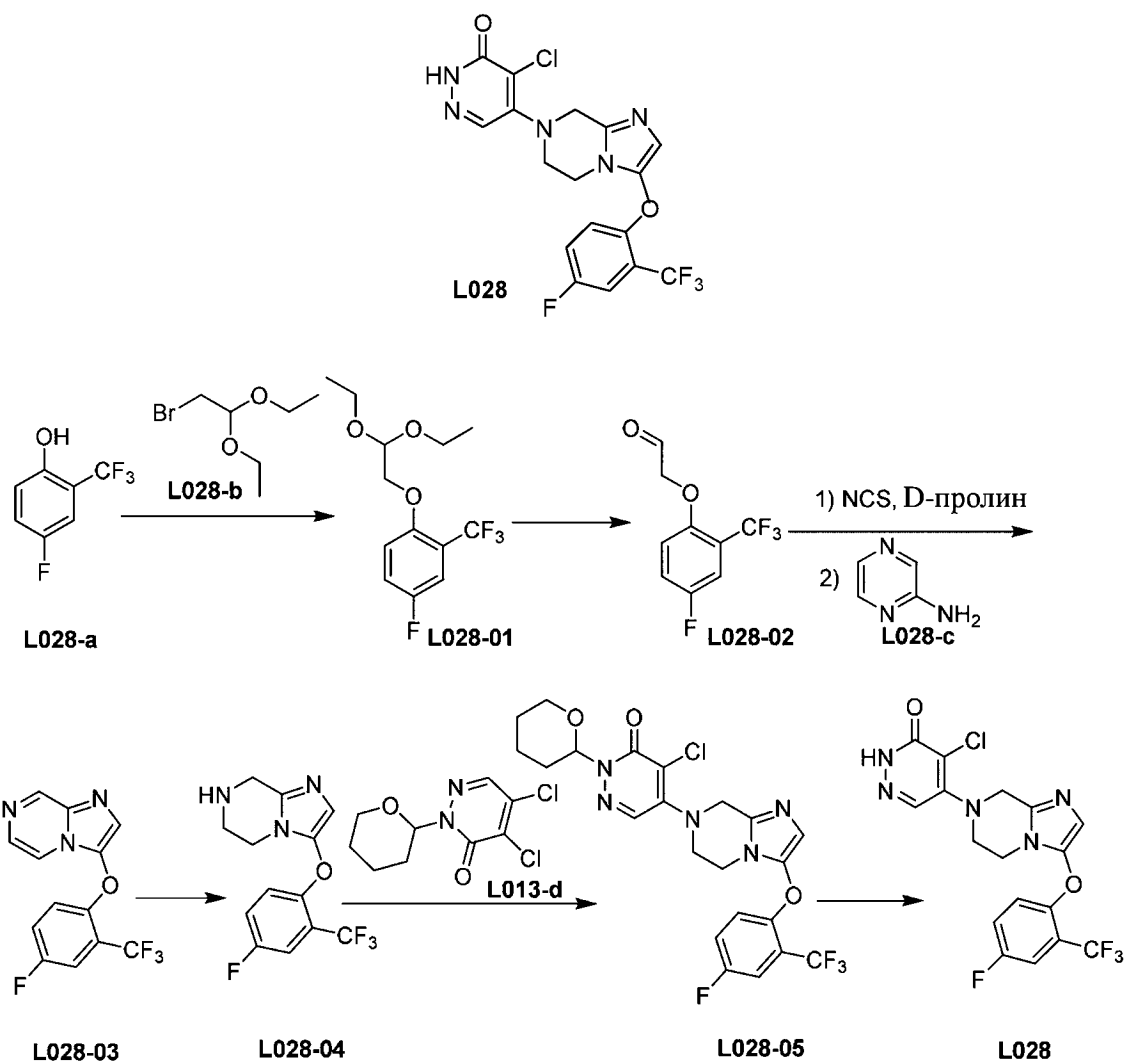
[0755] 27.6 Получение соединения 5-(3-(2,4-бис(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиазин-7(8*H*)-ил)-4-хлорпиазин-3(2*H*)-она (**L027**)

[0756] Соединение **L027** получали согласно способу получения соединения **L006** и исходный материал в стадии **6.7** в виде соединения 4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-5,6,8,9-тетрагидро-7*H*-имидазо[1,2-*d*][1,4]дiazепин-7-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридазин-3(2*H*)-она заменяли на соединение **L027-05**. Получали 15,2 мг соединения **L027**. LC-MS $[M+H]^+ = 478,00$.

[0757] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 13,03 (s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,49 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,91 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,82

(t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0758] Пример 28. Получение соединения 4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пиразин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L028)



[0759] 28.1 Получение соединения L028-01

[0760] Соединение **L028-a** (2,2 г, 12,15 ммоль) растворяли в DMF (25 мл) и к полученному добавляли **L028-b** (2,63 г, 13,36 ммоль) и карбонат калия (3,36 г, 24,29 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота, и после завершения реакции к полученному добавляли воду (50 мл), и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл * 2). Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (20 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и неочищенный продукт разделяли с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10/1) с получением 2,5 г соединения **L028-01**.

[0761] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7,28 (dd, $J = 8,7, 3,0$ Гц, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,96 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J = 5,1$ Гц, 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,2$ Гц, 6H).

[0762] 28.2 Получение соединения L028-02

[0763] Соединение **L028-01** (2,5 г, 8,41 ммоль) растворяли в THF (5 мл), затем по каплям добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (12,06 моль/л, 5 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции pH смеси регулировали до приблизительно 8 с помощью раствора карбоната натрия (20 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл * 3). Органическую фазу промывали с помощью насыщенного солевого раствора (10 мл * 2), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали, затем неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5/1) с получением 1,5 г соединения **L028-02**. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 9,86 (s, 1H), 7,35 (dd, $J = 8,1, 3,0$ Гц, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,0, 3,9$ Гц, 1H), 4,62 (d, $J = 0,9$ Гц, 2H).

[0764] 28.3 Получение соединения L028-03

[0765] Соединение **L028-02** (600 мг, 2,68 ммоль) растворяли в хлороформе (6 мл), затем к полученному добавляли D-пролин (62 мг, 0,54 ммоль) и *N*-хлорсукцинимид (359 мг, 2,69 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут в защитной атмосфере азота, затем температуру реакционного раствора повышали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли к полученному аминопиразин (256 мг, 2,69 ммоль), смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 1 часа, затем выпаривали до сухого состояния путем ротационного выпаривания для удаления растворителя. Добавляли *n*-бутанол (4 мл) и смесь перемешивали при 100°C в течение 2 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат = 2/1) с получением 180 мг соединения **L028-03**. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 298,1$.

[0766] 28.4 Получение соединения L028-04

[0767] Соединение **L028-03** (180 мг, 0,60 ммоль) растворяли в THF (3 мл) и к полученному добавляли Pd/C (10%, 32 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 9 часов в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь фильтровали через диатомит и фильтрат концентрировали с получением 180 мг соединения **L028-04**.

[0768] LC-MS $[M+H]^+ = 301,8$.

[0769] 28.5 Получение соединения L028-05

[0770] Соединение **L028-04** (180 мг, 0,59 ммоль) растворяли в *n*-бутаноле (1,0 мл), затем к полученному добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (231 мг, 1,78 ммоль) и соединение **L013-d** (223 мг, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов в защитной атмосфере азота. После завершения реакции смесь концентрировали и неочищенный продукт разделяли с помощью тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 1/1) с получением 90 мг соединения **L028-05**. LC-MS $[M+H]^+ = 514,2$.

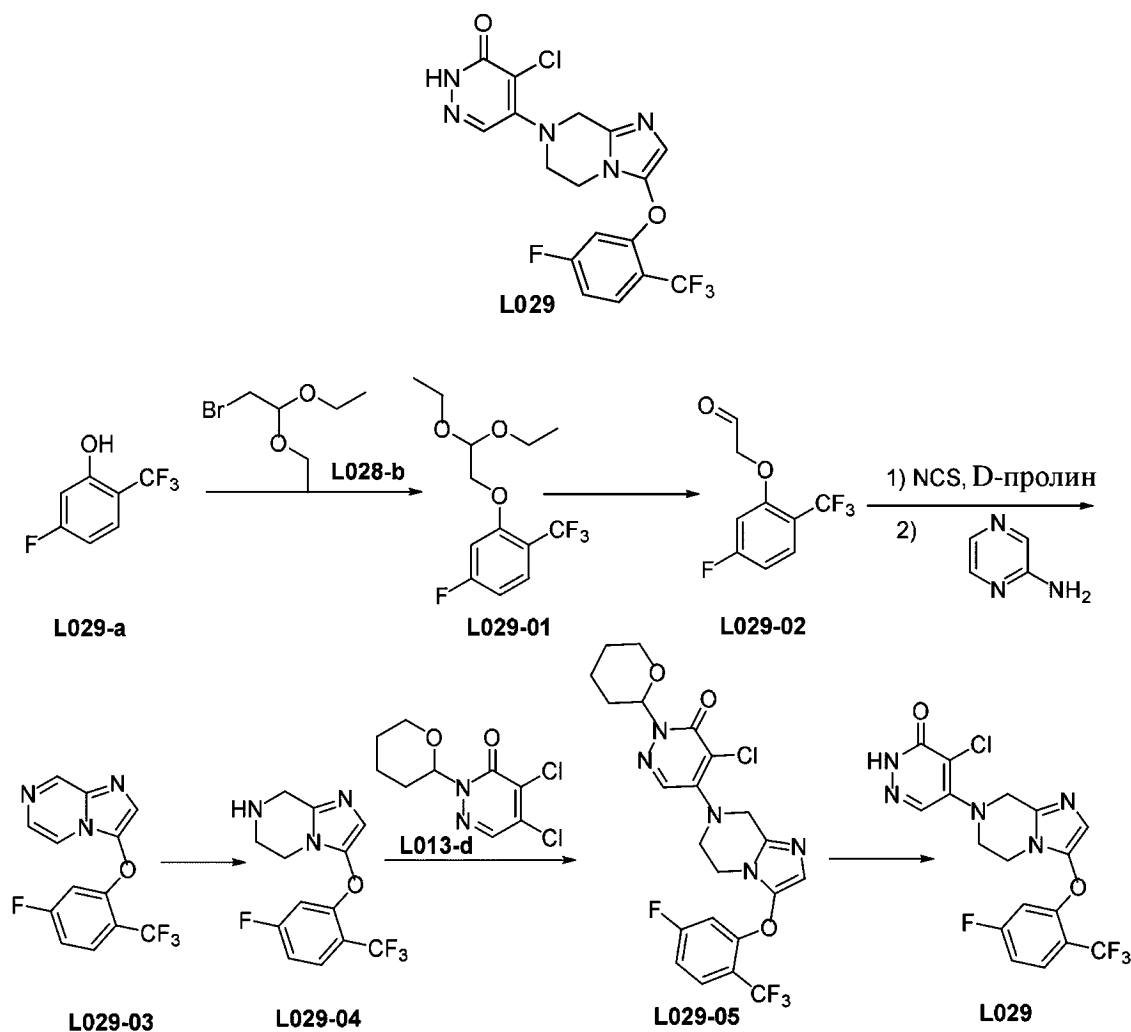
[0771] 28.6 **Получение** **соединения**
4-хлор-5-(3-(4-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L028)

[0772] Соединение **L028-05** (90 мг, 0,17 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и к полученному добавляли раствор хлороводорода в 1,4-диоксане (4 ммоль/л, 2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. После завершения реакции смесь концентрировали с получением 75,7 мг соединения **L028**.

[0773] LC-MS $[M+H]^+ = 430,1$.

[0774] ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 13,11 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,0, 3,2$ Гц, 1H), 7,71-7,65 (m, 1H), 7,52 (dd, $J = 9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,05 (t, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,94 (t, $J = 5,2$ Гц, 2H).

