

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391413 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.10(22) Дата подачи заявки
2021.11.19

(51) Int. Cl. C07D 251/40 (2006.01)
C07D 407/02 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ТРИАЗИНДИОНОВ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

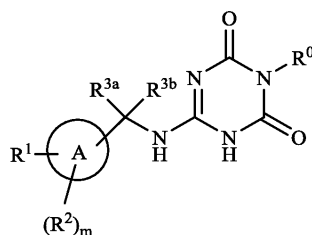
(31) 202011310827.4; 202110021509.4;
202110244090.9; 202110464375.3
(32) 2020.11.20; 2021.01.08; 2021.03.05;
2021.04.28
(33) CN
(86) PCT/CN2021/131642
(87) WO 2022/105852 2022.05.27

(71) Заявитель:
ЦЗЯНСУ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ КО.,
ЛТД.; ШАНХАЙ ХЭНЖУЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)

(72) Изобретатель:
Чжан Сяоминь, Ху Вэйминь, Фэй
Хунбо, Хэ Фэн, Тао Вэйкан (CN)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Предложены производное триазиндионов, способ его получения и его применение в медицине. В частности, предложены производное триазиндионов, представленное общей формулой (I), способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая данное производное, и его применение в качестве терапевтического агента, в частности применение для получения ингибитора миозина и применение для получения лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или болезни сердца со связанными с HCM патофизиологическими характеристиками.



A1

202391413

202391413

A1

ПРОИЗВОДНОЕ ТРИАЗИНДИОНОВ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

5 Настоящее изобретение касается области фармацевтики и относится к производному триазиндионов, способу его получения и его фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к производному триазиндионов общей формулы (I), способу его получения и фармацевтической композиции, содержащей данное производное, а также к его применению для
10 получения ингибитора миозина и для получения лекарственного средства для лечения гипертрофической кардиомиопатии (HCM) или болезни сердца со связанными с HCM патофизиологическими характеристиками.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Гипертрофическая кардиомиопатия (HCM) является кардиомиопатией с аутосомно-доминантным типом наследования, ассоциированной с генетическими мутациями. Частота ее встречаемости по всему миру составляет примерно 0,2%. Она считается самой существенной причиной внезапной смерти молодых людей в возрасте до 35 лет (C. Vaughan Tuohy, et al., European Journal of Heart Failure, 22,
20 2020, 228-240). Клинически она характеризуется асимметричной гипертрофией стенки левого желудочка, типичным утолщением межжелудочковой перегородки, уменьшением размера полости желудочка, затруднением кровенаполнения левого желудочка и снижением диастолического растяжения желудочков. Это заболевание классифицируют на гипертрофическую кардиомиопатию в
25 обструктивной и необструктивной форме в зависимости от наличия или отсутствия обструкции выносящего тракта левого желудочка. В клинической практике для уменьшения сердечного сокращения и ослабления симптомов при лечении гипертрофической кардиомиопатии обычно используют β -блокаторы и блокаторы кальциевых каналов. Однако все эти методы лечения скорее
30 направлены на симптомы, а не на первопричину. Когда HCM прогрессирует, пациенту требуется операция по пересадке сердца (Radhakrishnan Ramaraj, Cardiology in Review, 16(4), 2008, 172-180). Поэтому крайне необходимо найти лечение, направленное на первопричину HCM.

Согласно исследованиям обнаружено, что причиной 70% случаев HCM
35 являются мутации в генах саркомерных белков. У 5-7% пациентов обнаружены мутации во многих сайтах. Идентифицировано более 70 патогенных мутаций, но большинство из них являются семейно-специфичными, и идентифицировано

лишь несколько “горячих точек”, например, мутации R403Q и R453C в тяжелой бета-цепи миозина (MYH7) (Norbert Frey, et al., Nature Reviews Cardiology, 9, 2011, 91-100; M. Sabater-Molina, et al., Clinical Genetics, 93, 2018, 3-14). В исследовании вероятности патогенного механизма генетической мутации выявлено, что

5 примерно 30% пациентов имеют мутации в гене MYH7. Мутации в MYH7 являются причиной раннего начала заболевания и гипертрофии миокарда в более тяжелой степени по сравнению с генами других саркомерных белков. Миозин входит в состав толстых нитей миофибрилл и играет важную роль в

10 движении мышц. Молекула имеет форму ростка фасоли и состоит из двух тяжелых цепей и нескольких легких цепей. Головки миозина связываются с актином с образованием поперечных мостиков, которые значительно повышают аденозинтрифосфат(АТФ)азную активность миозина. Миозин катализирует гидролиз АТФ, и вырабатываемая энергия вызывает скольжение поперечных

15 мостиков и, таким образом, сокращение мышц. Научные данные показывают, что ген MYH7 обуславливает увеличение АТФазной активности миозина, уменьшение доли суперрелаксированного состояния (SRX) миозина и образование большего количества поперечных мостиков между миозином и актином и, таким образом, аномальную систолическую функцию (Eric M. Green, et al., Science, 351(6273), 2016, 617-621; Ruth F. Sommese, et al., Proceedings of the National Academy

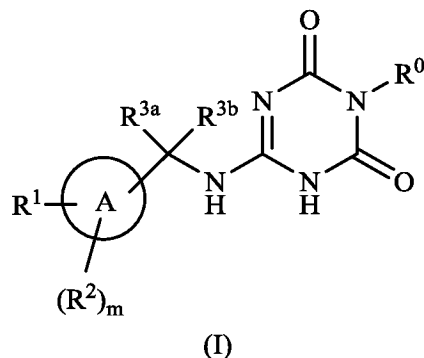
20 Sciences, 110(31), 2013, 12607-12612). Таким образом, миозин представляет собой важную мишень для лечения гипертрофической кардиомиопатии.

Раскрытые патентные заявки, относящиеся к ингибиторам миозина, включают WO2014205223A1, WO2014205234A1, WO2019028360A1, WO2020092208A1, CN110698415A и так далее.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения заключается в разработке соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:

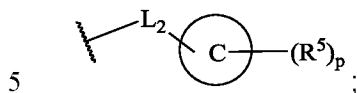


30 где:

кольцо А выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила,

арила и гетероарила;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $C(O)R^6$, $C(O)OR^7$, $S(O)_tR^8$, $S(O)_tNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} и



радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $C(O)R^6$, $C(O)OR^7$, $S(O)_tR^8$, $S(O)_tNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$ и NR^9R^{10} ;

альтернативно, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом А с образованием циклоалкила или гетероциклила, при этом циклоалкил или гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксид;

L_2 выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, $(CH_2)_r$, $C(O)$, NR^a , атома кислорода и атома серы;

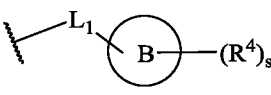
R^a выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксид;

R^{3b} представляет собой атом водорода;

35 R^0 представляет собой алкил или , при этом алкил

возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксигрупп;

L_1 представляет собой ковалентную связь или $(CH_2)_r$;

кольцо В выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

радикалы R^4 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, оксо, циано, нитро, гидроксигрупп, гидроксиполкила, $C(O)R^6$, $C(O)OR^7$, $S(O)_tR^8$, $S(O)_tNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -циклоалкила, гетероциклила, $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, арила, $-(CH_2)_r$ -арила, гетероарила и $-(CH_2)_r$ -гетероарила;

радикалы R^6 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил каждый возможно независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксигрупп и гидроксиполкила;

радикалы R^7 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиполкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

радикалы R^8 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиполкила, гидроксигрупп, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 и R^{10} в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиполкила, циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -циклоалкила, гетероциклила, $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, арила, $-(CH_2)_r$ -арила, гетероарила и $-(CH_2)_r$ -гетероарила; альтернативно, R^9 и R^{10} , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, и этот гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксигрупп, гидроксиполкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

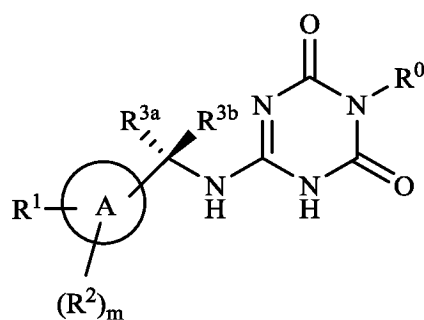
r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

t равно 0, 1 или 2.

- 5 В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



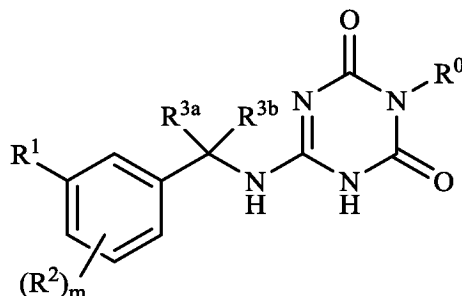
(I-1)

где:

- 10 кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I).

- В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; предпочтительно, кольцо A представляет собой фенил.

- В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:

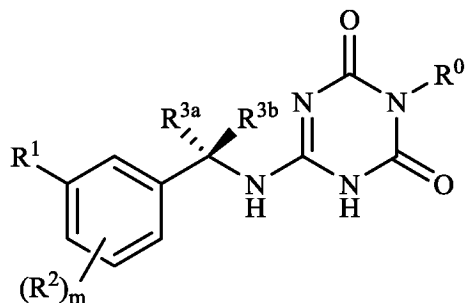


(II)

где:

- R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль представляют собой соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемую соль:

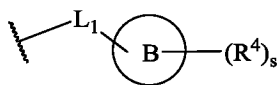


(II-1)

где:

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^0



представляет собой C_{1-6} алкил или , при этом указанный C_{1-6}

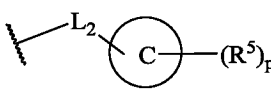
алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкокси, циано, amino и гидрокси; L_1 представляет собой ковалентную связь или $(CH_2)_r$; кольцо B выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^4 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси, оксо, циано, гидрокси и C_{1-6} гидроксиалкила; r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; s равно 0, 1 или 2.

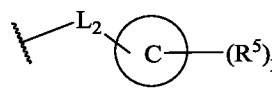
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероцикла; предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла; более предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из изопропила, тетрагидропиридила и циклогексила; еще более предпочтительно, R^0 представляет собой изопропил или

тетрагидропиранил; наиболее предпочтительно, R^0 представляет собой тетрагидропиранил.

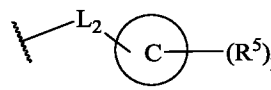
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 представляет собой C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^0 представляет собой изопропил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и

; предпочтительно, R^1 выбран из группы,

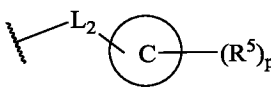
состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и , где кольцо C, L_2 , R^5 и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

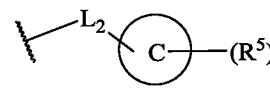
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и

; L_2 представляет собой ковалентную связь

или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и

; предпочтительно, R^1 выбран из группы,

состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и ; L_2

представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома

5 водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран

10 из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6}

C_{1-6} галогеналкокси и ; предпочтительно, R^1 выбран из группы,

состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила;

15 радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1

20 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси или

; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран

25 из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемая соль, где радикалы

30 R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси; предпочтительно, радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена;

более предпочтительно, радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой галоген; наиболее предпочтительно, радикалы R^2 представляют собой атомы фтора.

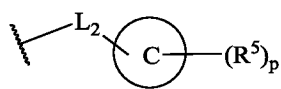
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 5 соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом А с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом А с образованием 3-6-членного
 10 циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила; более предпочтительно, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 15 соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом А с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^1 и и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием цикlopентила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 20 соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-6-членного циклоалкила
 25 или 3-6-членного гетероциклила; более предпочтительно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 30 соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием цикlopентила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
 35 соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и



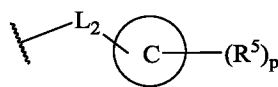
; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них
 5 независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -галогеналкокси и C_{1-6} -гидроксиалкила; p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -галогеналкокси; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 или
 10 два соседних R^2 конденсируются с кольцом A с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его
 15 фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из



C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкокси и ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый
 20 из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -галогеналкокси и C_{1-6} -гидроксиалкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкокси,
 25 C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -галогеналкокси; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом A с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его
 30 фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из



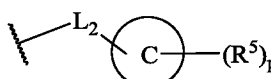
C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкокси и ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из

группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила.