[0775] Пример **29.** **Получение** **соединения**
4-хлор-5-(3-(5-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,6-дигидроимидазо[1,2-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L029)



[0776] 29.1 Получение соединения L029-01

[0777] Соединение L029-01 получали согласно способу получения соединения L028-01 и исходный материал в стадии 28.1 в виде соединения L028-a заменяли на соединение L029-a с получением 1,2 г соединения L029-01.

[0778] ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 7,69 (dd, $J = 8,5, 6,6$ Гц, 1H), 7,28(d, $J = 11,2$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,82 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 4,11 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 3,64 (dddd, $J = 16,5, 14,1, 7,1, 2,4$ Гц, 4H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Гц, 6H).

[0779] 29.2 Получение соединения L029-02

[0780] Соединение L029-02 получали согласно способу получения соединения L028-02 и исходный материал в стадии 28.2 в виде соединения L028-01 заменяли на соединение L029-01 с получением 1,2 г соединения L029-02 в виде неочищенного

продукта, который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

[0781] 29.3 Получение соединения L029-03

[0782] Соединение **L029-03** получали согласно способу получения соединения **L028-03** и исходный материал в стадии **28.3** в виде соединения **L028-02** заменяли на соединение **L029-02** с получением 200 мг соединения **L029-03**. LC-MS $[M+H]^+ = 297,8$.

[0783] 29.4 Получение соединения L029-04

[0784] Соединение **L029-04** получали согласно способу получения соединения **L028-04** и исходный материал в стадии **28.4** в виде соединения **L028-03** заменяли на соединение **L029-03** с получением 50 мг соединения **L029-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 301,8$.

[0785] 29.5 Получение соединения L029-05

[0786] Соединение **L029-05** получали согласно способу получения соединения **L028-05** и исходный материал в стадии **28.5** в виде соединения **L028-04** заменяли на соединение **L029-04** с получением 40 мг соединения **L029-04**. LC-MS $[M+H]^+ = 513,6$;

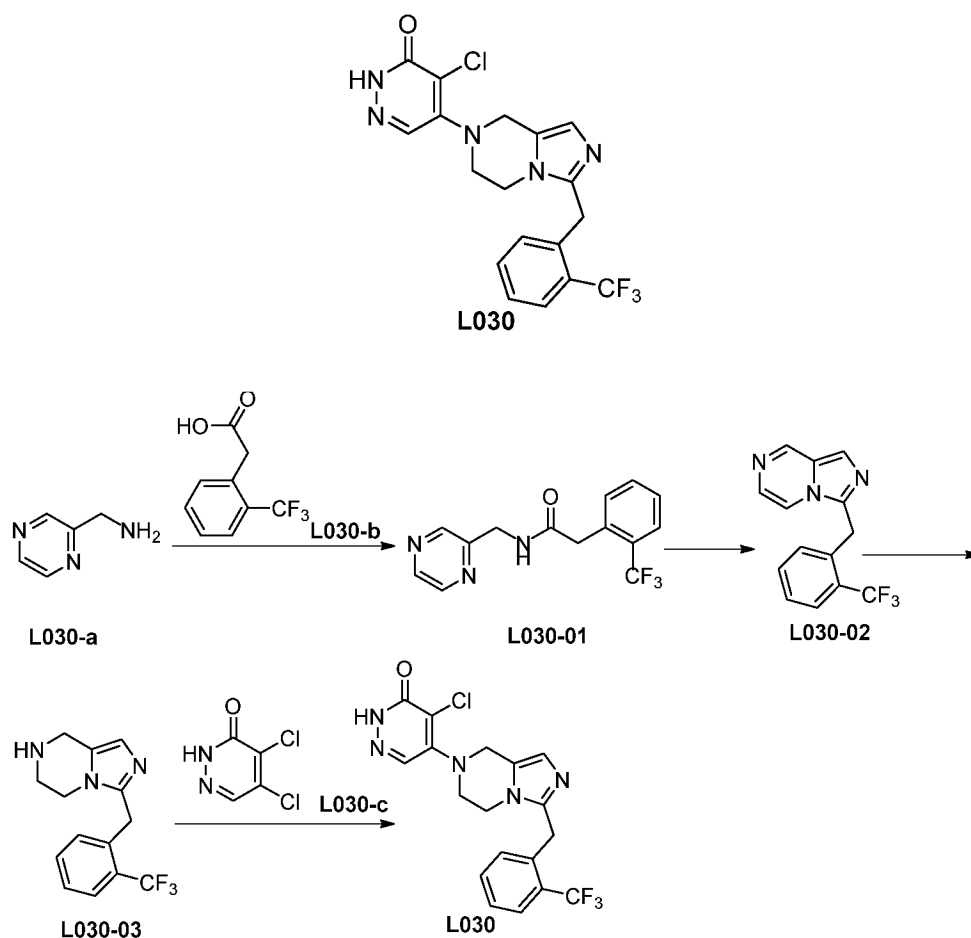
[0787]	29.6	Получение	соединения
4-хлор-5-(3-(5-фтор-2-(трифторметил)фенокси)-5,6-дигидроимидазо[1,2- <i>a</i>]пиразин-7(8 <i>H</i>)-ил)пиридазин-3(2 <i>H</i>)-она (L029)			

[0788] Соединение **L029** получали согласно способу получения соединения **L028** и исходный материал в стадии **28.6** в виде соединения **L028-05** заменяли на соединение **L029-05** с получением 12,0 мг соединения **029**.

[0789] LC-MS $[M+H]^+ = 429,6$.

[0790] ^1H ЯМР(400 МГц, CD_3OD): 7,97 (s, 1H), 7,80 (dd, $J=8,7, 6,0$ Гц, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 7,01 (dd, $J=9,8, 2,1$ Гц, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,97 (dd, $J=10,6, 4,3$ Гц, 4H).

[0791] Пример	30.	Получение	соединения
4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,5- <i>a</i>]пиразин-7(8 <i>H</i>)-ил)пиридазин-3(2 <i>H</i>)-она (L030)			



[0792] 30.1 Получение соединения L030-01

[0793] Соединение **L030-a** (1,0 г, 9,17 ммоль) взвешивали в реакционную колбу, затем добавляли в реакционную колбу соединение **L030-b** (1,87 г, 9,17 ммоль), HATU (5,23 г, 13,7 ммоль) и DIPEA (3,55 г, 27,5 ммоль), затем добавляли DMF (20 мл) для растворения вышеуказанных реагирующих веществ и полученный реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение 2 часов. В реакционный раствор добавляли EtOAc (50 мл) и воду (20 мл), смесь перемешивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 2 раза с помощью EtOAc (30 мл), затем объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 4:1 - 2:1), а затем концентрировали с получением 2,5 г соединения **L030-01**.

[0794] 30.2 Получение соединения L030-02

[0795] Соединение **L030-01** (2,4 г, 8,13 ммоль) взвешивали и добавляли для растворения POCl_3 (20 мл) и полученный реакционный раствор перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Реакционный раствор охлаждали до 20°C и медленно по каплям добавляли в ледяную воду (30 мл), затем к полученному добавляли EtOAc (50 мл) pH реакционного раствора регулировали до 7-8 с помощью 0,5 М водного раствора NaOH , смесь перемешивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 2 раза с помощью EtOAc (50 мл), затем объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (PE: EA = 3:1 - 1:1), а затем концентрировали с получением 1,1 г соединения **L030-02**. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,05$.

[0796] 30.3 Получение соединения L030-03

[0797] Соединение **L030-02** (500 мг, 1,8 ммоль) взвешивали, затем добавляли Pd/C (50 мг, 10%) и MeOH (20 мл) и смесь заменяли водородом три раза и перемешивали при 50°C в течение 16 часов в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (10 мл) 2 раза, фильтрат объединяли и концентрировали при 45°C при пониженном давлении с получением 440 мг соединения **L030-03**. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282,10$.

[0798] 30.4 Получение соединения 4-хлор-5-(3-(2-(трифторметил)бензил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-*a*]пирозин-7(8*H*)-ил)пиридазин-3(2*H*)-она (L030)

[0799] Соединения **L030-03** (440 мг, 1,56 ммоль) и **L030-с** (284 мг, 1,7 ммоль) взвешивали, и к полученному добавляли DIPEA (600 мг, 4,7 ммоль) и DMF (10 мл), и реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 часов. В реакционный раствор добавляли EtOAc (50 мл) и воду (20 мл), смесь перемешивали и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали 2 раза с помощью EtOAc (30 мл), затем объединенные органические фазы промывали с помощью насыщенного солевого раствора и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной высокоэффективной

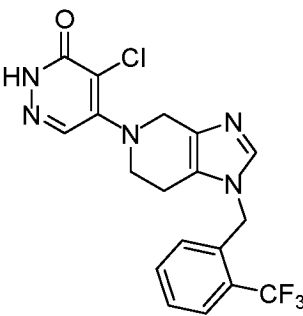
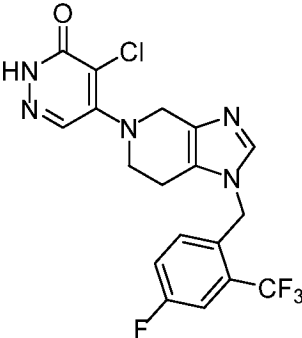
жидкостной хроматографии в системе H₂O/ацетонитрил, и полученный раствор концентрировали при 45°C и лиофилизировали с получением 89 мг соединения **L030**. LC-MS [M+H]⁺ = 410,00;

[0800] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,13 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,85 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,71 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,24 (t, J = 5,4 Гц, 2H), 3,91 (t, J = 5,4 Гц, 2H).

[0801] Сравнительный пример

[0802] Соединения C001 и C002 представляли собой соединения, раскрытые в патенте WO 2019055966A2 как ингибиторы TRPC5.

[0803] Таблица 1

Номер соединения	Структура соединения	Номер соединения	Структура соединения
C001		C002	

[0804] Эффект примера 1. Тест в отношении биологической активности

[0805] TRPC5 представлял собой тип неселективного катионного канала с проницаемостью для ионов кальция, следовательно, агонист TRPC5 Englerin A (EA) и ингибитор TRPC5 Pico145 применяли в данном эксперименте в качестве положительных контролей. Способ выявления внутриклеточного Ca²⁺ в клетках TRPC5-НЕК 293 с применением флуоресцентного красителя Fluo-4 AM для выявления соединения опосредованно выражал эффект соединения на канал TRPC5.

[0806] 1. Культивирование клеток

[0807] 1.1 Восстановление TRPC5

[0808] Жидкость для восстановления: 100% DMEM с высоким содержанием глюкозы.

[0809] Селективная среда: DMEM с высоким содержанием глюкозы + 10% FBS + 1% P/S + 1% HEPES + бластицидин (5 мкг/мл) + гиромидин (50 мкг/мл).

[0810] Индукционная среда: DMEM с высоким содержанием глюкозы + 10% FBS + 1% P/S + 1% HEPES + доксициклин (1 мкг/мл).

[0811] Способ восстановления. TRPC5 вынимали из резервуара с жидким азотом и переносили из бокса со льдом на водяную баню, затем растворяли по кругу до небольшого кусочка льда, TRPC5 переносили из раствора для криоконсервации в раствор для восстановления и центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 минут, затем супернатант отбрасывали, затем полученное переносили в селективную среду и выращивали в инкубаторе CO₂ (5% CO₂, 95% влажность, 37°C).

[0812] 1.2 Планшет с межклеточными соединениями на основе TRPC5

[0813] За 14 часов до эксперимента с флуоресценцией в реальном времени клетки промывали с помощью PBS и расщепляли с помощью TE, затем клетки разбавляли до 200000 клеток/мл с применением индукционной среды и инокулировали в 96-луночный планшет с черными стенками и прозрачным дном, покрытый PDL (10 мг/мл исходного раствора с конечной концентрацией 10 мкг/мл), при 100 мкл/лунка, т. е. 20000 клеток/лунка.

[0814] 2. Получение буферного раствора

[0815] 500 мл внешнего раствора TRPC5 для обнаружения сигнала кальция: 4,0908 г NaCl, 0,1864 г KCl, 0,111 CaCl₂, 0,0476 г MgCl₂, 0,9 глюкозы, 1,1915 HEPES.

[0816] Кальциевые флуоресцентные красители: внешний раствор TRPC5 для обнаружения сигнала кальция содержит Fluo-4 с конечной концентрацией 4 мкМ (содержащий 0,5% BSA).

[0817] 3. Получение соединения

[0818] Агонист: Englerin A (EA).

[0819] Концентрация: поскольку EC₅₀ TRPC5, активированного EA, составляла примерно 0,35 нМ, применяли 0,3 нМ EA.

[0820] Положительный ингибитор: Pico145(НС608).

[0821] Концентрация: 100 нМ.

[0822] Тестируемое соединение

[0823] Стандартное получение, 8× раствор лекарственного средства, 60 мкл на лунку планшета с V-образным дном.

[0824] 4. Обработка данных

[0825] Лунка для снижения уровня воды, устранение исходного уровня, AUC.

[0826] Результаты показаны в таблице 2.

[0827] Таблица 2

Номер соединения	Ингибирование TRPC5, IC ₅₀ (нМ)
L001	10,75
L002	6,52
L007	7,37
L009	39,43
L013	14,56
L014	18,23
L015	11,5
L019	24

[0828] Эффект примера 2. Тест в отношении периода полувыведения из микросом печени

[0829] Метаболическую стабильность *in vitro* соединений по настоящему изобретению определяли с применением способа инкубации различных микросом печени в тепле. Необходимое количество тестируемого соединения добавляли в реакционную систему микросомальной фракции печени (1 мг/мл белка микросомальной фракции печени, 25 ед./мл глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 1 мМ NADP, 6 мМ D-6-фосфата глюкозы, 5 мМ MgCl₂), и реакцию реакционного раствора начинали путем инкубации в водяной бане при 37°C, затем 100 мкл реакционного раствора в каждый момент времени добавляли в центрифужную пробирку, содержащую 400 мкл внутреннего стандартного рабочего раствора, заранее охлажденного при 0°C (содержащего раствор 200 нг/мл дексаметазона, диклофенака,

толбутамида и лабеталола в ацетонитриле), затем реакцию останавливали, проводили центрифугирование при 4°C в течение 10 минут при 10000 г, и супернатант отбирали для анализа с помощью LC-MS и обнаружения с получением метаболического времени полувыведения тестируемых соединений *in vitro* в различных микросомах печени.

[0830] Результаты показаны в таблице 3.

[0831] Таблица 3

Номер соединения	T _{1/2} в микросомах печени (мин)				
	Человек	Крыса	Мышь	Собака породы бигль	Обезьяна
C001	54	5	60	15	38
C002	90	34	115	102	15
L002	262		188	-	-
L001	173	20	154	-	-
L013	148		131	-	-
L014	7589	-	167	-	-
L015	531	174	78	-	247

[0832] Данные в таблице 3 демонстрируют, что метаболическая стабильность соединений по настоящему изобретению в микросомах печени в значительной степени улучшена по сравнению с соединениями C001 и C002, указывая на то, что соединения по настоящему изобретению обладают лучшей метаболической стабильностью в микросомах печени и имеют лучшие клинические фармакокинетические свойства.

[0833] **Эффект примера 3. Фармакокинетическое исследование соединения по настоящему изобретению на мышах *in vivo***

[0834] Мышей SPF (SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.) не кормили в течение ночи (без воды в качестве контроля) после адаптивного одомашнивания и вводили 3 мг/кг или 1 мг/кг соединения по настоящему изобретению путем инъекции через желудочный зонд и в хвостовую вену соответственно. Плазму мышей собирали в конкретные моменты времени после введения, концентрацию соединения в плазме определяли с помощью LC-MS/MS (AB SCIEX Qtrap4500) и параметры PK каждого соединения (WinNonlin V5.2, Pharsight) подвергали статистическому анализу и рассчитывали для отражения фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению на мышах *in vivo*.

[0835] В соответствии с указанными выше экспериментальными соединениями по

настоящему изобретению результаты показывают, что соединения по настоящему изобретению обладают надлежащими фармакокинетическими свойствами у мышей *in vivo* и могут обеспечить более высокое воздействие *in vivo* и более высокую биологическую доступность при более низких дозах, при этом биологическая доступность при пероральном применении некоторых соединений составляет более 30% и биологическая доступность при пероральном применении некоторых соединений составляет более 50%. В таблице 4 приведены экспериментальные данные для репрезентативного соединения.

[0836] Таблица 4. Эксперименты в отношении PK соединения по настоящему изобретению на мышах *in vivo*

Соединение	Вводимая доза мг/кг	Режим введения	C _{max} (нг/мл)	(AUC _{посл.}) (нг/мл × ч.)	Пероральная биологическая доступность (%)
L001	1	p.o.	84,30	84,30	80,6
		i.v.	225,00	225,00	
L002	1	p.o.	248	625	43,2
		i.v.	833	1447	
L014	1	p.o.	301	1066	161
		i.v.	762	663	
L015	1	p.o.	422	1245	66,8
		i.v.	1110	1864	

[0837] Эффект примера 4. Исследование распределения соединения по настоящему изобретению в тканях мышей CD-1 после однократного внутрижелудочного введения.

[0838] Протокол эксперимента.

[0839] 1.1 Экспериментальные приборы

[0840] Таблица 5

Название	Модель/описание	Изготовитель
Электронные аналитические весы	MS105DU	Mettler-Toledo
Электронные весы	YP2001	Shanghai Youke Instrument
Высокоскоростная рефрижераторная центрифуга	STR16	Thermo Fisher Scientific

Ультратонкий гомогенизатор	F6/ 10-8G	Shanghai Fluke
----------------------------	-----------	----------------

[0841] 1.2 Экспериментальное получение

[0842] Мышь: мыши CD-1, статус SPF, 9, самцы, вес 18-22 г (поставщик: SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd., номер сертификата: 110324200103036532).

[0843] Условия кормления: обычное домашнее кормление животных, свободный доступ к еде и воде, содержание по 3 животных в клетке, 12/12 часовая регулировка цикла свет/темнота (7:00/19:00), температура $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

[0844] Получение лекарственного средства: после точного взвешивания соединения L015 сначала добавляли необходимый объем 20% раствора и смесь подвергали воздействию ультразвука в течение 20 минут, а затем перемешивали в течение 1,5 часа до исчезновения частиц, видимых невооруженным глазом. Средний слой раствора лекарственного средства отбирали для введения. Отбирали по 2 части суспензии из верхнего, среднего и нижнего слоя соответственно, и затем 2 части отбирали в среднем слое для осветленного раствора, и каждую часть аккуратно отбирали в пробирку EP объемом от 100 мкл до 1,5 мл. Образцы отбирали перед введением, и затем после отбора образцы хранили в холодильнике при -80°C и вместе с образцами плазмы отправляли для биоаналитического теста.

[0845] 1.3 Схема введения доз

[0846] Животных произвольным образом делили на 3 группы, по 3 самца в каждой группе, вводили соединение **L015** в 3 разные моменты времени, все мыши получали однократное внутрижелудочное введение, и объем введения составлял 10 мл/кг, при этом конкретное группирование и введение были следующими.

Группа	Субъект	Номер (самка / самец)	Момент времени	Растворитель	Вводимая доза (мг/кг)	Концентрация лекарственного средства (мг/мл)	Вводимый объем (мл/кг)	Тестируемое вещество
1	L015	0/3	0,167 часа	20% солютол	10	1,00	10	L015
2	L015	0/3	1 час		10	1,00	10	
3	L015	0/3	10 часов		10	1,00	10	

[0847] Примечание: (1) номер сертификата животного: 110324200103036532, мышь CD-1, SPF (Beijing) Biotechnology Co., Ltd.; (2) трем группам крыс не давали пищу в течение ночи перед введением, без воды в качестве контроля; еду возвращали через 4 часа после введения; (3) результаты РК 1, 3, 10 мг/кг у мышей ранее были взяты в качестве эталона: L015, после того как мышам давали 10 мг/кг внутрижелудочным введением, фаза абсорбции составила 0,167 часа, и концентрация тестируемого вещества в плазме достигла пика через 1 ч; через приблизительно 10 часов она находилась в фазе элиминации.

[0848] 1.4 Сбор и получение образца

[0849] После введения каждую группу животных анестезировали внутрибрюшинной инъекцией 1% пентобарбитала натрия (объем введения составлял 0,06 мл/10 г) в соответствующие моменты времени за 5 минут до окончания введения, и собирали приблизительно 0,3 мл крови в пробирку EP с антикоагулянтом (содержащим 4 мкл EDTA-K2, 375 мг/мл), которую медленно переворачивали вверх дном 3 раза и хранили в боксе со льдом (не более 30 минут), центрифугировали при 4°C в течение 10 минут при $3500 \times g$, супернатанты переносили в меченные пробирки EP для биоаналитического теста. Если тест не может быть проведен в тот же день образец следует хранить при -80°C до проведения теста (необходимо следить за тем, чтобы не выполнять несколько процессов замораживания/оттаивания).

[0850] После взятия крови быстро вскрывали брюшную полость, перерезали брюшную аорту и вену крысы, и после высушивания крови брали сердце, печень, селезенку, легкое, почку и головной мозг крысы соответственно. После того, как взяли ткань, ее непосредственно промывали от остатков крови на поверхности физиологическим раствором, промокали насухо фильтровальной бумагой, соединительную ткань удаляли и взвешивали. Пробирку для гомогенизации помещали в баню с ледяной водой, гомогенат образца ткани тщательно гомогенизировали с помощью высокоскоростного гомогенизатора и отправляли для биоаналитического теста. Если тест не может быть проведен в тот же день образец следует хранить при -80°C до проведения теста (необходимо следить за тем, чтобы не выполнять несколько процессов оттаивания/замораживания).

[0851] 1.5 Способ анализа образца

[0852] 1.5.1 Экспериментальные приборы

[0853] Насос для высокоэффективной жидкостной хроматографии: Exion LC AD Pump, Sciex Company.

[0854] Автодозатор: автодозатор Exion LC AD, Sciex Company.

[0855] Колоночный термостат: колоночный термостат Exion LC AD, Sciex Company.

[0856] Масс-спектрометр: AB Sciex Qtrap 4500.

[0857] Высокоскоростная рефрижераторная центрифуга: Thermo Fisher, ST16R, GG1206085-093.

[0858] Электронные весы: Mettler Toledo, MS-105D, GG1206363.

[0859] Микроворонка: Shanghai Huxi Analytical Instrument Factory, WH-2, GG1206487.

[0860] 1.5.2 Экспериментальные материалы: плазма и ткань мышц.

[0861] 1.5.3 Исследуемое вещество: L015.

[0862] 1.5.4 Внутренний стандарт: лабеталол.

[0863] 1.5.5 Способы проведения анализа: способ LC-MS.

[0864] 1.5.6 Условия масс-спектрометрии

[0865] 1.5.6.1 Параметры масс-спектрометрии

[0866] Источник ионов: ионный электроспрей (ESI).

[0867] Режим ионизации: режим положительных ионов (положительный).

[0868] Режим контроля: контроль нескольких реакций (MRM).

[0869] Напряжение ионного спрея: 5500.

[0870] Температура турбоионного спрея: 550°C.

[0871] Газовая завеса: 35.

[0872] Газ CAD: среда.

[0873] Газ-распылитель, газ 1: 55,00.

[0874] Вспомогательный газ, газ 2: 55,00.