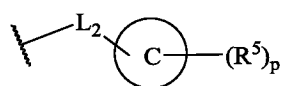
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

C_{1-6} галогеналкокси или ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

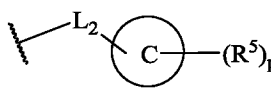
C_{1-6} галогеналкокси или ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием цикlopентила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и

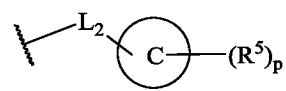
; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила,

- 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -галогеналкокси и C_{1-6} -гидроксиалкила;
- 5 р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{2-6} -алкенила, C_{2-6} -алкинила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила и C_{1-6} -галогеналкокси; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-8-членного
- 10 циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила.

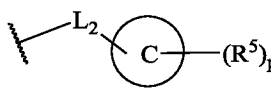
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из

- C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -галогеналкокси и ; L_2 представляет собой
- 15 ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси, C_{1-6} -галогеналкила, C_{1-6} -галогеналкокси и
- 20 C_{1-6} -гидроксиалкила; р равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила.

- В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
- 25 соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляе собой C_{1-6} -галогеналкокси

- или ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или
- 30 разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} -алкила; р равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила,
- 35 циклопентила и циклогексила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой

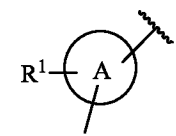
C_{1-6} галогеналкокси или ; L_2 представляет собой ковалентную

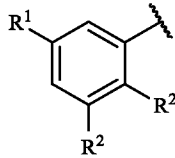
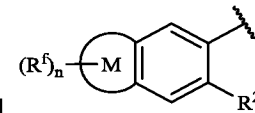
- 5 связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них
- 10 независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием цикlopентила.

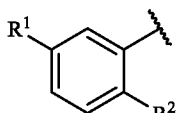
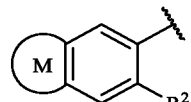
- В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^{3a}
- 15 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; предпочтительно, R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил; более предпочтительно, R^{3a} представляет собой метил.

- В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены
- 20 соединение общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0, 1 или 2; предпочтительно, m равно 0 или 1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его

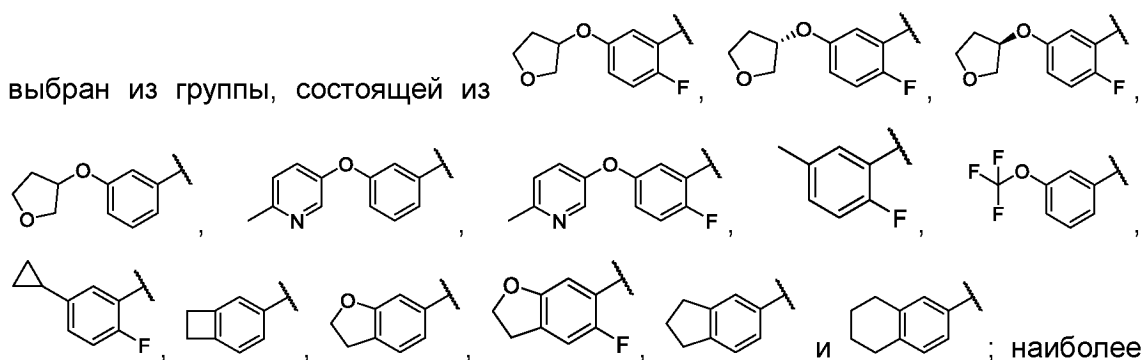
- 25 фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой

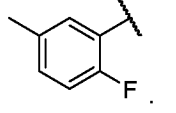
 или , при этом кольцо M представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-12-членный гетероциклил, R^f выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила, n равно 0 или 1, и R^1 и R^2 являются такими, как определено в общей формуле (I) или общей формуле (I-1);

предпочтительно, $(R^2)_m$ представляет собой  или , при этом кольцо М представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил, и R^1 и R^2 являются такими, как определено в общей

формуле (I) или общей формул (I-1); более предпочтительно, $(R^2)_m$

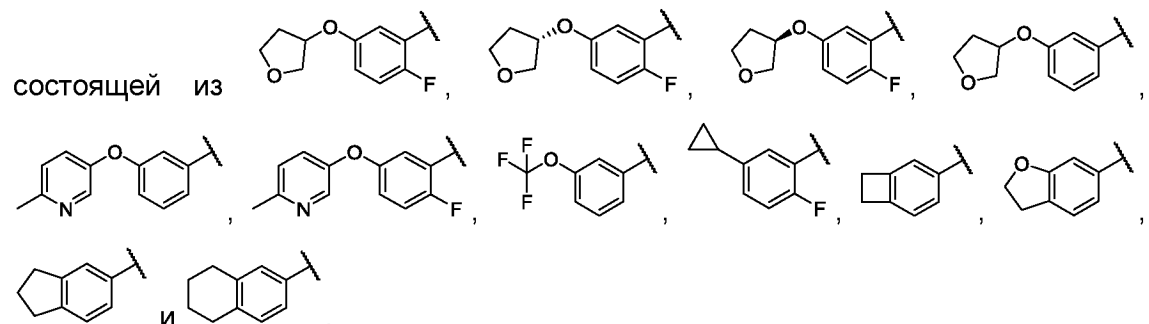
5 выбран из группы, состоящей из



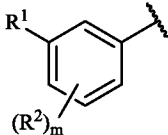
предпочтительно, $(R^2)_m$ представляет собой .

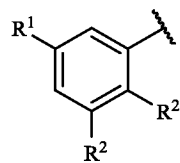
10 В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его

фармацевтически приемлемая соль, где $(R^2)_m$ выбран из группы,

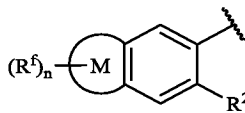


15 В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его

фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой

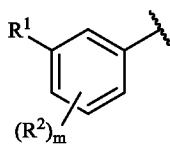


или

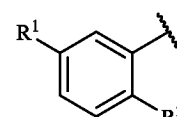


при этом кольцо М представляет собой 3-8-членный циклоалкил или 3-12-членный гетероцикл, R^1 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила, n равно 0 или 1, и R^1 и R^2 являются такими, как определено в общей формуле (II) или общей формуле (II-1);

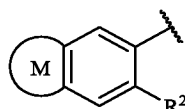
предпочтительно,



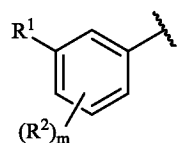
представляет собой



или

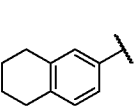
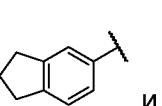
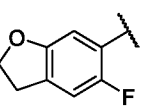
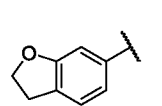
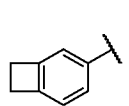
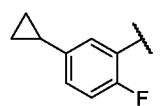
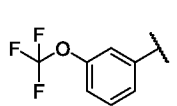
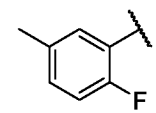
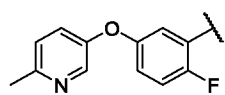
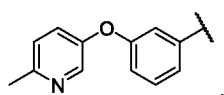
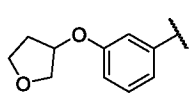
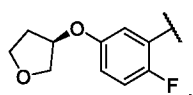
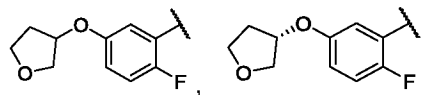


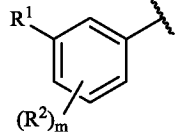
при этом кольцо М представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл, и R^1 и R^2 являются такими, как определено в общей формуле (II) или общей формуле (II-1); более предпочтительно,

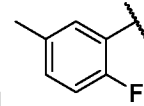


10

выбран из группы, состоящей из

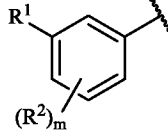


наиболее предпочтительно,  представляет собой

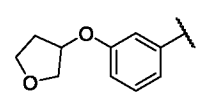
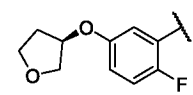
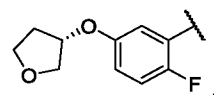
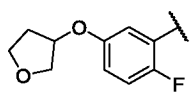


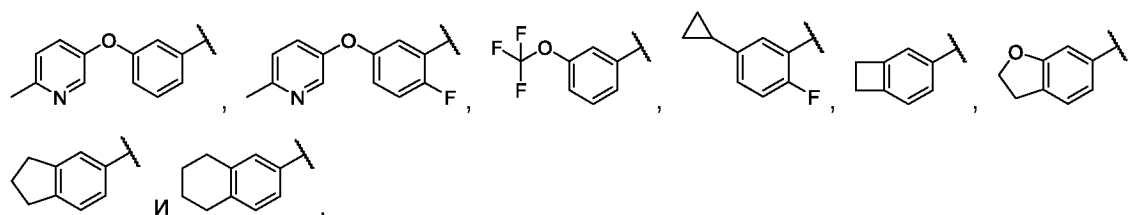
15

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его

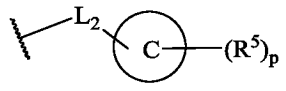
фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы,

состоящей из

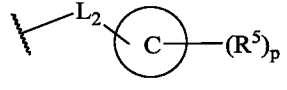




В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил; R⁰ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила,

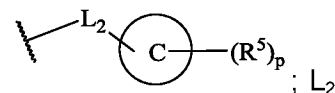
C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и ; L₂ представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R⁵ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R² являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкокси; альтернативно, R¹ и один соседний R² или два соседних R² конденсируются с кольцом А с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой фенил; R⁰ представляет собой C₁₋₆алкил; R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и

; L₂ представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R⁵ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋

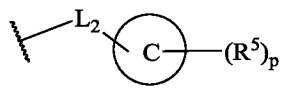
алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R² являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкокси; альтернативно, R¹ и один соседний R² или два соседних R² конденсируются с кольцом А с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила; R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R⁰ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; R¹ выбран



из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкокси и L₂ представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R⁵ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1 или 2; радикалы R² являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R¹ и один соседний R² соединяются с фенилом с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

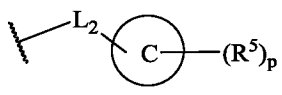
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R⁰ представляет собой C₁₋₆алкил; R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкокси и



L₂ представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R⁵ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1 или 2;

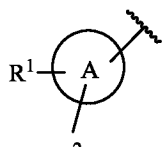
радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием 3-6-членного циклоалкила или 3-6-членного гетероциклила; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

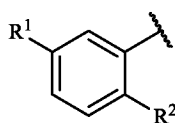
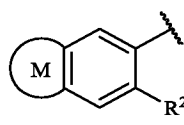
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 представляет собой C_{1-6} алкил; R^1

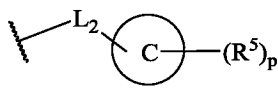
представляет собой C_{1-6} галогеналкокси или ; L_2 представляет

собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его

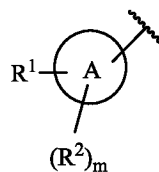
фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой

 или , при этом кольцо M представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси

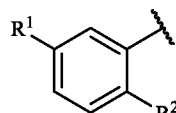
и ; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}

- 6алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R² являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкокси; R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0, 1 или 2.

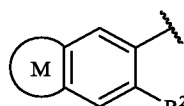
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его



- 10 фармацевтически приемлемая соль, где (R²)_m представляет собой



или

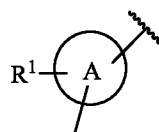


при этом кольцо М представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; R⁰ представляет собой C₁₋₆алкил; R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, C₁₋₆галогеналкокси и

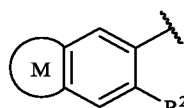
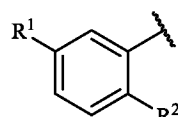


- 15 кислорода; L₂ представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R⁵ являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; р равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R² являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила и C₁₋₆галогеналкокси; R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆галогеналкокси и C₁₋₆гидроксиалкила; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0, 1 или 2.