[0875] 1.5.6.2. Обнаружение ионных пар

Соединение	Молекулярный ион (масса/заряд)	Фрагментный ион (масса/заряд)	Время удержания (мс)	Напряжение декластеризации (DP) (В)	Энергия столкновения (CE) (эВ)
Лабеталол	329,2	294,3	15	80	27
L015	442,2	406,2	30	97	36

[0876] 1.5.7 Способ жидкой фазы

[0877] Хроматографическая колонка: Agilent poroshell 120 EC-C18 (4,6 × 50 мм, 2,7 мкм).

[0878] Подвижная фаза А: 0,1% водный раствор муравьиной кислоты.

[0879] Подвижная фаза В: 0,1% раствор муравьиной кислоты в метаноле.

[0880] Промывочный раствор для промывки порта:
метанол:вода:ацетонитрил:изопропанол = 1:1:1:1.

[0881] Температура колонки: 40°C.

[0882] Скорость потока: 0,8 мл/мин.

[0883] Температура подноса для образца: 15°C.

[0884] Объем введения: 10 мкл (L015).

[0885] Ход иглы: 49 мм.

[0886] Настройка промывочного насоса: промывать только устройство для ввода пробы.

[0887] Режим промывки: промывать перед ингаляцией.

[0888] Объем промывания: 500 мкл.

[0889] Время погружения при промывании: 2 секунды.

[0890] Градиент элюирования

Время (мин)	Модуль	Функция	Значение (%)
0,01	Насосы	Конц. насос В	35
0,20	Насосы	Конц. насос В	35
1,20	Насосы	Конц. насос В	98
2,40	Насосы	Конц. насос В	98
2,41	Насосы	Конц. насос В	35
3,00	Контроллер системы	Завершение	35

[0891] 1.5.8 Способ предварительной обработки

[0892] Способ предварительной обработки образца: отбирали 3 мкл рабочего раствора и добавляли 57 мкл холостого раствора матрицы в центрифужную пробирку на 1,5 мл, затем добавляли 240 мкл ацетонитрила, содержащего 200 нг/мл смешанного стандарта толбутамида и лабеталола с 0,1% муравьиной кислотой, для осаждения белка. Образец встряхивали и перемешивали в течение 1 минуты, затем центрифугировали при 4°C в центрифуге при 13000 об/мин в течение 15 минут. 100 мкл супернатанта отбирали в другой 96-луночный планшет с глубокими лунками, добавляли 100 мкл раствора метанол:вода (1:3, объем:объем), содержащего 0,1% FA, смесь смешивали со встряхиванием в течение 1 минуты и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 5 минут в центрифуге для 96-луночных планшетов и вводили непосредственно в образец.

[0893] 1.6 Анализ данных

[0894] Рассчитывали концентрацию соединения L015 в плазме крови и каждой ткани в каждый момент времени и анализировали данные.

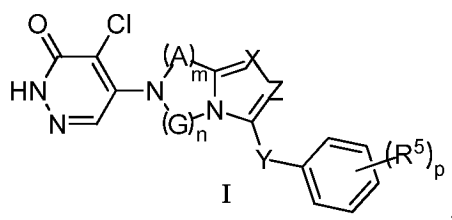
[0895] 1.7 Заключение по итогам эксперимента

[0896] 20% солютол применяли в качестве носителя, и после однократного внутрижелудочного введения самцам мышей CD-1 соединения L015 в дозе 10 мг/кг: через 0,167 часа после внутрижелудочного введения соединение L015 широко

распределялось в печени (3260 нг/г) и почках (1467 нг/г) (в 5,55 раза и 2,50 раза выше концентрации в плазме соответственно), соединение L015 в меньшей степени распределялось в головном мозге (706 нг/г, в 0,05 раза выше концентрации в плазме); через 1 час и 10 часов после введения соединения L015 по-прежнему в основном распределялось в печени и почках (4,53-5,05 раза и 2,51-1,50 раза выше концентрации в плазме соответственно), и концентрации соединения L015 в головном мозге составляли 161 нг/г и 25,9 нг/г (0,19-0,09 раза выше концентрации в плазме соответственно), что позволяет предположить, что L015 меньше распределяется в головном мозге при 10 мг/кг, и см. фиг. 1 для более подробной информации. Показано, что соединение по настоящему изобретению в основном распределяется в печени и целевом органе (почке), и высокое распределение соединения в целевом органе может уменьшить дозировку и снизить риск для безопасности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли:



где m равняется 1 или 2;

A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$ или $-(C=O)-$;

R^1 независимо представляет собой водород, галоген, R^{1-1} , " R^{1-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3} ", $-(C=O)NHR^{1-4}$, $-NH(C=O)R^{1-5}$, $-(C=O)OR^{1-6}$, $-S(=O)_2R^{1-7}$ или $-S(=O)R^{1-8}$;

R^{1-1} и R^{1-2} независимо представляют собой amino, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S" или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S"- C_1 - C_{40} алкил;

R^{1-3} , R^{1-4} , R^{1-5} , R^{1-6} , R^{1-7} и R^{1-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, оксо (=O), $-NHC(=O)R^{1-3-4}$, $-C(=O)OR^{1-3-5}$, R^{1-3-1} или " R^{1-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{1-3-3} ";

R^{1-3-1} и R^{1-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

R^{1-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), $-S(=O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси

или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R¹⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R¹⁻³⁻⁴⁻¹ или “R¹⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻⁴⁻³”;

R¹⁻³⁻⁴⁻¹ и R¹⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R¹⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R¹⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R¹⁻³⁻⁵⁻¹ или “R¹⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻⁵⁻³”;

R¹⁻³⁻⁵⁻¹ и R¹⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R¹⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R² независимо представляет собой водород, галоген, R²⁻¹, “R²⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³”, -(C=O)NHR²⁻⁴, -NH(C=O)R²⁻⁵, -(C=O)OR²⁻⁶, -S(=O)₂R²⁻⁷ или -S(=O)R²⁻⁸;

R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой амино, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или

3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R²⁻³, R²⁻⁴, R²⁻⁵, R²⁻⁶, R²⁻⁷ и R²⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R²⁻³⁻⁴, -C(=O)OR²⁻³⁻⁵, R²⁻³⁻¹ или “R²⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻³”;

R²⁻³⁻¹ и R²⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R²⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R²⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R²⁻³⁻⁴⁻¹ или “R²⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻⁴⁻³”;

R²⁻³⁻⁴⁻¹ и R²⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R²⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R²⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R²⁻³⁻⁵⁻¹ или “R²⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻⁵⁻³”;

R²⁻³⁻⁵⁻¹ и R²⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

$R^{2-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

n равняется 1 или 2;

G независимо представляет собой -(CR³R⁴)- или -(C=O)-;

R³ независимо представляет собой водород, галоген, R³⁻¹, “R³⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³”, -(C=O)NHR³⁻⁴, -NH(C=O)R³⁻⁵, -(C=O)OR³⁻⁶, -S(=O)₂R³⁻⁷ или -S(=O)R³⁻⁸;

R³⁻¹ и R³⁻² независимо представляют собой амино, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R³⁻³, R³⁻⁴, R³⁻⁵, R³⁻⁶, R³⁻⁷ и R³⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R³⁻³⁻⁴, -C(=O)OR³⁻³⁻⁵, R³⁻³⁻¹ или “R³⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻³”;

R³⁻³⁻¹ и R³⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R³⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R³⁻³⁻⁴⁻¹ или “R³⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻⁴⁻³”;

R³⁻³⁻⁴⁻¹ и R³⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1,

2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R³⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R³⁻³⁻⁵⁻¹ или “R³⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻⁵⁻³”;

R³⁻³⁻⁵⁻¹ и R³⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R⁴ независимо представляет собой водород, галоген, R⁴⁻¹, “R⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³”, -(C=O)NHR⁴⁻⁴, -NH(C=O)R⁴⁻⁵, -(C=O)OR⁴⁻⁶, -S(=O)₂R⁴⁻⁷ или -S(=O)R⁴⁻⁸;

R⁴⁻¹ и R⁴⁻² независимо представляют собой амино, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R⁴⁻³, R⁴⁻⁴, R⁴⁻⁵, R⁴⁻⁶, R⁴⁻⁷ и R⁴⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R⁴⁻³⁻⁴, -C(=O)OR⁴⁻³⁻⁵, R⁴⁻³⁻¹ или “R⁴⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R⁴⁻³⁻³”;

R⁴⁻³⁻¹ и R⁴⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси,

C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R^{4-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R^{4-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{4-3-4-1}$ или “ $R^{4-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{4-3-4-3}$ ”;

$R^{4-3-4-1}$ и $R^{4-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

$R^{4-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R^{4-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{4-3-5-1}$ или “ $R^{4-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{4-3-5-3}$ ”;

$R^{4-3-5-1}$ и $R^{4-3-5-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_3 - C_{20} циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C_6 - C_{20} арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

$R^{4-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, “ C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами”, C_1 - C_{40} алкокси или “ C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

X представляет собой N или CH;

если X представляет собой N, то Z представляет собой CR⁶; если X представляет собой

CH, то Z представляет собой N или CR⁷;

R⁶ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁶⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁶⁻¹; R⁶⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁶⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами", C₁-C₄₀алкокси или "C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами";

R⁷ представляет собой водород, галоген, amino, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁷⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁷⁻¹; R⁷⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁷⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами", C₁-C₄₀алкокси или "C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами";

Y представляет собой -O-, -S-, -NR⁸-, -CH₂-, -C(=O)- или -S(=O)-;

R⁸ представляет собой водород, C₁-C₄алкил, замещенный одним или более R⁸⁻², C₁-C₄алкокси или -C(=O)-NH-R⁸⁻¹; R⁸⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил; R⁸⁻² независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(=O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, "C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами", C₁-C₄₀алкокси или "C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами";

p равняется 1, 2 или 3;

R⁵ независимо представляет собой циано, галоген, -OH, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами; R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой H или C₁-C₄алкил.

2. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где m равняется 1 или 2;

A независимо представляет собой -(CR¹R²)- или -(C=O)-;

R¹ независимо представляет собой водород, галоген, R¹⁻¹, "R¹⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³", -(C=O)NHR¹⁻⁴, -NH(C=O)R¹⁻⁵, -(C=O)OR¹⁻⁶, -S(=O)₂R¹⁻⁷ или -S(=O)R¹⁻⁸;

R¹⁻¹ и R¹⁻² независимо представляют собой amino, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил,

C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R¹⁻³, R¹⁻⁴, R¹⁻⁵, R¹⁻⁶, R¹⁻⁷ и R¹⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R¹⁻³⁻⁴, -C(=O)OR¹⁻³⁻⁵, R¹⁻³⁻¹ или “R¹⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻³”;

R¹⁻³⁻¹ и R¹⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R¹⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R¹⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R¹⁻³⁻⁴⁻¹ или “R¹⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻⁴⁻³”;

R¹⁻³⁻⁴⁻¹ и R¹⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R¹⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R¹⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R¹⁻³⁻⁵⁻¹ или “R¹⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R¹⁻³⁻⁵⁻³”;

R¹⁻³⁻⁵⁻¹ и R¹⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3

гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R¹⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R² независимо представляет собой водород, галоген, R²⁻¹, “R²⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³”, -(C=O)NHR²⁻⁴, -NH(C=O)R²⁻⁵, -(C=O)OR²⁻⁶, -S(=O)₂R²⁻⁷ или -S(=O)R²⁻⁸;

R²⁻¹ и R²⁻² независимо представляют собой амина, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R²⁻³, R²⁻⁴, R²⁻⁵, R²⁻⁶, R²⁻⁷ и R²⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R²⁻³⁻⁴, -C(=O)OR²⁻³⁻⁵, R²⁻³⁻¹ или “R²⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻³”;

R²⁻³⁻¹ и R²⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R²⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R²⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R²⁻³⁻⁴⁻¹ или “R²⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻⁴⁻³”;

R²⁻³⁻⁴⁻¹ и R²⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1,

2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R²⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R²⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R²⁻³⁻⁵⁻¹ или “R²⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R²⁻³⁻⁵⁻³”;

R²⁻³⁻⁵⁻¹ и R²⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R²⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

n равняется 1 или 2;

G независимо представляет собой -(CR³R⁴)- или -(C=O)-;

R³ независимо представляет собой водород, галоген, R³⁻¹, “R³⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³”, -(C=O)NHR³⁻⁴, -NH(C=O)R³⁻⁵, -(C=O)OR³⁻⁶, -S(=O)₂R³⁻⁷ или -S(=O)R³⁻⁸;

R³⁻¹ и R³⁻² независимо представляют собой амина, C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил, C₆-C₂₀арил-C₁-C₄₀алкил, “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S” или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”-C₁-C₄₀алкил;

R³⁻³, R³⁻⁴, R³⁻⁵, R³⁻⁶, R³⁻⁷ и R³⁻⁸ независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂,

-COOH, -NO₂, -S(=O)₂CH₃, -C(=O)NHCH₂CH₃, оксо (=O), -NHC(=O)R³⁻³⁻⁴, -C(=O)OR³⁻³⁻⁵, R³⁻³⁻¹ или “R³⁻³⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻³”;

R³⁻³⁻¹ и R³⁻³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R³⁻³⁻⁴ независимо представляет собой водород, R³⁻³⁻⁴⁻¹ или “R³⁻³⁻⁴⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻⁴⁻³”;

R³⁻³⁻⁴⁻¹ и R³⁻³⁻⁴⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₁-C₄₀алкокси, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻⁴⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R³⁻³⁻⁵ независимо представляет собой водород, R³⁻³⁻⁵⁻¹ или “R³⁻³⁻⁵⁻², замещенный одним, двумя или более R³⁻³⁻⁵⁻³”;

R³⁻³⁻⁵⁻¹ и R³⁻³⁻⁵⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил, C₂-C₄₀алкенил, C₂-C₄₀алкинил, C₃-C₂₀циклоалкил, “3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”, C₆-C₂₀арил или “5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S”;

R³⁻³⁻⁵⁻³ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C₁-C₄₀алкил, “C₁-C₄₀алкил, замещенный одним или более галогенами”, C₁-C₄₀алкокси или “C₁-C₄₀алкокси, замещенный одним или более галогенами”;

R^{4-1} независимо представляет собой водород, галоген, R^{4-1} , " R^{4-2} , замещенный одним, двумя или более R^{4-3} ", $-(C=O)NHR^{4-4}$, $-NH(C=O)R^{4-5}$, $-(C=O)OR^{4-6}$, $-S(=O)_2R^{4-7}$ или $-S(=O)R^{4-8}$;

R^{4-1} и R^{4-2} независимо представляют собой амина, C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил, C_6 - C_{20} арил- C_1 - C_{40} алкил, "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S" или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S"- C_1 - C_{40} алкил;

R^{4-3} , R^{4-4} , R^{4-5} , R^{4-6} , R^{4-7} и R^{4-8} независимо представляют собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, -COOH, -NO₂, $-S(=O)_2CH_3$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, оксо (=O), $-NHC(=O)R^{4-3-4}$, $-C(=O)OR^{4-3-5}$, R^{4-3-1} или " R^{4-3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{4-3-3} ";

R^{4-3-1} и R^{4-3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

R^{4-3-3} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), $-S(O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

R^{4-3-4} независимо представляет собой водород, $R^{4-3-4-1}$ или " $R^{4-3-4-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{4-3-4-3}$ ";

$R^{4-3-4-1}$ и $R^{4-3-4-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_1 - C_{40} алкокси, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

$R^{4-3-4-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), $-S(O)_2CH_3$, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

R^{4-3-5} независимо представляет собой водород, $R^{4-3-5-1}$ или " $R^{4-3-5-2}$, замещенный одним, двумя или более $R^{4-3-5-3}$ ";

$R^{4-3-5-1}$ и $R^{4-3-5-2}$ независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил, C_2 - C_{40} алкенил, C_2 - C_{40} алкинил, C_3 - C_{20} циклоалкил, "3-20-членный гетероциклоалкил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S", C_6 - C_{20} арил или "5-20-членный гетероарил с 1, 2 или 3 гетероатомами, выбранными из одного или более из N, O и S";

$R^{4-3-5-3}$ независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

X представляет собой N или CH;

если X представляет собой N, то Z представляет собой CR^6 ; если X представляет собой CH, то Z представляет собой N или CR^7 ;

R^6 представляет собой водород, галоген, amino, C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более R^{6-2} , C_1 - C_4 алкокси или -C(=O)-NH- R^{6-1} ; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил; R^{6-2} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

R^7 представляет собой водород, галоген, amino, C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более R^{7-2} , C_1 - C_4 алкокси или -C(=O)-NH- R^{7-1} ; R^{7-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил; R^{7-2} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

Y представляет собой -O-, -S-, -NR⁸- или -CH₂-;

R^8 представляет собой водород, C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более R^{8-2} , C_1 - C_4 алкокси или -C(=O)-NH- R^{8-1} ; R^{8-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил; R^{8-2} независимо представляет собой -CN, галоген, -OH, -NH₂, оксо (=O), -S(O)₂CH₃, C_1 - C_{40} алкил, " C_1 - C_{40} алкил, замещенный одним или более галогенами", C_1 - C_{40} алкокси или " C_1 - C_{40} алкокси, замещенный одним или более галогенами";

p равняется 1, 2 или 3;

R⁵ независимо представляет собой циано, галоген, C₁-C₄алкил или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами.

3. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где m равняется 1;

и/или A представляет собой -(CR¹R²)-;

и/или R¹ независимо представляет собой водород или R¹⁻¹; R¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₄₀алкил;

и/или R² представляет собой водород;

и/или n равняется 2;

и/или G независимо представляет собой -(CR³R⁴)-;

и/или R³ независимо представляет собой водород, R³⁻¹ или "R³⁻²", замещенный одним, двумя или более R³⁻³"; R³⁻¹ и R³⁻² независимо представляют собой C₁-C₄₀алкил; R³⁻³ представляет собой -OH;

и/или R⁴ представляет собой водород;

и/или X представляет собой N, и Z представляет собой CR⁶; R⁶ представляет собой водород, галоген или -C(=O)-NH-R⁶⁻¹; R⁶⁻¹ представляет собой C₁-C₄алкил;

и/или Y представляет собой -NR⁸-, -CH₂-, -C(=O)- или -S(=O)-; R⁸ представляет собой водород;

и/или p равняется 1 или 2;

и/или R⁵ независимо представляет собой циано, галоген, C₁-C₄алкокси, -NR⁹R¹⁰, C₃-C₆циклоалкил или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами; R⁹ и R¹⁰ независимо представляют собой H, метил или этил.

4. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 3, его таутомер

или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород;

и/или R^3 представляет собой водород;

и/или X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ; R^6 представляет собой водород;

и/или Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$;

и/или R^5 независимо представляет собой циано, галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами.

5. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил;

и/или R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой -OH;

и/или X представляет собой CH, и Z представляет собой N;

и/или Y представляет собой -O-, -S-, $-NR^8$ -, $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

и/или R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -OH, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил, предпочтительно R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -OH, метокси, этокси, $-N(CH_3)_2$, циклопропил, метил, дифторметил или трифторметил.

6. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 1, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где гетероциклическое соединение представляет собой соединение, описанное в любой из следующих схем:

схема 1:

m равняется 1 или 2;

A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой -OH;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

Y представляет собой $-NR^8$ - или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами;

схема 2:

m равняется 1 или 2;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

Y представляет собой $-NR^8$ - или $-CH_2-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами;

схема 3:

m равняется 1;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой галоген или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами;

схема 4:

m равняется 1 или 2;

A представляет собой $-(\text{CR}^1\text{R}^2)-$;

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(\text{CR}^3\text{R}^4)-$;

R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} ", замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой $-\text{OH}$;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{R}^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

Y представляет собой $-\text{NR}^8-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{S}(=\text{O})-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой циано, галоген, $-\text{OH}$, C_1 - C_4 алкокси, $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10}

независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил;

схема 5:

m равняется 1 или 2;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой -OH;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой метил или этил;

Y представляет собой $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -OH, метокси, этокси, $-NR^9R^{10}$, циклопропил или метил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой метил или этил;

схема 6:

m равняется 1;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород;

Y представляет собой $-CH_2-$, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой галоген, циано, $-OH$ или C_1-C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами;

схема 7:

m равняется 1;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N , и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород;

Y представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{S}(=\text{O})-$;

p равняется 1 или 2;

R⁵ независимо представляет собой галоген, циано, -ОН или C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами; если p равняется 1, то R⁵ представляет собой C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами; если p равняется 2, то C₁-C₄алкил, замещенный одним или более галогенами, представляет собой C₁-C₄алкил, замещенный 3 галогенами;

схема 8:

структура гетероциклического соединения, представленного формулой **I**, представлена формулой **II** или формулой **III**:

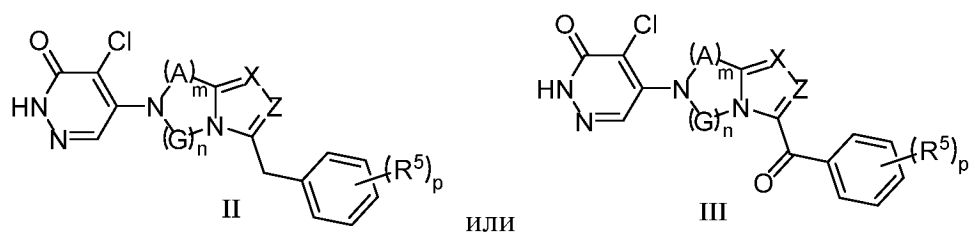


схема 9:

структура гетероциклического соединения, представленного формулой **I**, представлена формулой **IV** или формулой **V**:

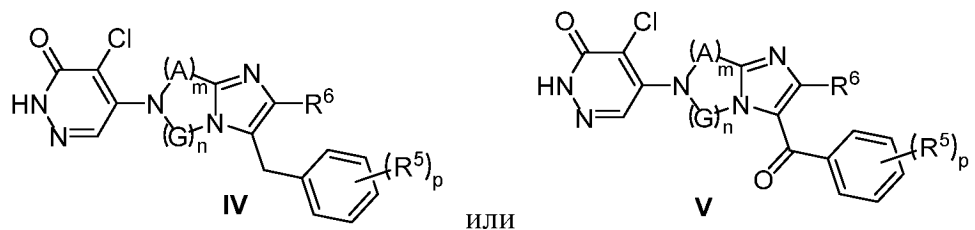


схема 10:

структура гетероциклического соединения, представленного формулой **I**, представлена

формулой VI или формулой VII:

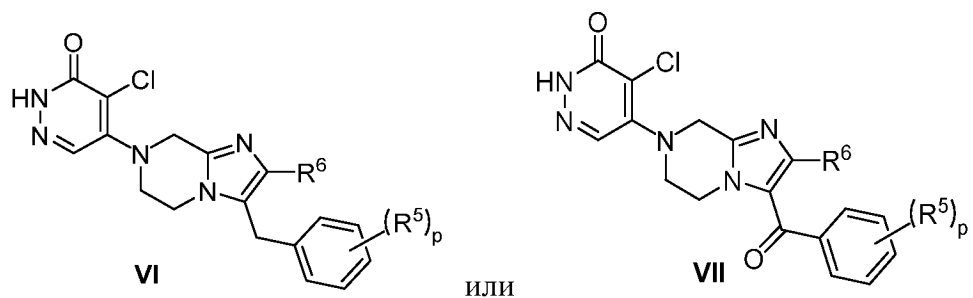


схема 11:

m равняется 1 или 2;