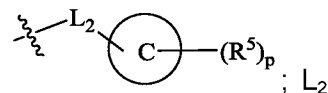
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (I) или общей формулы (I-1) либо его



фармацевтически приемлемая соль, где (R²)_m представляет собой

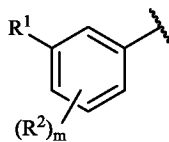


или R^2 , при этом кольцо М представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл; R^0 представляет собой

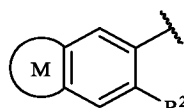
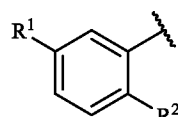


- C_{1-6} алкил; R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси или C_{1-6} алкил; R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси или C_{1-6} алкил; R^1 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси; R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его



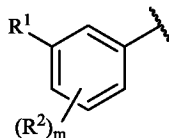
фармацевтически приемлемая соль, где $(\text{R}^2)_m$ представляет собой



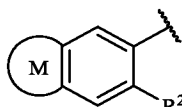
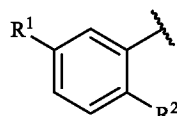
- или R^2 , при этом кольцо М представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероцикл; R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероцикла; R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} алкил; R^1 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них

независимо представляет собой атом водорода или галогена; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

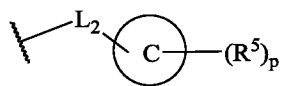
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его



5 фармацевтически приемлемая соль, где $(R^2)_m$ представляет собой

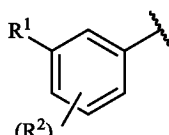


или M представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; R^0 представляет собой C_{1-6} алкил; R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и

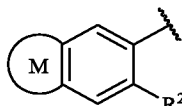
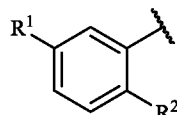


10 L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-6-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1 или 2;
15 радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

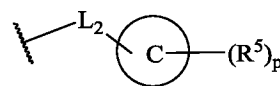
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его



20 фармацевтически приемлемая соль, где $(R^2)_m$ представляет собой



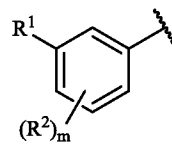
или M представляет собой 3-6-членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; R^0 представляет собой



C_{1-6} алкил; R^1 представляет собой C_{1-6} галогеналкокси или
25 L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-}

алкила; p равно 0, 1 или 2; радикалы R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; m равно 0 или 1.

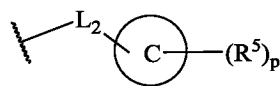
- 5 В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 выбран из группы, состоящей из



изопропила, тетрагидропиранила и циклогексила; $(R^2)_m$ представляет

с собой или , при этом кольцо M представляет собой 3-6-

- 10 членный циклоалкил или 3-6-членный гетероциклил; R^1 выбран из группы,

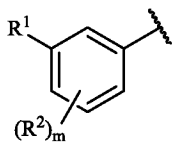


состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкокси и

являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; альтернативно, R^1 и один соседний R^2 соединяются с фенилом с образованием циклобутила,

- 15 тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; радикалы R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из
- 20 группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2.

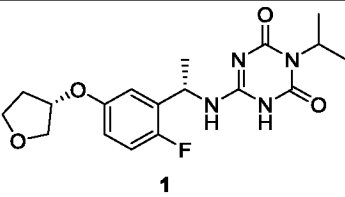
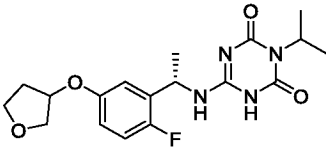
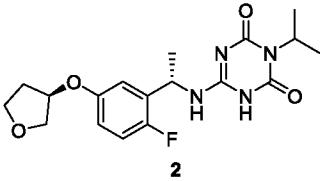
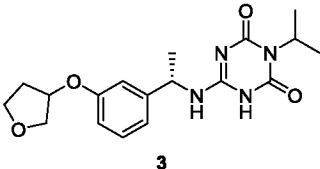
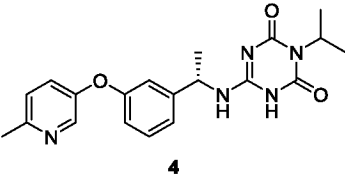
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединение общей формулы (II) или общей формулы (II-1) либо его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 представляет собой

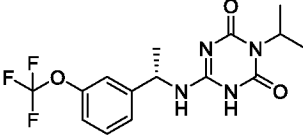
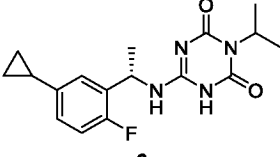
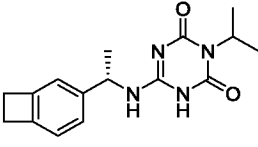
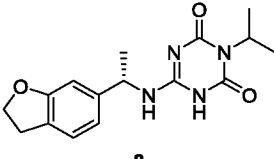
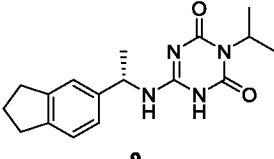
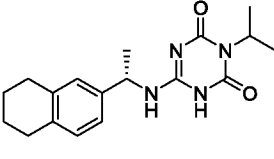


тетрагидропиранил; $(R^2)_m$ представляет собой ; R^1

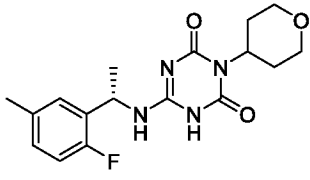
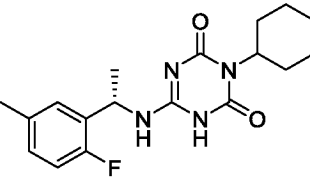
- 25 представляет собой C_{1-6} алкил; R^2 представляет собой атом водорода или галогена; R^{3a} представляет собой метил; R^{3b} представляет собой атом водорода.

Таблица А. Типичные соединения, описанные в данной заявке, включают, но не ограничиваются этим, приведенные ниже соединения.

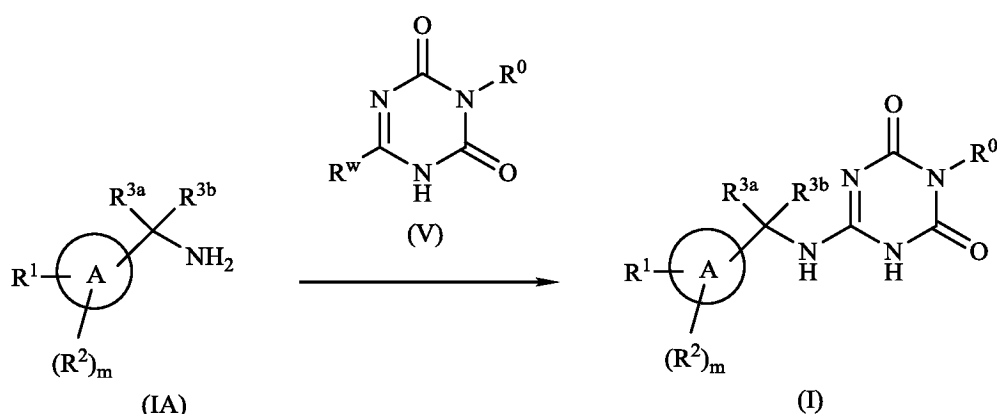
№ примера	Структуры и названия соединений
1	 1
	6-(((S)-1-(2-Фтор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 1
	
	6-(((S)-1-(2-Фтор-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион
2	 2
	6-(((S)-1-(2-Фтор-5-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 2
3	 3
	3-Изопропил-6-(((1S)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 3
4	 4
	(S)-3-Изопропил-6-((1-(3-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 4

5	 5
	(S)-3-Изопропил-6-((1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 5
6	 6
	(S)-6-((1-(5-Циклопропил-2-фторфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 6
7	 7
	(S)-6-((1-(Бицикло[4.2.0]октан-1(6),2,4-триен-3-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 7
8	 8
	(S)-6-((1-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 8
9	 9
	(S)-6-((1-(2,3-Дигидро-1 <i>H</i> -инден-5-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 9
10	 10
	(S)-3-Изопропил-6-((1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)-дион 10

11	11 (S)-6-((1-(5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 11
12	12 (S)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 12
13	13 (S)-6-((1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 13
14	14 (S)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 14
15	15 (S)-6-((1-(3-((6-Метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 15

16	 16
	(S)-6-((1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 16
17	 17
	(S)-3-Циклогексил-6-((1-(2-фтор-5-метилфенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион 17

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



5

проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IA) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

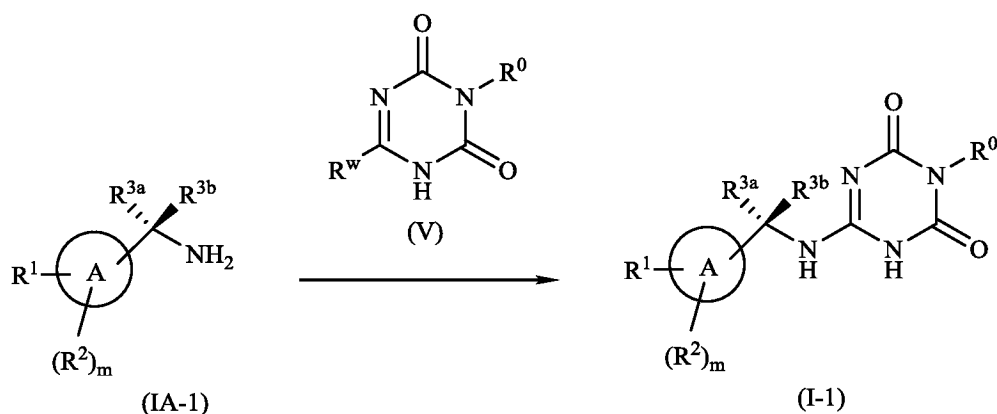
10 при этом:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I).

15

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



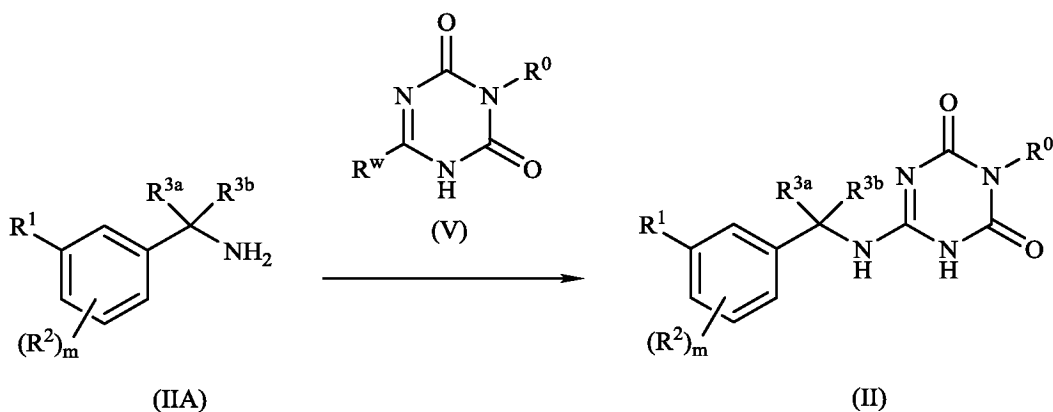
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IA-1) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли;

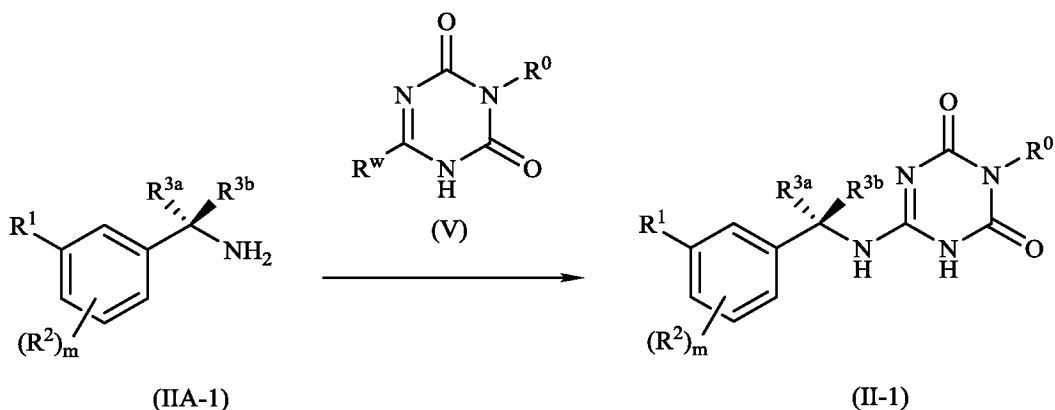
где:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения

соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли, включающему:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA-1) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (II-1).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения ингибитора миозина.

Настоящее изобретение также относится к применению соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции,

гипертрофической кардиомиопатии (HCM) (например, необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM)), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).

Настоящее изобретение также относится к применению соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения лекарственного средства для лечения миозин-опосредуемого заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее

предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (нHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оHCM).