A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} , замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой C_1 - C_{40} алкил; R^{3-3} представляет собой -OH;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, Z представляет собой CR^6 ; или X представляет собой CH, и Z представляет собой N;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

Y представляет собой -O-, -S-, $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -OH, C_1 - C_4 алкил, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^9R^{10}$, C_3 - C_6 циклоалкил или C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами; R^9 и R^{10} независимо представляют собой C_1 - C_4 алкил;

схема 12:

m равняется 1 или 2;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 независимо представляет собой водород или R^{1-1} ; R^{1-1} независимо представляет собой метил или этил;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 независимо представляет собой водород, R^{3-1} или " R^{3-2} ", замещенный одним, двумя или более R^{3-3} "; R^{3-1} и R^{3-2} независимо представляют собой метил или этил; R^{3-3} представляет собой -OH;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ; или X представляет собой CH, и Z представляет собой N;

R^6 представляет собой водород, галоген или $-C(=O)-NH-R^{6-1}$; R^{6-1} представляет собой метил или этил;

Y представляет собой -O-, -S-, $-NR^8$ -, $-CH_2$ -, $-C(=O)-$ или $-S(=O)-$; R^8 представляет собой водород;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой циано, галоген, -OH, метокси, этокси, $-NR^9R^{10}$, циклопропил, метил, дифторметил или трифторметил; R^9 и R^{10} независимо представляют собой метил или этил;

схема 13:

m равняется 1;

A представляет собой $-(CR^1R^2)-$;

R^1 представляет собой водород;

R^2 представляет собой водород;

n равняется 2;

G представляет собой $-(CR^3R^4)-$;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой водород;

X представляет собой N, и Z представляет собой CR^6 ;

R^6 представляет собой водород;

Y представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$;

p равняется 1 или 2;

R^5 независимо представляет собой галоген, циано или метил, замещенный одним или более галогенами;

если p равняется 2, то R^5 находится в орто- и пара-положениях Y, и метил, замещенный одним или более галогенами, представляет собой метил, замещенный 3 галогенами;

если Y представляет собой $-CH_2-$, и p равняется 1, то R^5 представляет собой метил, замещенный одним или более галогенами.

7. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по любому из пп. 1-6, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где если A независимо представляет собой $-(CR^1R^2)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^1 и R^2 , представляют собой атомы углерода в *R*-конфигурации и/или атомы углерода в *S*-конфигурации;

и/или если R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил;

и/или если G независимо представляет собой $-(CR^3R^4)-$, то атомы углерода, присоединенные к R^3 и R^4 , представляет собой атомы углерода в R -конфигурации и/или атомы углерода в S -конфигурации;

и/или если R^{3-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил;

и/или если R^{3-2} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил;

и/или если R^6 представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор или бром;

и/или если R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил, то C_1 - C_4 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил;

и/или R^5 независимо находится в орто-, мета- или пара-положении Y ;

и/или если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор, хлор или бром;

и/или если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то количество атомов галогена составляет 2 или 3;

и/или если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то галоген представляет собой фтор, хлор или бром;

и/или если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный одним или более галогенами, то C_1 - C_4 алкил представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил или *трет*-бутил.

8. Гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по п. 7, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где если R^{1-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил представляет собой метил или этил;

и/или если R^{3-1} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил

представляет собой метил или этил;

и/или если R^{3-2} независимо представляет собой C_1 - C_{40} алкил, то C_1 - C_{40} алкил представляет собой метил или этил;

и/или если R^6 представляет собой галоген, то галоген представляет собой бром;

и/или если R^{6-1} представляет собой C_1 - C_4 алкил, то C_1 - C_4 алкил представляет собой метил;

и/или если p равняется 1, то R^5 находится в орто-положении Y ;

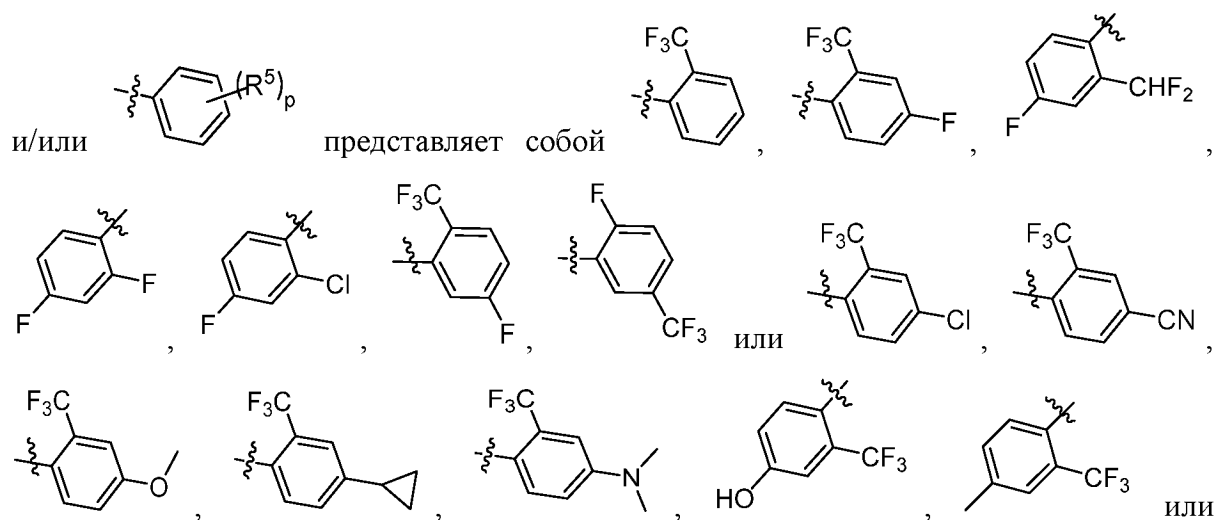
и/или если p равняется 2, то R^5 находится в орто- или пара-положении Y ;

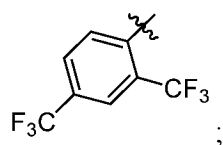
и/или если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор или хлор;

и/или если R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 алкил, замещенный несколькими атомами галогена, то C_1 - C_4 алкил, замещенный несколькими атомами галогена, представляет собой дифторметил или трифторметил.

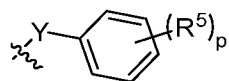
9. Гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по п. 8, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где

если p равняется 2, то R^5 независимо находится в орто- или пара-положении Y или находится в орто- или мета-положении Y ;

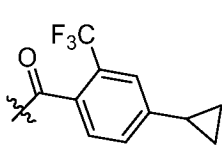
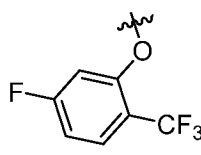
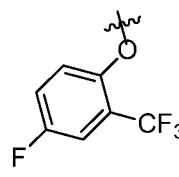
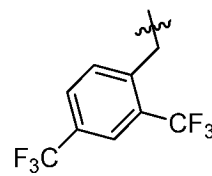
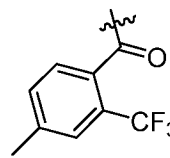
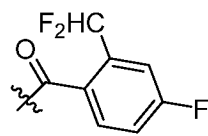
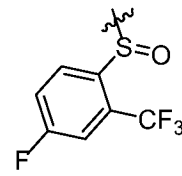
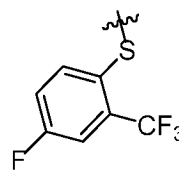
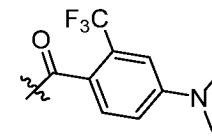
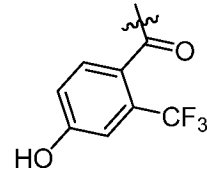
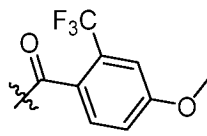
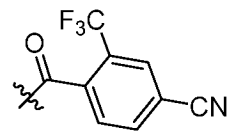
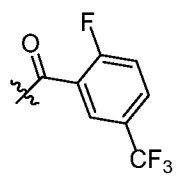
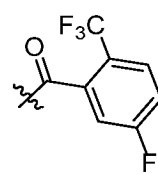
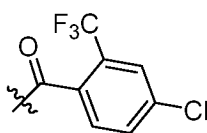
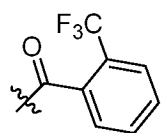
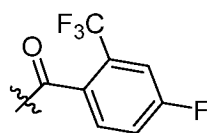
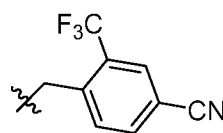
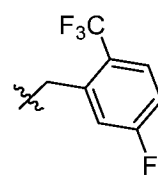
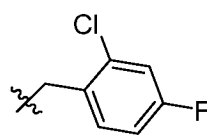
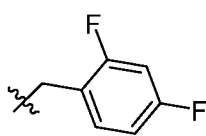
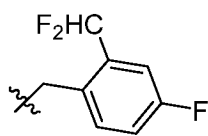
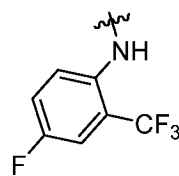
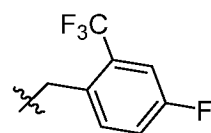
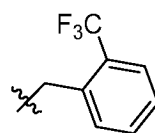




и/или

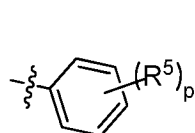


представляет собой

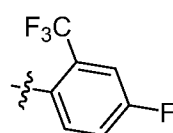
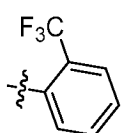


ИЛИ

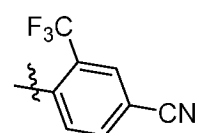
10. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 9, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где



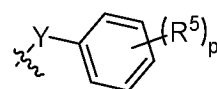
представляет собой



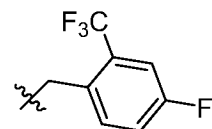
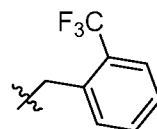
ИЛИ

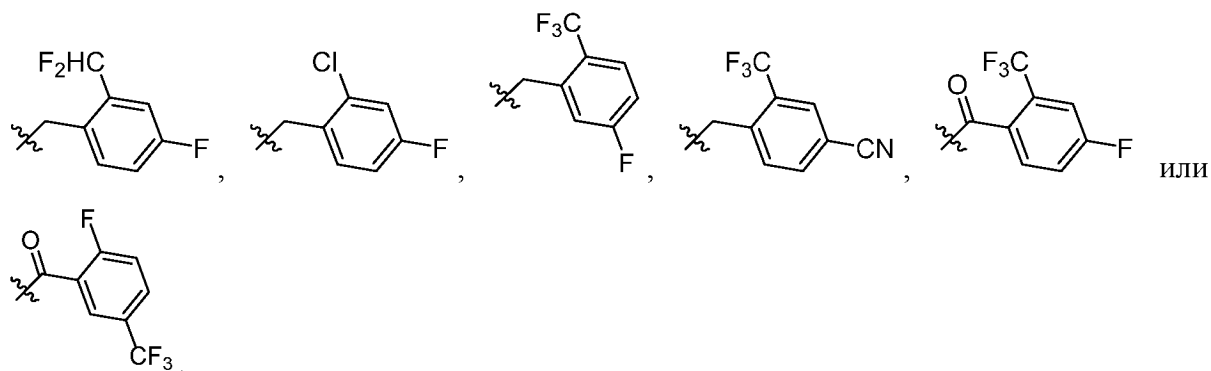


и/или



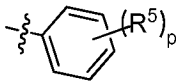
представляет собой

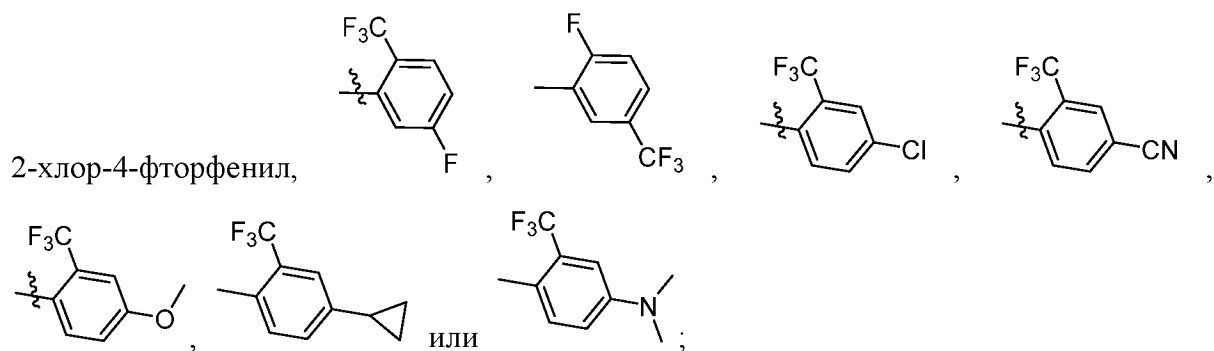


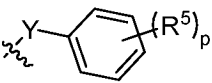
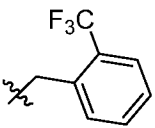
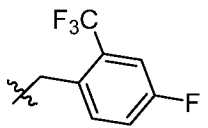


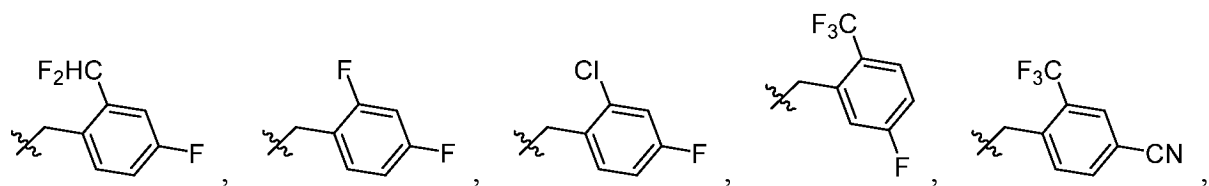
11. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 8, его таутомер или его фармацевтически приемлемая соль, где если R^3 независимо представляет собой R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} , то R^{3-2} , замещенный одним R^{3-3} , представляет собой гидроксиметил;

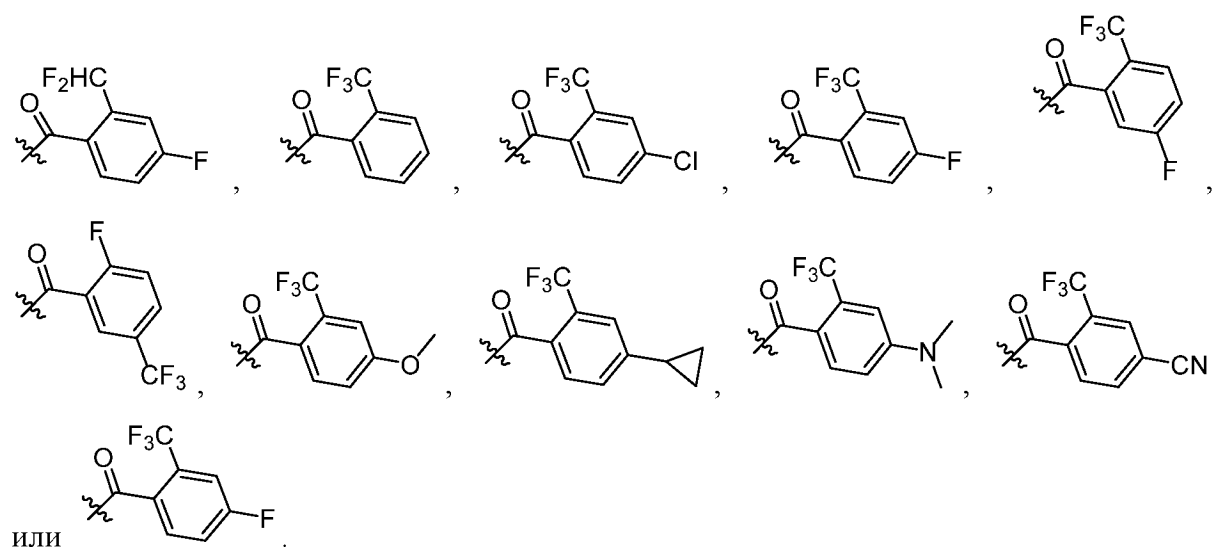
и/или если R^5 независимо представляет собой галоген, то галоген представляет собой фтор или хлор;

и/или  представляет собой 2-трифторметилфенил, 2-трифторметил-4-фторфенил, 2-дифторметил-4-фторфенил, 2,4-дифторфенил или



и/или  представляет собой  ,  ,





12. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 11, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически

приемлемой соли, где представляет собой 2-трифторметилфенил, 2-трифторметил-4-фторфенил, 2-дифторметил-4-фторфенил, 2,4-дифторфенил,

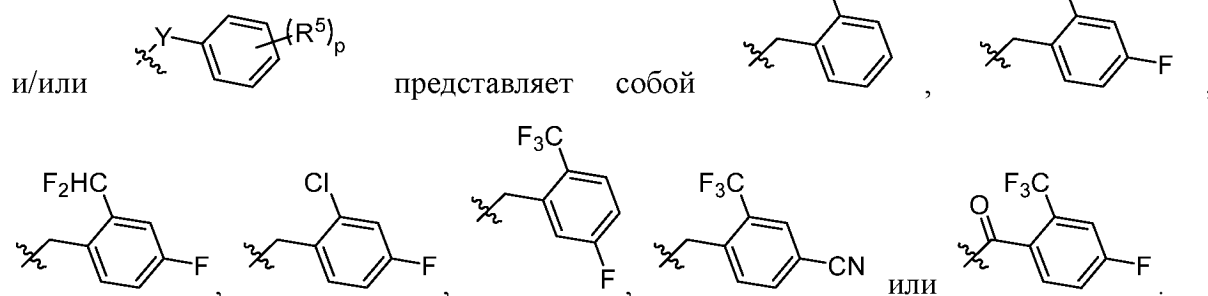
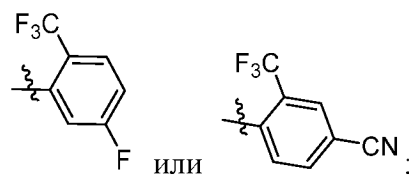
2-хлор-4-фторфенил, или ;

и/или представляет собой , , , , , или .

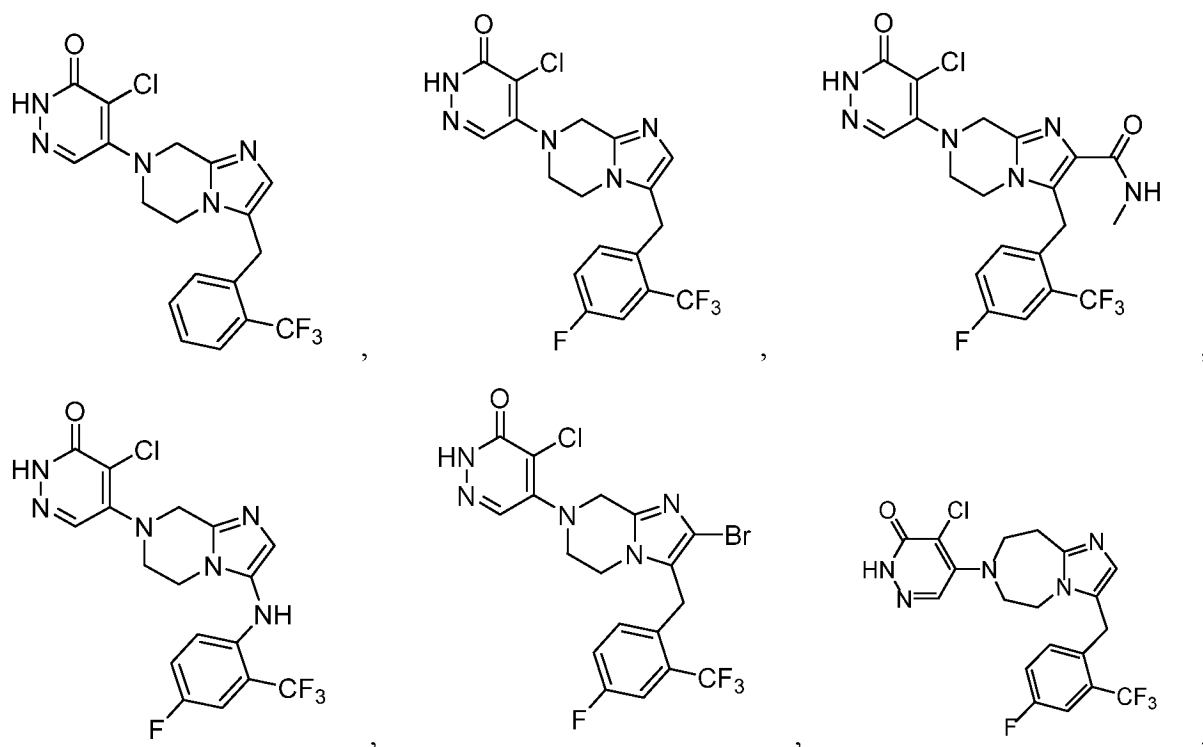
13. Гетероциклическое соединение, представленное формулой I, по п. 12, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически

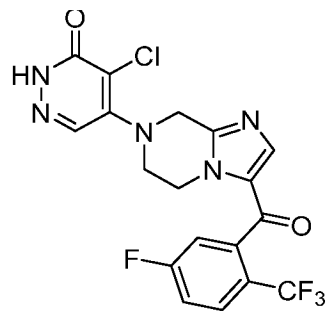
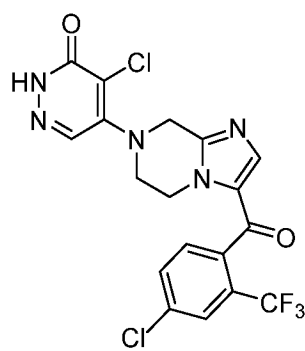
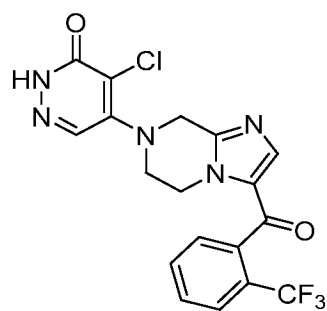
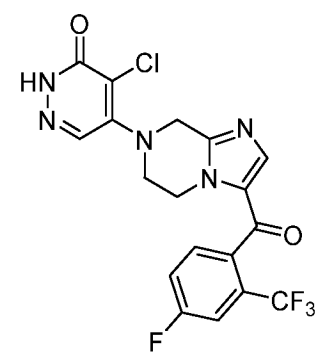
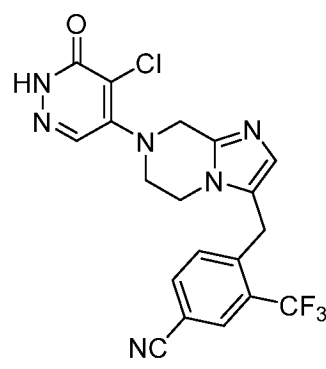
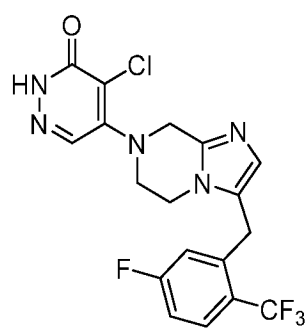
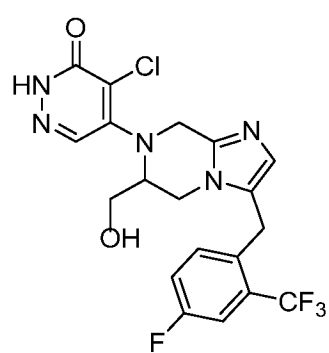
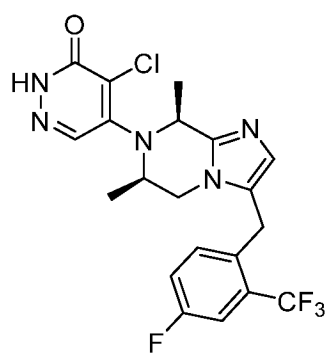
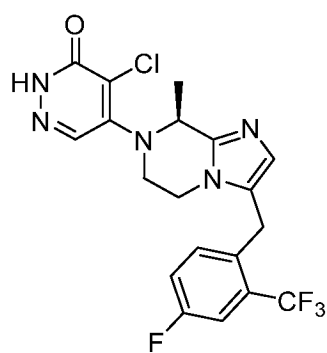
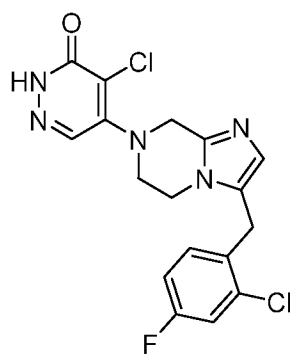
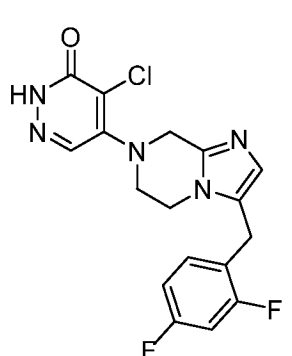
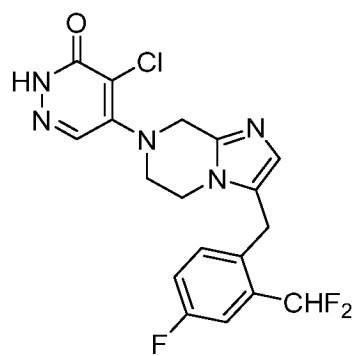
приемлемой соли, где представляет собой 2-трифторметилфенил,