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования миозина, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, 5 терапевтически эффективного количества соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания 10 или состояния, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, при этом 15 заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), 20 сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, 25 рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии 30 (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (нHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (оHCM).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения миозин-опосредуемого заболевания или состояния, включающему введение пациенту, 35 нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединений общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединений, показанных в Таблице А, или их фармацевтически

- приемлемых солей либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).
- 20 Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединениям, показанным в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в качестве лекарственного средства.
- 25 Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединениям, показанным в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в качестве ингибитора миозина.
- 30 Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединениям, показанным в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в лечении заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической
- 35

- кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза,
- 5 инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM),
- 10 воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).
- 15 Настоящее изобретение также относится к соединениям общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1) и соединениям, показанным в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям либо фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в лечении миозин-опосредуемого заболевания или состояния,
- 20 при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией
- 25 выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомиокардиального фиброза, инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло,
- 30 гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более
- 35 предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).

Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут изменить естественное течение HCM и других заболеваний, а не просто облегчить симптомы. Механизмы, которые приносят клиническую пользу пациентам с HCM, могут распространяться на пациентов с другими формами болезни сердца, которые имеют общую сходную патофизиологию, со значительным влиянием генетических факторов или без него. Например, эффективное лечение HCM путем улучшения релаксации желудочков во время диастолы также может быть эффективным в более широкой популяции, характеризующейся диастолической дисфункцией.

Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут специфически направленно воздействовать на первопричины состояний или воздействовать на другие последующие пути. Соответственно, соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут принести пользу пациентам, страдающим от диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии или рестриктивной кардиомиопатии.

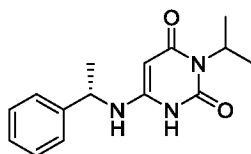
Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, также могут способствовать благотворному ремоделированию левого желудочка при гипертрофии вследствие перегрузки объемом или давлением, например, вследствие хронической регургитации митрального клапана, хронического аортального стеноза или хронической системной гипертензии; соединения и их фармацевтически приемлемые соли применяют в сочетании с терапиями, направленными на коррекцию или облегчение основной причины перегрузки объемом или давлением (такими как пластика/протезирование клапана, эффективная антигипертензивная терапия). Посредством снижения давления наполнения левого желудочка данные соединения могут уменьшать риск отека легких и

дыхательной недостаточности. Снижение или устранение функциональной регургитации митрального клапана и/или понижение давления в левом предсердии может снизить риск пароксизмальной или постоянной фибрилляции предсердий, а это снижает сопутствующий риск артериальных тромбозов, эмболических осложнений, включая, но не ограничиваясь этим, эмболический инсульт церебральной артерии. Уменьшение или устранение динамической и/или статической обструкции выносящего тракта левого желудочка может снизить вероятность необходимости в терапии абляцией межжелудочковой перегородки (хирургической или чрескожной) и сопутствующих им рисков краткосрочных и долгосрочных осложнений.

Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут ослаблять тяжесть связанного с HCM хронического ишемического состояния и тем самым снижать риск внезапной сердечной смерти (SCD) или эквивалентные ей состояния у пациентов с имплантированными кардиовертер-дефибрилляторами (ICD) (частые и/или повторные замены ICD) и/или уменьшать потребность в потенциально токсичных антиаритмических лекарственных средствах.

Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут быть полезны для уменьшения или устранения потребности в одновременном приеме лекарственных средств (обладающих связанными с ними возможными токсическими эффектами, межлекарственными взаимодействиями и/или побочными эффектами).

Соединения общей формулы (I), общей формулы (I-1), общей формулы (II) и общей формулы (II-1), описанные в данной заявке, и соединения, показанные в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли либо фармацевтическая композиция, содержащая перечисленное выше, могут уменьшать степень интерстициального миокардиального фиброза и/или замедлять его прогрессирование, а также останавливать или реверсировать гипертрофию левого желудочка.



Соединение МҮК-461 (**МҮК-461** , пример 1 из WO 2014205223A1)

имеет более длительный период полувыведения ($T_{1/2}$), поэтому его накопление представляется более серьезным явлением с клинической точки зрения, и при введении в условиях клиники необходимо постоянно проводить корректировку, что повышает риск медикаментозного лечения. Для сравнения, соединение из примера **16** настоящего изобретения имеет значительно более короткий $T_{1/2}$. Помимо этого, в случае соединения из примера **16** настоящего изобретения не было показано значительного накопления у крыс через 14 суток после повторяющегося внутрижелудочного введения, в то время как в случае соединения МҮК-461 это показано было. В эксперименте по идентификации реактивных метаболитов в микросомах печени человека никакого конъюгата глутатиона (GSH) с соединением из примера **16** настоящего изобретения, обнаружено не было, однако был обнаружен конъюгат GSH с соединением МҮК-461. Можно видеть, что соединение из примера **16** настоящего изобретения обладает значительными фармакокинетическими и токсикокинетическими преимуществами по сравнению с соединением МҮК-461 и, таким образом, является более безопасным.

Активное соединение может быть приготовлено в составе композиции в форме, подходящей для введения любым подходящим путем, и для приготовления композиции по настоящему изобретению традиционными методами используют один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Таким образом, на основе активного соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены разнообразные лекарственные формы для перорального введения, введения путем инъекции (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной) или введения посредством ингаляции или инсуффляции. Соединение по настоящему изобретению также может быть введено в состав лекарственной формы с длительным высвобождением, такой как таблетки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, инъекции, диспергируемые порошки или гранулы, суппозитории, пастилки или сиропы.

Как правило,, активное соединение предпочтительно находится в форме стандартной дозы или в форме разовой дозы, которую пациент может вводить самостоятельно. Стандартная доза соединения или композиции по настоящему изобретению может содержаться в таблетке, капсуле, облатке, флаконе, порошке,

грануле, пастилке, суппозитории, регенерируемом порошке или жидкой композиции. Подходящая стандартная доза может составлять от 0,1 до 1000 мг.

5 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать, помимо активного соединения, одно или несколько вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего вещества, увлажняющего агента, разрыхлителя, эксципиента и тому подобного. В зависимости от способа введения композиция может содержать от 0,1 масс.% до 99 масс.% активного соединения.

10 Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичный фармацевтически приемлемый эксципиент, который используют для и который подходит для приготовления таблетки. Таким эксципиентом может быть инертный эксципиент, гранулирующий агент, разрыхлитель и смазывающее вещество. Такая таблетка может не иметь покрытия или быть покрыта с применением методов, известных для маскировки вкуса лекарственного средства или задержки распадаемости и
15 всасывания лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, что будет обеспечивать длительное высвобождение лекарственного средства в течение более продолжительного периода времени.

Также может быть предложена композиция для перорального применения в мягкой желатиновой капсуле, в которой активный ингредиент смешан с
20 инертным твердым разбавителем либо с растворимым в воде носителем или с масляной средой.

Водная суспензия содержит активное вещество и эксципиент, который используют для получения смеси и который подходит для приготовления водной суспензии. Такой эксципиент представляет собой суспендирующий агент,
25 диспергирующее вещество или увлажняющий агент. Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, один или несколько красителей, один или несколько корригентов и один или несколько подсластителей.

Масляная суспензия может быть приготовлена путем суспендирования
30 активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Для придания композиции приятного вкуса могут быть добавлены вышеупомянутые подсластители и корригенты. Для обеспечения сохранности этих композиций также могут быть добавлены антиоксиданты.

35 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может быть в форме эмульсии типа масло-в-воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло либо их смесь. Подходящими

эмульгаторами могут быть фосфолипиды природного происхождения, и эмульсия также может содержать подсластитель, корригент, консервант и антиоксидант. Такая композиция также может содержать паллиативное средство, консервант, краситель и антиоксидант.

- 5 Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемыми разбавителями или растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера или изотонический раствор хлорида натрия. Стерильная композиция для инъекций может представлять собой стерильную инъекционную
- 10 микроэмульсию типа масло-в-воде, в которой активный ингредиент растворен в масляной фазе. Раствор или микроэмульсия для инъекций могут быть введены в больших количествах в кровоток пациента посредством местной инъекции. Альтернативно, может оказаться желательным вводить раствор и микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянной концентрацию соединения по
- 15 настоящему изобретению в кровотоке. Для поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенной инъекции Deltac CADD-PLUS™ 5400.

- Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в
- 20 форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Таковую суспензию можно приготовить в соответствии с предшествующим уровнем техники, используя такие подходящие диспергирующие вещества или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты, которые описаны выше. Стерильная композиция для инъекций также может
- 25 представлять собой стерильный раствор или стерильную суспензию для инъекций, приготовленные в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе. Помимо этого, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этой цели может быть использовано любую смесь нелетучих масел.
- 30 Помимо этого, для приготовления инъекционных форм также можно использовать жирные кислоты.

- Соединение по настоящему изобретению можно вводить в составе суппозитория для ректального введения. Такая фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем смешивания лекарственного средства с
- 35 подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким в прямой кишке, в

результате чего претерпевает плавление в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в составе диспергируемых порошков и гранул, с использованием которых готовят водные суспензии путем добавления к ним воды. Такая фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем смешивания активного ингредиента с диспергирующим веществом или увлажняющим агентом, суспендирующим агентом либо с одним или несколькими консервантами.

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что доза вводимого лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, рацион пациента, время введения, путь введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и тому подобное. Помимо этого, оптимальную схему лечения, как например, способ введения, суточную дозу соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, можно контролировать с учетом традиционных схем лечения.

Описание терминов

Если не указано иное, то термины, использованные в данном описании и формуле изобретения, имеют приведенные ниже значения.

Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей 1-20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. C₁₋₂₀алкилу). Алкил предпочтительно представляет собой алкильную группу, содержащую 1-12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂алкил), более предпочтительно алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆алкил). Неограничивающие примеры алкила включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил, *n*-гептил, 2-метилгексил, 3-метилгексил, 4-метилгексил, 5-метилгексил, 2,3-диметилпентил, 2,4-диметилпентил, 2,2-диметилпентил, 3,3-диметилпентил, 2-этилпентил, 3-этилпентил, *n*-октил, 2,3-диметилгексил, 2,4-диметилгексил, 2,5-диметилгексил, 2,2-диметилгексил, 3,3-диметилгексил, 4,4-диметилгексил, 2-этилгексил, 3-

этилгексил, 4-этилгексил, 2-метил-2-этилпентил, 2-метил-3-этилпентил, *n*-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, *n*-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Наиболее предпочтительной является низшая алкильная группа, содержащая 1-6 атомов углерода; неограничивающие примеры включают метил, 5 этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *трет*-бутил, *втор*-бутил, *n*-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, *n*-гексил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1,1-диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 1,3-10 диметилбутил, 2-этилбутил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, 15 галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкилен” относится к двухвалентной алкильной группе, при этом алкил является таким, как определено выше; он содержит 1-20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. 20 является C₁₋₂₀алкиленом). Алкилен представляет собой предпочтительно алкиленовую группу, содержащую 1-12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂алкилен), и более предпочтительно алкиленовую группу, содержащую 1-6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкилен). Неограничивающие примеры алкилена включают, но не ограничиваются этим, метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-25 пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и тому подобное. Алкилен может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из 30 алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио и оксо.