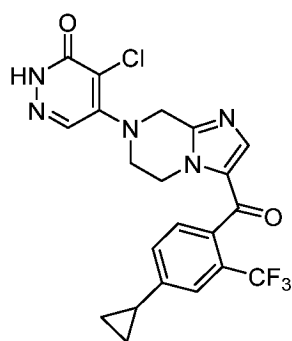
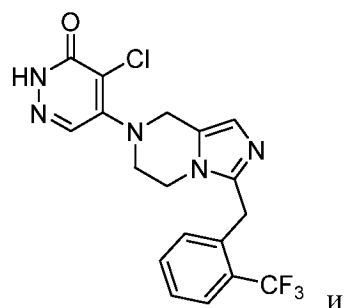
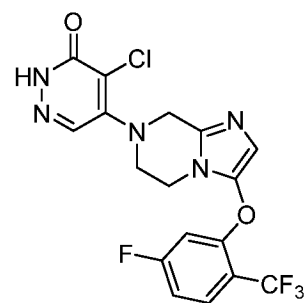
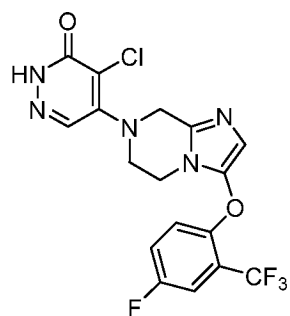
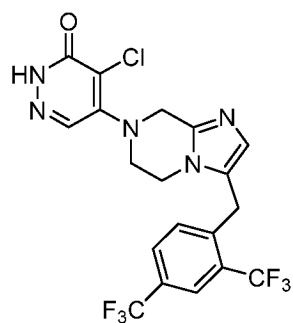
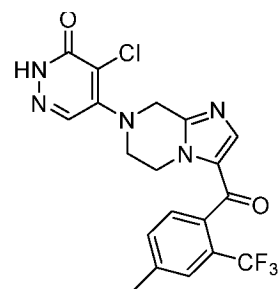
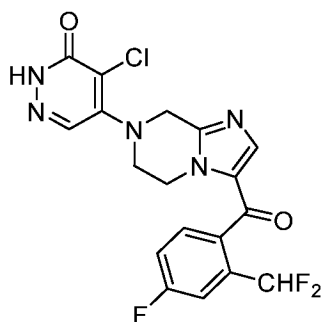
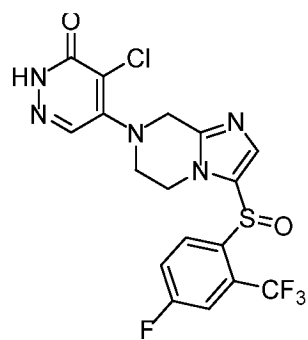
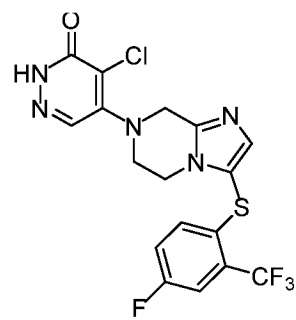
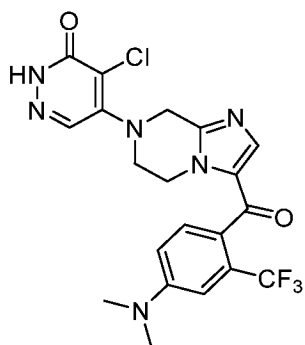
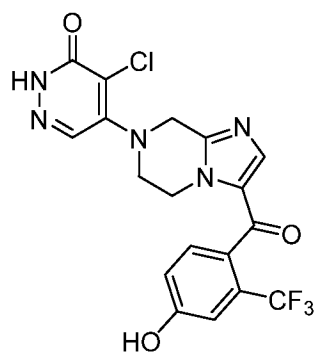
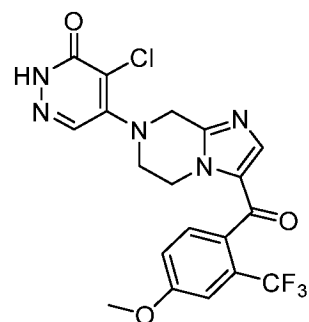
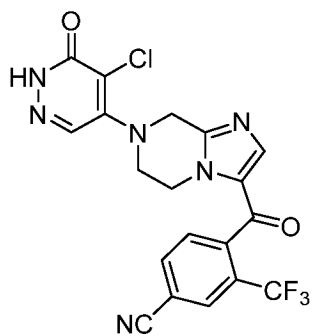
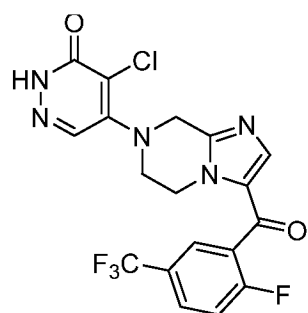
2-трифторметил-4-фторфенил, 2-хлор-4-фторфенил,



14. Гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по п. 1, его таутомер, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, где гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, представляет собой любое из следующих соединений:







15. Фармацевтическая композиция, содержащая вещество **Y** и фармацевтические вспомогательные вещества, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-14, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

16. Применение вещества **Y** в изготовлении ингибитора TRPC5, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-14, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

17. Применение вещества **Y** в изготовлении лекарственного препарата, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-14, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения заболевания, опосредованного TRPC5.

18. Применение по п. 17, где заболевание, опосредованное TRPC5, представляет собой психиатрическое состояние, неврологическое состояние, нейродегенеративное состояние или нефропатию;

при этом психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревожностью и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельдта-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу,

болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение;

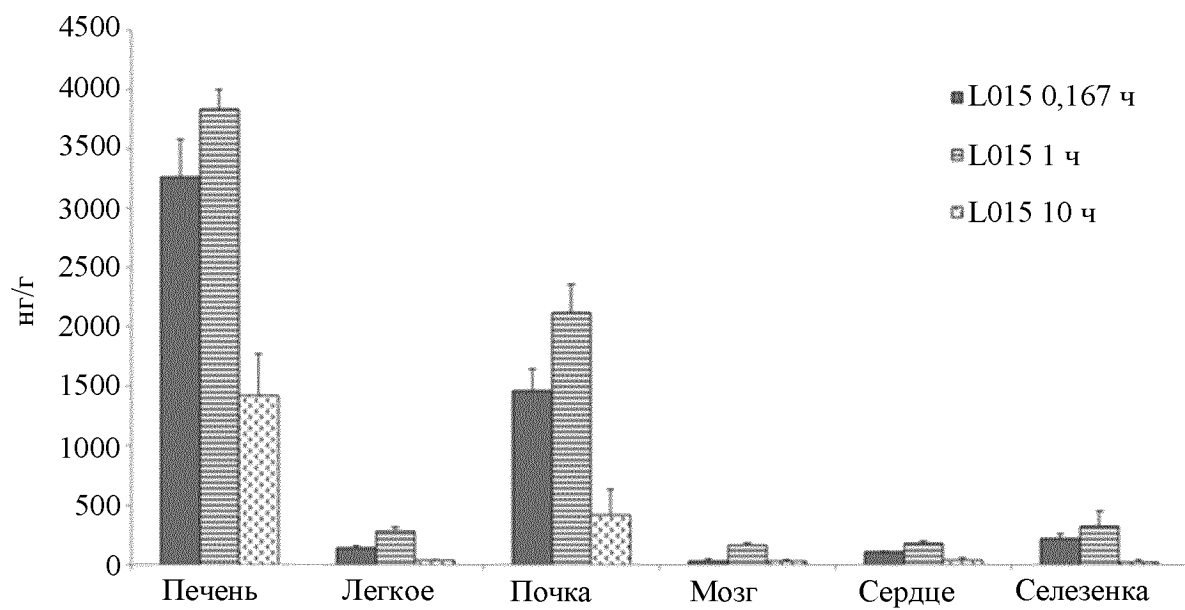
нефропатия может представлять собой фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефропатию минимальных изменений или диабетическую нефропатию.

19. Применение вещества **Y** в изготовлении лекарственного препарата, при этом вещество **Y** представляет собой гетероциклическое соединение, представленное формулой **I**, по любому из пп. 1-14, его таутомер, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли, лекарственный препарат представляет собой лекарственный препарат для лечения и/или предупреждения психиатрического состояния, неврологического состояния, нейродегенеративного состояния или нефропатии.

20. Применение по п. 19, при этом психиатрическое состояние, неврологическое состояние или нейродегенеративное состояние могут быть выбраны из заболеваний, ассоциированных с нарушением регуляции эмоциональной обработки (например, пограничного расстройства личности или депрессии, такой как большая депрессия, большое депрессивное расстройство, психиатрическая депрессия, дистимия и послеродовая депрессия, и биполярного расстройства), расстройств, ассоциированных с тревогой и страхом (например, посттравматического стрессового расстройства, панического расстройства, агорафобии, социофобии, генерализованного тревожного расстройства, панического расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства и тревоги разлуки), расстройств памяти (например, болезни Альцгеймера, амнезии, афазии, повреждения головного мозга, опухоли головного мозга, синдрома хронической усталости, болезни Крейтцфельда-Якоба, диссоциативной амнезии, амнезии, представляющей собой фугу, болезни Хантингтона, нарушения способности к обучению, нарушения сна, диссоциативного расстройства личности, боли, посттравматического стрессового

расстройства, шизофрении, спортивной травмы, инсульта и синдрома Вернике-Корсакова), расстройств, ассоциированных с нарушением контроля над импульсами и зависимостью, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, амиотрофического латерального склероза, эпилепсии и других заболеваний головного мозга, обусловленных травмой или другими повреждениями, включая старение;

и/или нефропатия представляет собой фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефропатию минимальных изменений или диабетическую нефропатию.



Фиг. 1