Термин “алкенил” относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, при этом алкил 35 является таким, как определено выше; он представляет собой предпочтительно алкенильную группу, содержащую 2-12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или

12) атомов углерода (т.е. является C_{2-12} алкенилом). Алкенил представляет собой предпочтительно алкенильную группу, содержащую 2-6 атомов углерода (т.е. является C_{2-6} алкенилом). Неограничивающие примеры включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил и тому подобное. Алкенил может быть
 5 замещенным или незамещенным. При наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

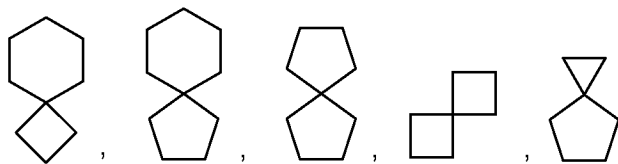
10 Термин “алкинил” относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь в молекуле, при этом алкил является таким, как определено выше; он представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода (т.е. является C_{2-12} алкинилом). Алкинил представляет собой
 15 предпочтительно алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода (т.е. является C_{2-6} алкинилом). Неограничивающие примеры включают этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и тому подобное. Алкинил может быть замещенным или незамещенным. При наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из алкокси, галогена,
 20 галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил), при этом алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры включают метокси,
 25 этокси, пропокси, бutoкси и тому подобное. Группа алкокси может быть замещенной или незамещенной. При наличии замещения она может быть замещена по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси,
 30 гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, и циклоалкильное кольцо содержит 3-20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8,
 35 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. является 3-20-членным циклоалкилом), предпочтительно 3-12 атомов углерода (т.е. является 3-12-членным циклоалкилом), предпочтительно 3-8 атомов углерода (т.е. является

3-8-членным циклоалкилом) и более предпочтительно 3-6 атомов углерода (т.е. является 3-6-членным циклоалкилом). Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический циклоалкил включает спиро-циклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

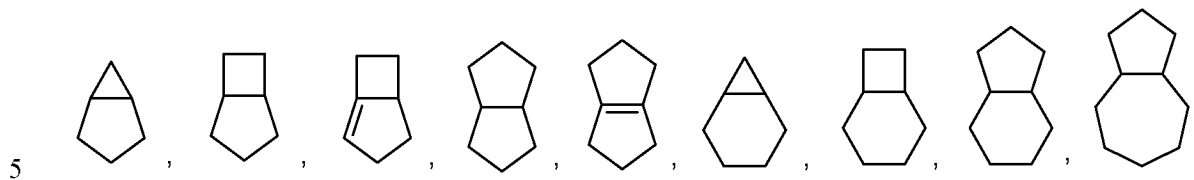
Термин “спиро-циклоалкил” относится к 5-20-членной полициклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спиро-атомом) и которая может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы она была 6-14-членной и более предпочтительно 7-10-членной (например, 7-членной, 8-членной, 9-членной или 10-членной). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спиро-циклоалкил может представлять собой моно-спиро-циклоалкил или поли-спиро-циклоалкил (например, биспиро-циклоалкил), предпочтительно моно-спиро-циклоалкил и биспиро-циклоалкил и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/4-членный или 6-членный/5-членный моно-спиро-циклоалкил. Неограничивающие примеры спиро-циклоалкила включают:



; точка присоединения может быть в любом положении.

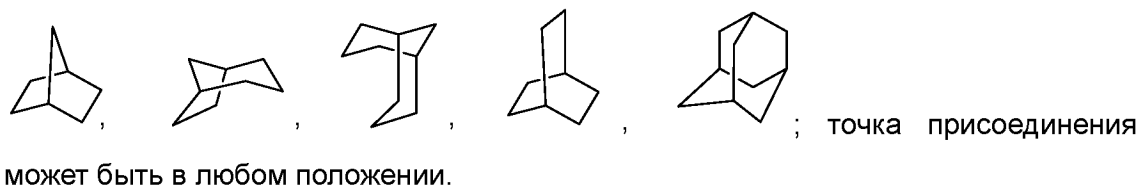
Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов углерода, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец конденсированный циклоалкил может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический и т.д., предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 5-

членный/7-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный бициклический циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:

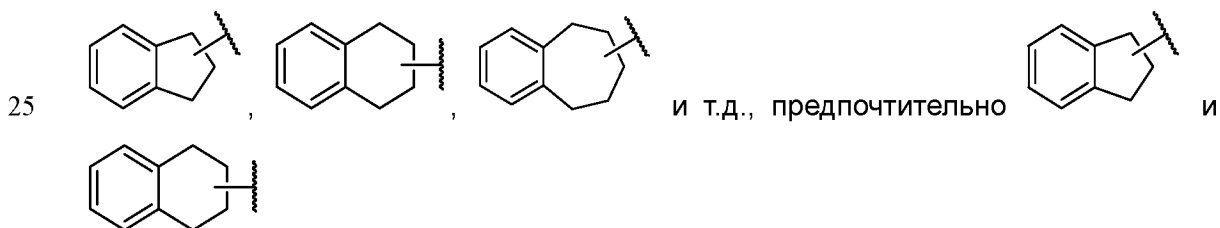


точка присоединения может быть в любом положении.

Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую, и которая может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец мостиковый циклоалкил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим и т.д., предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:



20 Кольцо такого циклоалкила включает кольца, в которых описанный выше циклоалкил (в том числе моноциклический, спиро-, конденсированный и мостиковый варианты) конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является циклоалкил; неограничивающие примеры включают



Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из

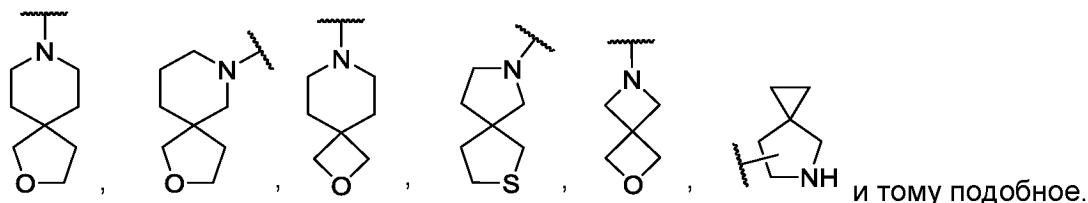
галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому либо полициклическому заместителю, содержащему 3-20 атомов в кольце, среди которых один или более атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), но за исключением -O-O-, -O-S- или -S-S- в относящейся к кольцу части; другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, он содержит 3-12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов в кольце, среди которых 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-12-членным гетероциклилом); более предпочтительно, он содержит 3-8 атомов в кольце (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8), среди которых 1-3 (например, 1, 2 и 3) представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-8-членным гетероциклилом); более предпочтительно, он содержит 3-6 атомов в кольце, среди которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е. является 3-6-членным гетероциклилом); наиболее предпочтительно, он содержит 5 или 6 атомов в кольце, среди которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е. является 5- или 6-членным гетероциклилом). Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное. Полициклический гетероциклил включает спиро-гетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил.

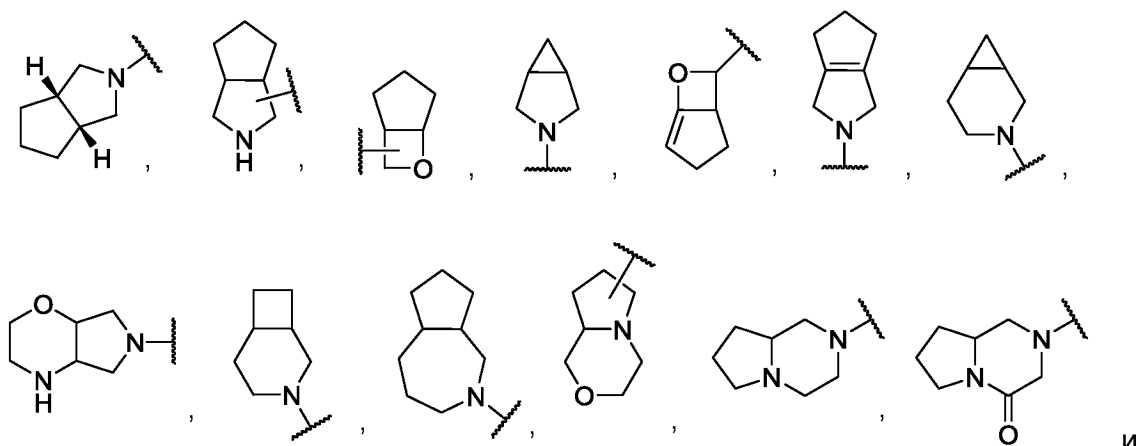
Термин “спиро-гетероциклил” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (называемый спиро-атомом), при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Он может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спиро-гетероциклил может представлять собой моно-спиро-гетероциклил или поли-спиро-гетероциклил (например, биспиро-гетероциклил),

предпочтительно моно-спиро-гетероциклил и биспиро-гетероциклил и более предпочтительно 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный или 6-членный/6-членный моно-спиро-гетероциклил.

- 5 Неограничивающие примеры спиро-гетероциклила включают:

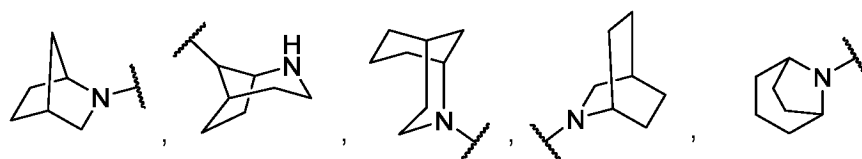


- Термин “конденсированный гетероциклил” относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов углерода, и одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец конденсированный гетероалкил может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический и т.д., предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/3-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный, 6-членный/6-членный, 6-членный/7-членный, 7-членный/5-членный или 7-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероциклил. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:



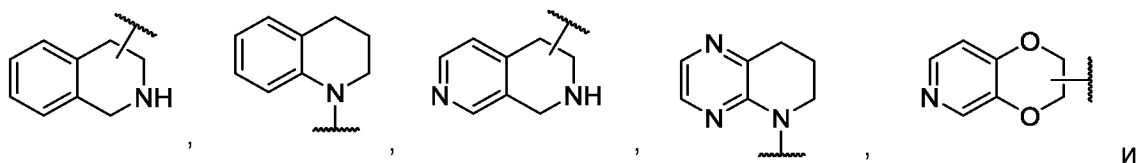
тому подобное.

Термин “мостиковый гетероциклил” относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую, и которая может содержать одну или несколько двойных связей, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, и атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества входящих в состав колец мостиковый гетероциклил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим и т.д., предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклила включают:



и тому подобное.

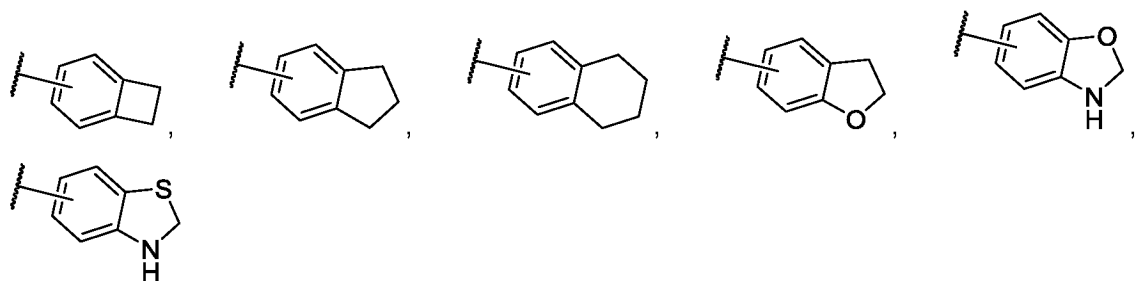
Кольцо такого гетероциклила включает кольца, в которых описанный выше гетероциклил (в том числе моноциклический, спиро-, конденсированный и мостиковый варианты) конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероциклил; его неограничивающие примеры включают:



тому подобное.

Гетероцикл может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

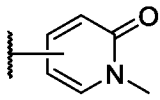
Термин “арил” относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-10-членной состоящей полностью из атомов углерода моноциклической или конденсированной полициклической (где кольца имеют общую пару соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π-электронную систему, например, фенилу и нафтилу. Кольцо такого арила включает кольца, в которых описанное выше арильное кольцо конденсировано с гетероарильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:

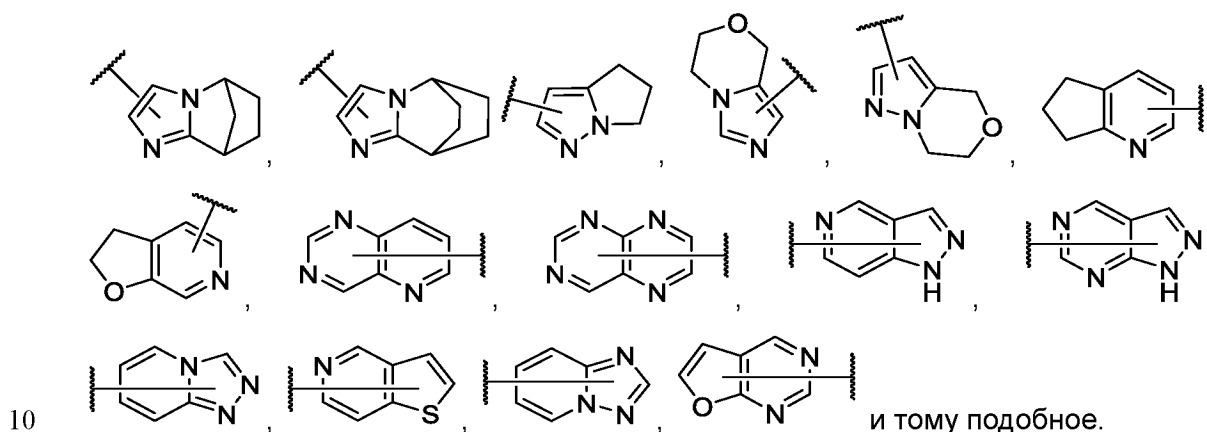


Арил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатома и 5-14 атомов в кольце, при этом гетероатомы выбраны из группы, состоящей из атомов кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно представляет собой 5-10-членный (например, 5-членный, 6-членный, 7-членный, 8-членный, 9-членный или 10-членный) и более предпочтительно 5-членный или 6-членный гетероарил, например, фурил,

тиенил, пиридинил, пирролил, N-алкилпирролил, пиридонил, N-алкилпиридон

(такой как ) , пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиразолил, триазолил и тетразолил. Кольцо такого гетероарила включает кольца, в которых описанное выше гетероарильное кольцо конденсировано с арильным, гетероциклическим или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



Гетероарил может быть замещенным или незамещенным. При наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Описанные выше циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил включают остатки, образованные в результате удаления одного атома водорода от атома в кольце исходной структуры, или остатки, образованные в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома в кольце или двух разных атомов в кольце исходной структуры, т.е. "циклоалкилен", "гетероциклилен", "арил" и "гетероарил".

Термин "амино-защитная группа" относится к группе, которую вводят на аминогруппу для того, чтобы эта аминогруппа не претерпевала изменения, когда другие части молекулы участвуют в реакциях, и данная группа может быть легко удалена. Неограничивающие примеры включают (триметилсилил)этоксиметил, тетрагидропиранил, *трет*-бутоксикарбонил, ацетил, бензил, аллил, *п*-метоксибензил и тому подобное. Эти группы возможно может быть замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси и нитро.

Термин "гидроксид-защитная группа" относится к группе, которую обычно

вводят на гидроксигруппу для того, чтобы блокировать или защитить гидроксигруппу, когда другие функциональные группы в соединении участвуют в реакциях, и данная группа может быть легко удалена. Неограничивающие примеры включают триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES),
 5 триизопропилсилил (TIPS), *трет*-бутилдиметилсилил (TBS), *трет*-бутилдифенилсилил, метил, *трет*-бутил, аллил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, 2-тетрагидропиранил (THP), формил, ацетил, бензоил, *п*-нитробензоил и тому подобные.

Термин “циклоалкилокси” относится к группе циклоалкил-О-, где
 10 циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин “гетероциклилокси” относится к группе гетероциклил-О-, где гетероциклил является таким, как определено выше.

Термин “арилокси” относится к группе арил-О-, где арил является таким, как определено выше.

15 Термин “гетероарилокси” относится к группе гетероарил-О-, где гетероарил является таким, как определено выше.

Термин “алкилтио” относится к группе алкил-S-, где алкил является таким, как определено выше.

Термин “галогеналкил” относится к алкилу, замещенному одним атомом или несколькими атомами галогена, при этом алкил является таким, как
 20 определено выше.

Термин “галогеналкокси” относится к группе алкокси, замещенной одним атомом или несколькими атомами галогена, при этом группа алкокси является такой, как определено выше.

25 Термин “дейтерированный алкил” относится к алкилу, замещенному одним атомом или несколькими атомами дейтерия, при этом алкил является таким, как определено выше.

Термин “гидроксиалкил” относится к алкилу, замещенному одной группой или несколькими группами гидроксигрупп, при этом алкил является таким, как
 30 определено выше.

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

Термин “гидрокси” относится к -OH.

Термин “сульфгидрил” относится к -SH.

Термин “амино” относится к -NH₂.

35 Термин “циано” относится к -CN.

Термин “нитро” относится к -NO₂.

Термин “оксо” относится к “=O”.

Термин “карбонил” относится к $C=O$.

Термин “карбоксил” относится к $-C(O)OH$.

Термин “карбоксилатная группа” относится к группе $-C(O)O(\text{алкил})$, $-C(O)O(\text{циклоалкил})$, $(\text{алкил})C(O)O-$ или $(\text{циклоалкил})C(O)O-$, при этом алкил и
 5 циклоалкил являются такими, как определено выше.

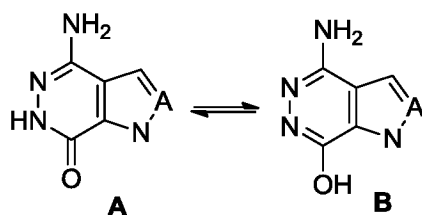
Соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Согласно настоящему изобретению предложены все такие соединения, в том числе *цис*- и *транс*-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (R)- и (S)-энантиомеры, диастереомеры, (D)-
 10 изомер, (L)-изомер и рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, все они находятся в объеме настоящего изобретения. В заместителях, таких как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.
 15 Соединения по настоящему изобретению, содержащие асимметрические атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной чистой форме или в рацемической форме. Оптически активная чистая форма может быть выделена из рацемической смеси или синтезирована с использованием хиральных исходных веществ или хиральных реагентов.

20 В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь “” означает нахождение в неконкретизированной конфигурации, а именно, если в данной химической структуре имеются хиральные изомеры, то связь “” может представлять собой связь “” или “” либо включать связи обеих конфигураций “” и “”.

25 В химической структуре соединения, описанного в данной заявке, конфигурация связи “” не конкретизирована, то есть, она может находиться в Z-конфигурации или E-конфигурации либо включать обе конфигурации. В случае всех углерод-углеродных двойных связей включены как Z-, так и E-формы, даже если указана только одна конфигурация.

30 Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению также могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурным изомерам разных энергий, взаимопревращение которых может происходить через низкий энергетический барьер. Например,
 35 протонные таутомеры (также известные как таутомеры с переносом протонов) наблюдаются при взаимопревращениях, обусловленных миграцией протонов, как например, в случае кето-енольной и имин-енаминной, лактит-лактаминной

изомерии. Представлен пример лактит-лактамного равновесия между формами А и В, как показано ниже.



Все соединения в описании настоящего изобретения можно изобразить в виде формы А или формы В. Все таутомерные формы находятся в объеме настоящего изобретения. Номенклатура соединений не исключает любые таутомеры.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопом соединения, которые идентичны соединениям, упомянутым в данном описании, но характеризуются заменой одного или более чем одного атома на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть инкорпорированы в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl . Такое соединение можно использовать в качестве аналитического инструмента или зонда, например, в биологическом анализе, либо можно использовать в качестве индикатора для диагностической визуализации заболевания *in vivo* или в качестве индикатора в исследовании фармакодинамики, фармакокинетики или рецепторов.

Настоящее изобретение дополнительно включает различные дейтерированные соединения. Каждый из доступных атомов водорода, присоединенных к атому углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать соединения в дейтерированной форме, руководствуясь релевантными литературными источниками. При получении дейтерированных соединений можно использовать имеющиеся в продаже дейтерированные исходные вещества, или их можно синтезировать традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов, включая, но не ограничиваясь этим, дейтерированный боргидрид, содержащий три атома дейтерия боргидрид в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный иодэтан, дейтерированный иодметан и тому подобное. Если не указано иное, то когда в каком-либо положении конкретно обозначен дейтерий (D), следует

понимать, что в этом положении относительное содержание дейтерия, по меньшей мере в 1000 раз превышает содержание дейтерия в природе (которое составляет 0,015%) (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 10% дейтерия). Соединения из примеров содержат дейтерий, имеющий относительное содержание, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 1000 раз, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 2000 раз, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 3000 раз, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 4000 раз, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 5000 раз, превышающее содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 6000 раз или превышающее содержание дейтерия в природе в большее число раз.

Термин “возможно” или “возможный” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но происходит не обязательно, и такое описание включает случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит либо не происходит. Например, “C₁₋₆алкил, возможно замещенный галогеном или циано”, означает, что галоген или циано может присутствовать, но присутствует не обязательно, и такое описание включает случай замещения алкила галогеном или циано и случай, когда алкил не замещен галогеном или циано.

Термин “замещенный” означает, что один или более, предпочтительно 1-6 и более предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе, независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) возможно или невозможно такое замещение, без приложения чрезмерных усилий. Например, структура, в которой группа amino или гидроксильная со свободным атомом водорода, связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь, может оказаться нестабильной.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данной заявке, либо его(их) физиологически/фармацевтически приемлемую соль или пролекарство и другие химические компоненты и другие компоненты, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты. Подразумевается, что форма фармацевтической композиции способствует введению соединения в организм, чтобы облегчить всасывание активного ингредиента с целью проявления биологических активностей.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к соли

соединения, описанного в данной заявке, которая может быть выбрана из группы, состоящей из неорганических и органических солей. Такие соли являются безопасными и эффективными для применения в организме млекопитающего и обладают необходимой биологической активностью. Соли могут быть получены по отдельности в ходе стадии окончательного разделения и очистки соединения или путем приведения во взаимодействие соответствующей группы с соответствующим основанием или кислотой. Основания, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммиак. Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

Применительно к лекарственным средствам или фармакологически активным агентам термин “терапевтически эффективное количество” относится к количеству лекарственного средства или агента, достаточному для обеспечения желаемого эффекта, но без проявления токсического действия. Определение эффективного количества варьирует от субъекта к субъекту. Оно зависит от возраста и общего состояния здоровья субъекта, а также конкретного используемого активного вещества. Соответствующее эффективное количество при необходимости может быть определено специалистами в данной области техники с учетом рутинных тестов.

Термин “фармацевтически приемлемый”, использованный в данном описании, означает, что те соединения, материалы, композиции и/или лекарственные формы, которые, в соответствии с обоснованным медицинским мнением, подходят для применения в контакте с тканями пациентов без чрезмерных токсичности, раздражающего действия, аллергической реакции либо других проблем или осложнений, находятся в соответствии с надлежащим соотношением польза/риск и эффективны для желаемого применения.

Как использовано в данном описании, формы единственного числа включают ссылки на множественное число и наоборот, если в контексте явно не определено иное.

Если термин “примерно” применяют к таким параметрам, как pH, концентрация и температура, то это означает, что данный параметр может варьировать на $\pm 10\%$ и иногда, более предпочтительно, в пределах $\pm 5\%$. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что когда параметры не являются критичными, то как правило числа приводятся только в целях иллюстрации и не предназначены для ограничения.

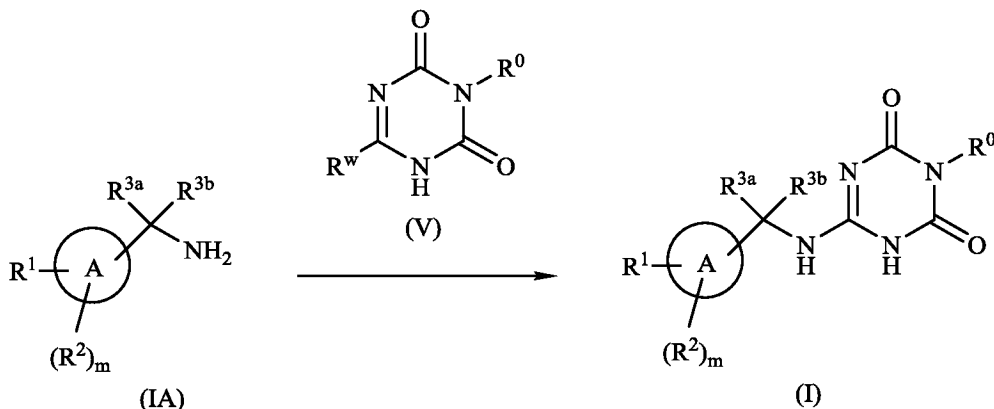
Синтез соединений по настоящему изобретению

Чтобы достичь цели настоящего изобретения, в настоящем изобретении применены приведенные далее технические схемы.

5

Схема 1

Предложен способ получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, включающий приведенные далее стадии:



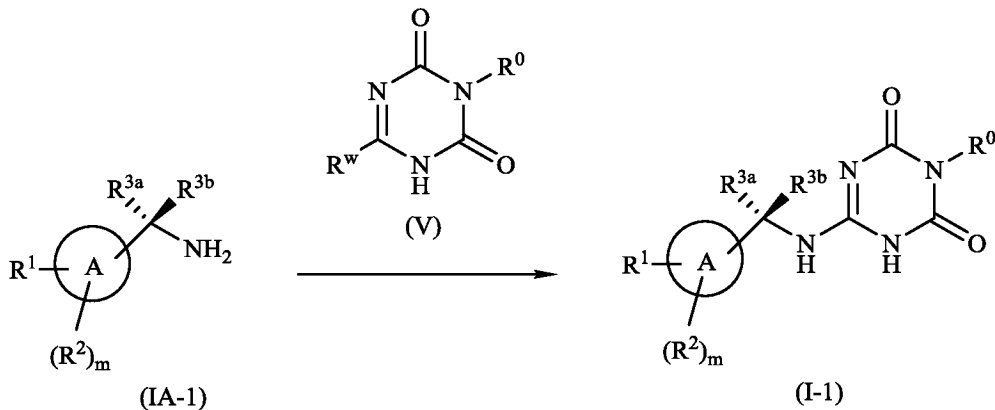
- 10 проведения, непосредственно или в присутствии основания, реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IA) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

15 где:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;
кольцо A, R⁰, R¹, R², R^{3a}, R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I).

Схема 2

- 20 Предложен способ получения соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, включающий:



проведение, непосредственно или в присутствии основания, реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IA-1) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

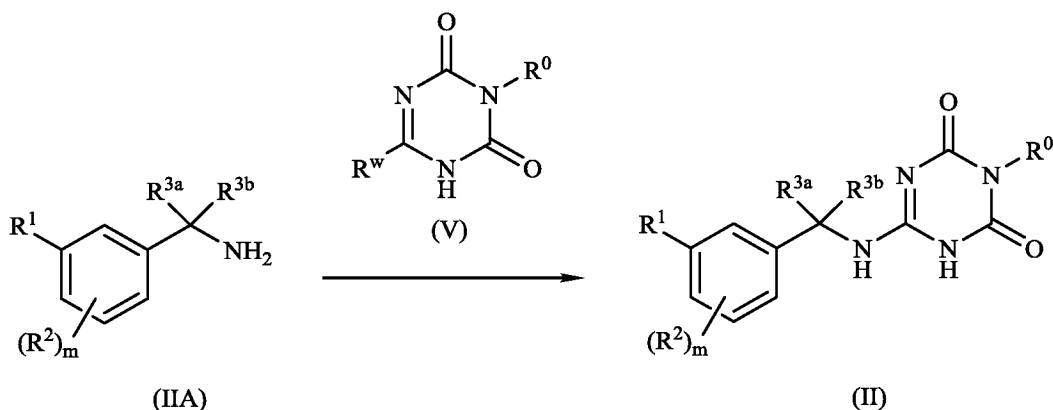
где:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (I-1).

Схема 3

Предложен способ получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, включающий:



проведение, непосредственно или в присутствии основания, реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли;

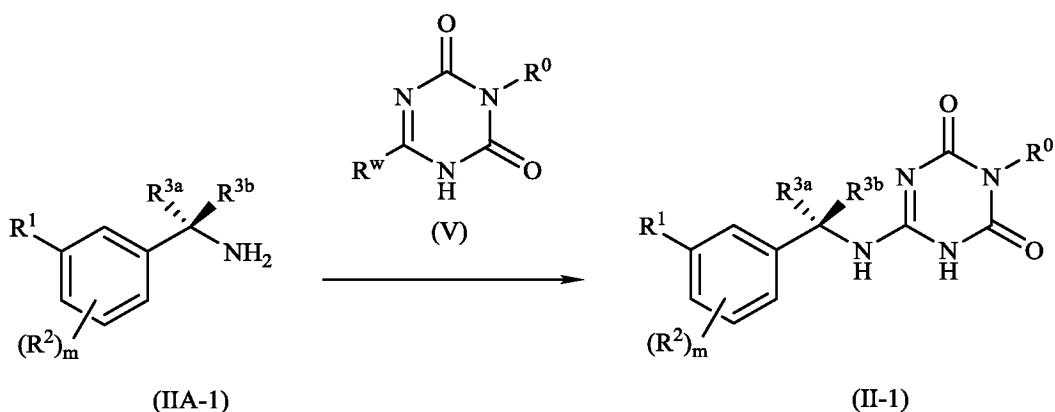
где:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле (II).

Схема 4

Предложен способ получения соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли, описанных в данной заявке, включающий:



проведение, непосредственно или в присутствии основания, реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA-1) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с

5 получением соединения общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемой соли;

где:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пиразолил;

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в общей формуле

10 (II-1).

На приведенных выше схемах основание включает органические основания и неорганические основания; органические основания включают, но не ограничиваются этим, триэтиламин, *N,N*-диизопропилэтиламин, *n*-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат натрия, ацетат калия, этилат натрия, *трет*-

15 бутилат натрия и *трет*-бутилат калия, предпочтительно триэтиламин и *N,N*-диизопропилэтиламин; неорганические основания включают, но не ограничиваются этим, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксида лития моногидрат, гидроксид лития и гидроксид калия.

20 Приведенные выше реакции предпочтительно проводят в растворителях, включая, но не ограничиваясь этим, *N*-метилпирролидон, диметилловый простой эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, *n*-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, *n*-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, *N,N*-диметилацетамид, *N,N*-

25 диметилформамид, 1,2-дибромэтан и их смеси.

Реакции нуклеофильного замещения являются обычного типа реакциями, и температура реакций составляет 100-160°C, предпочтительно 120°C.

Реакции нуклеофильного замещения являются обычного типа реакциями, и продолжительность реакций составляет 10-20 часов, предпочтительно 16 часов.

30 Реакции нуклеофильного замещения могут быть проведены в условиях

микроволнового излучения, и температура реакций в условиях микроволнового излучения составляет 100-160°C, предпочтительно 140°C.

Реакции нуклеофильного замещения также могут быть проведены в условиях микроволнового излучения, и продолжительность реакций в условиях микроволнового излучения составляет 0,5-4 часа, предпочтительно 2 ч.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на приведенные ниже примеры, которые не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Примеры

Структуры соединений устанавливали с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги сигналов ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (млн⁻¹). ЯМР-анализы проводили на приборе для ядерного магнитного резонанса AVANCE-400 от Bruker с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO-*d*₆), дейтерированного хлороформа (CDCl₃) и дейтерированного метанола (CD₃OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

MS-анализы проводили на системе Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 для жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии с квадрупольным масс-спектрометром (MS) (производитель: Agilent; модель MS: квадрупольный MS 6110/6120), Waters ACQuity UPLC(сверхэффективная жидкостная хроматография)-QD/SQD (производитель: Waters, модель MS: ACQuity Qda[®] детектор (QD) от Waters/одноквадрупольный детектор (SQD) от Waters) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель MS: THERMO Q Exactive).

Анализы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили на хроматографах для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent HPLC 1200DAD (диодный матричный детектор), Agilent HPLC 1200VWD (детектор с переменной длиной волны) и Waters HPLC e2695-2489.

Анализы методом хиральной HPLC проводили на хроматографе для высокоэффективной жидкостной хроматографии Agilent 1260 DAD.

Препаративную HPLC осуществляли на хроматографах для препаративной хроматографии Waters 2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson-281.

Препаративную хиральную хроматографию осуществляли на

хроматографе для препаративной хроматографии LC-20AP от Shimadzu.

В качестве хроматографа для быстрой препаративной комби-флэш-хроматографии использовали систему CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Для проведения анализа с использованием тонкослойной хроматографии (TLC) применяли пластинки с силикагелем HSGF254 от Yantai Huanghai или GF254 от Qingdao с толщиной слоя 0,15-0,2 мм, а с толщиной слоя 0,4-0,5 мм для разделения и очистки с применением TLC.

В качестве носителя для проведения хроматографии в колонках с силикагелем обычно использовали силикагель с размером частиц 200-300 меш (Huanghai, Yantai).

При определении среднего значения степени ингибирования киназ и значения IC_{50} (концентрации, вызывающей 50%-ное ингибирование) использовали микропланшетный ридер NovoStar (BMG, Germany).

Известные исходные вещества для осуществления настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием известных в данной области техники методов или в соответствии с методами, известными в данной области техники, либо могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, химической компании Aldrich, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и других компаний.

Все реакции в разделе Примеры могут быть проведены в атмосфере аргона или в атмосфере азота, если не указано иное.

Выражение “в атмосфере аргона” или “в атмосфере азота” означает, что реакционная колба оснащена баллоном, содержащим примерно 1 л аргона или азота.

Выражение “в атмосфере водорода” означает, что реакционная колба оснащена баллоном, содержащим примерно 1 л водорода.

В реакциях гидрирования под давлением использовали гидрогенизатор Парра 3916EKX, гидрогенизатор Qinglan QL-500 или гидрогенизатор HC2-SS.

Как правило, реакции гидрирования включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

В реакциях с облучением микроволнами использовали микроволновой реактор CEM Discover-S 908860 типа.

Раствор в разделе Примеры относится к водному раствору, если не указано иное.

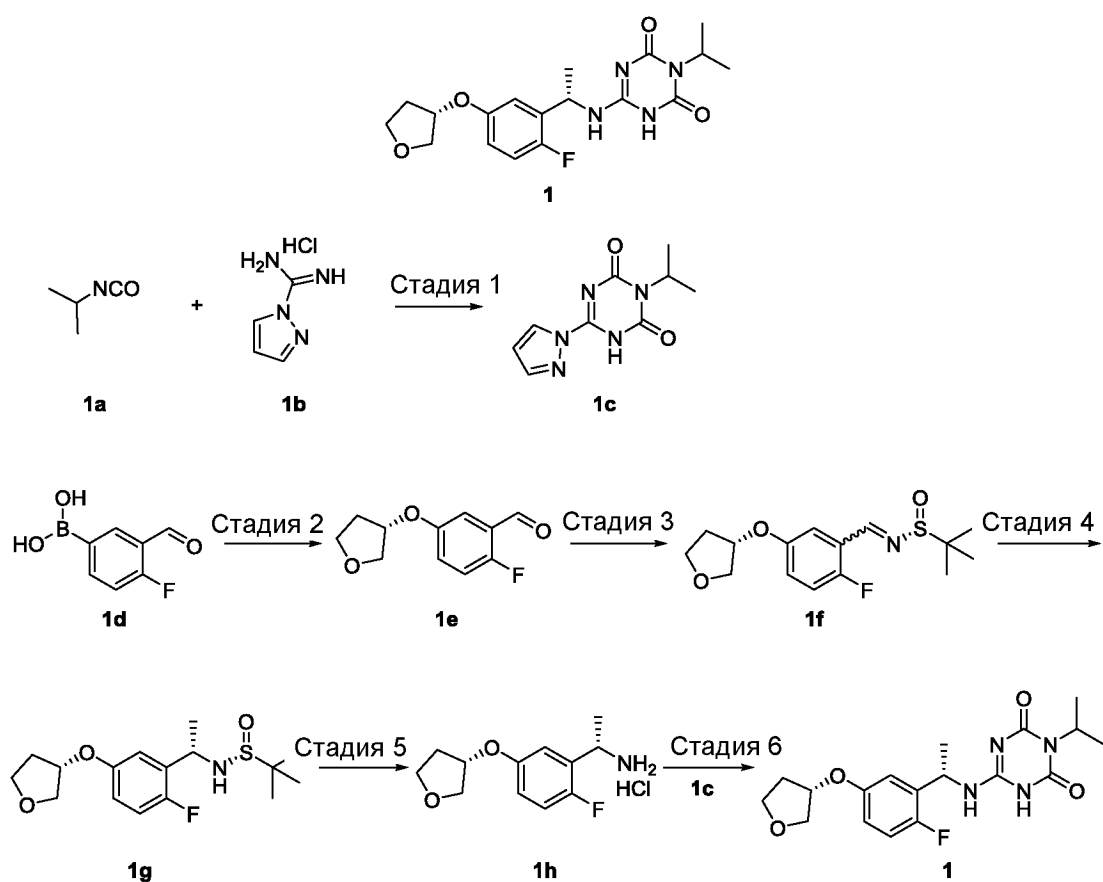
Температура реакции в разделе Примеры означает комнатную температуру, т.е. от 20°C до 30°C, если не указано иное.

Мониторинг протекания реакций, приведенных в разделе Примеры,

проводили по тонкослойной хроматографии (TLC). Система растворителей, используемая при проведении реакций, система элюентов для очистки колоночной хроматографией и смешанная система растворителей, используемая для тонкослойной хроматографии, включали: А: систему *n*-гексан/этилацетат и В: систему дихлорметан/метанол. Соотношение объемов растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества щелочных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1

10 6-(((*S*)-1-(2-Фтор-5-(((*S*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **1**



Стадия 1

15 3-Изопропил-6-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **1c**

2-Изоцианатопропан **1a** (4,06 г; 47,71 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) и 1*H*-пиразол-1-карбоксимидаида гидрохлорид **1b** (6,66 г; 45,44 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (35 мл). Раствор охлаждали до -10°C и по каплям в течение 5 мин добавляли 1,8-дизабициклоундец-7-ен (12,00 г; 47,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение еще 30 мин. Добавляли *N,N'*-карбонилдидиимдазол (9,80 г; 68,08 ммоль) в ледяной бане. Смесь охлаждали до

-5°C и по каплям в течение 10 мин добавляли 1,8-дизабициклоундец-7-ен (17,14 г; 68,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение еще 1 ч. По каплям при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2 н. раствор соляной кислоты (132 мл). Смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме, получая указанный в заголовке продукт **1c** (3,30 г; выход: 32,9%).

MS m/z (ESI (электрораспылительная ионизация)): 222,0 [M+1].

Стадия 2

(S)-2-Фтор-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегид **1e**

4-Фтор-3-формилфенилбензолбороновую кислоту **1d** (10,00 г; 59,55 ммоль; Hanhai Chemical Co., Ltd.) и (S)-тетрагидрофуран-3-ол (15,80 г; 179,33 ммоль; Accela ChemBio Inc.) растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли ацетат меди (22,00 г; 121,13 ммоль), пиридин (10,00 г; 126,42 ммоль) и триэтиламин (13,00 г; 128,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **1e** (1,00 г; выход: 8,0%).

MS m/z (ESI): 211,0 [M+1].

Стадия 3

(R)-N-(2-Фтор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **1f**

Соединение **1e** (1,00 г; 4,76 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (580 мг; 4,78 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли карбонат цезия (1,90 г; 5,83 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **1f** (1,40 г; выход: 93,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 313,9 [M+1].

Стадия 4

(R)-N-((S)-1-(2-Фтор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **1g**

Неочищенное соединение **1f** (100 мг; 0,32 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (0,22 мл; 0,66 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co.,

Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы В, получая указанный в заголовке продукт **1g** (105 мг; выход: 99,9%).

10 MS m/z (ESI): 330,0 [M+1].

Стадия 5

(S)-1-(2-Фтор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этан-1-амин
гидрохлорид **1h**

Соединение **1g** (105 мг; 0,32 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (101 мг; 0,85 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **1h** (83 мг; выход: 99,5%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

20 MS m/z (ESI): 208,9 [M-16].

Стадия 6

6-(((S)-1-(2-Фтор-5-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **1**

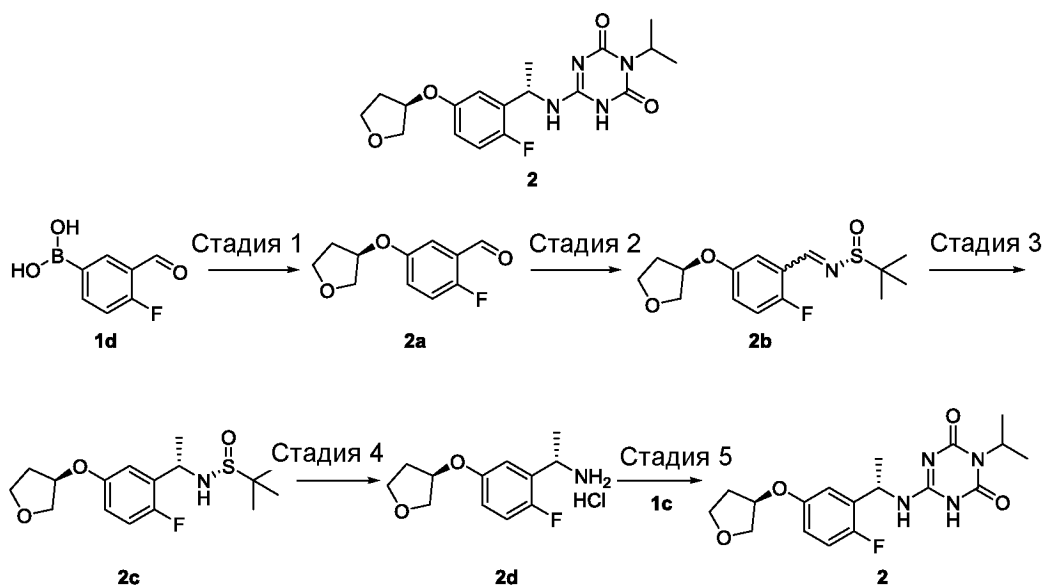
Соединение **1c** (70 мг; 0,32 ммоль) и соединение **1h** (83 мг; 0,32 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) и добавляли триэтиламин (64 мг; 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **1** (6 мг; выход: 5,0%).

30 MS m/z (ESI): 379,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (brs, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.89-3.71 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 2

6-(((*S*)-1-(2-Фтор-5-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **2**



Стадия 1

(*R*)-2-Фтор-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегид **2a**

Соединение **1d** (10 г; 59,5 ммоль) и (*R*)-тетрагидрофуран-3-ол (10 г; 113 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (100 мл) и добавляли пиридин (10 г; 126 ммоль; Adamas), триэтиламин (13 г; 129 ммоль; Adamas) и безводный ацетат меди (23 г; 127 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **2a** (1,9 г; выход: 15,2%).

MS *m/z* (ESI): 211,0 [*M*+1].

Стадия 2

(*R*)-*N*-(2-Фтор-5-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **2b**

Соединение **2a** (1,9 г; 9,04 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,1 г; 9,08 ммоль; Adamas) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли карбонат цезия (3,6 г; 11,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **2b** (2,8 г; выход: 98,8%).

MS m/z (ESI): 313,9 [M+1].

Стадия 3

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-Фтор-5-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **2c**

5 Неочищенное соединение **2b** (300 мг; 0,96 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (0,67 мл; 2,01 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы В, получая указанный в заголовке продукт **2c** (315 мг; выход: 99,9%).

MS m/z (ESI): 330,0 [M+1].

Стадия 4

(*S*)-1-(2-Фтор-5-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этиламина гидрохлорид **2d**

20 Соединение **2c** (315 мг; 0,96 ммоль) растворяли в этаноле (6 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (303 мг; 2,55 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **2d** (250 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 208,9 [M-16].

Стадия 5

30 6-(((*S*)-1-(2-Фтор-5-(((*R*)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **2**

Соединение **1c** (164 мг; 0,74 ммоль) и соединение **2d** (250 мг; 0,96 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидон (8 мл) и добавляли триэтиламин (75 мг; 0,74 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоскоростной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин;

скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **2** (30 мг; выход: 10,7%).

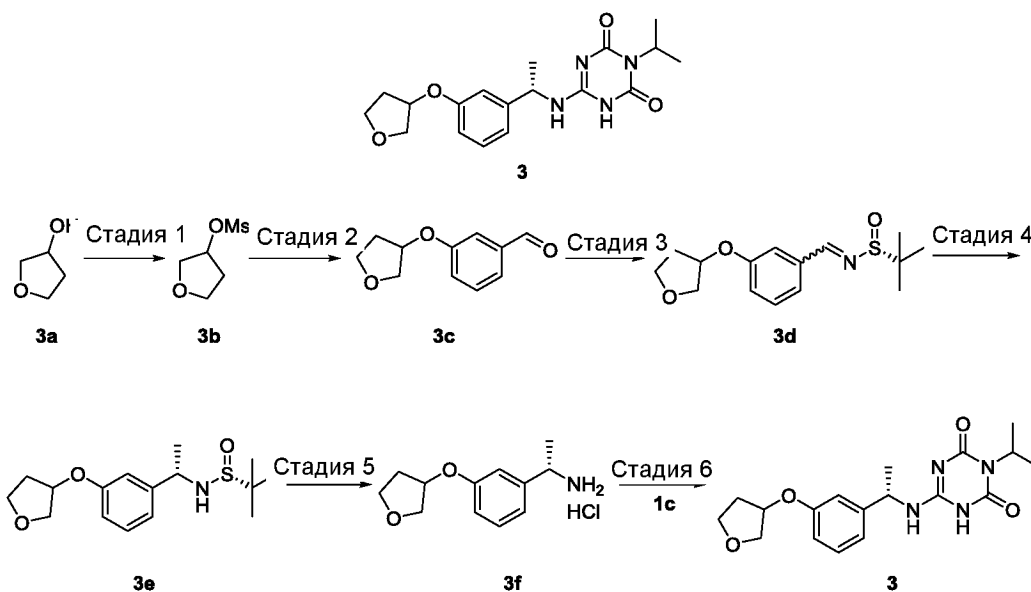
MS m/z (ESI): 379,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10.52 (brs, 1H), 7.27 (brs, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.92-6.83 (m, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 3.88-3.73 (m, 4H), 2.20 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 3

3-Изопропил-6-(((1*S*)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **3**

10



Стадия 1

Тетрагидрофуран-3-ил-метансульфонат **3b**

Тетрагидрофуран-3-ол **3a** (2,0 г; 22,7 ммоль; Accela ChemBio Inc.) и триэтиламин (3,4 г; 33,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли метансульфонилхлорид (2,84 г; 24,9 ммоль; Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.) при 0°C. В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавляли воду (100 мл) и осуществляли экстракцию дихлорметаном (20 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **3b** (3,1 г; выход: 82,2%).

25

Стадия 2

3-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензальдегид **3c**

Соединение **3b** (700 мг; 4,21 ммоль) и 3-гидроксибензальдегид (500 мг;

4,09 ммоль; Accela ChemBio Inc.) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и добавляли карбонат калия (850 мг; 6,16 ммоль). В смеси проводили взаимодействие при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **3c** (710 мг; выход: 90,2%).

MS m/z (ESI): 193,0 [M+1].

10 Стадия 3

(*R*)-2-Метил-*N*-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)бензилиден)пропан-2-сульфинамид **3d**

Соединение **3c** (710 мг; 3,69 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (450 мг; 3,71 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли карбонат цезия (1,5 г; 4,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **3d** (1,08 г; выход: 99,0%).

20 MS m/z (ESI): 296,0 [M+1].

Стадия 4

(*R*)-2-Метил-*N*-((1*S*)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид **3e**

Соединение **3d** (500 мг; 1,69 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Раствор охлаждали до -60°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (1,2 мл; 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) при 0°C и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **3e** (490 мг; выход: 92,9%).

35 MS m/z (ESI): 312.1[M+1].

Стадия 5

(1S)-1-(3-((Тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этиламина гидрохлорид **3f**

Соединение **3e** (490 мг; 1,57 ммоль) растворяли в этаноле (5,0 мл) и добавляли тионилхлорид (220 мг; 1,85 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **3f** (390 мг; 102%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 208,1 [M+1].

Стадия 6

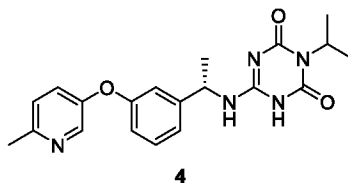
10 3-Изопропил-6-(((1S)-1-(3-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **3**

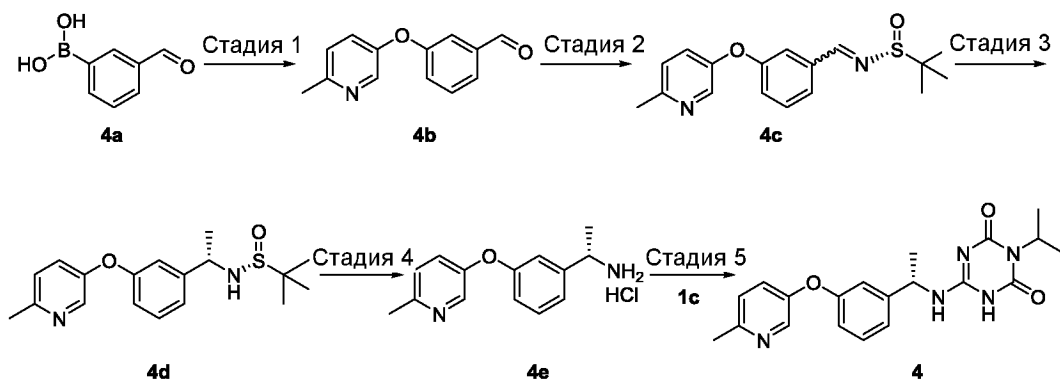
Соединение **1c** (150 мг; 0,68 ммоль) и соединение **3f** (211 мг; 0,87 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (6 мл) и добавляли триэтиламин (69 мг; 0,68 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **3** (40 мг; выход: 16,4%).

20 MS m/z (ESI): 361,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (brs, 1H), 7.28-7.25 (m, 2H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 2H), 4.81 (m, 1H), 3.90-3.74 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 4

25 (S)-3-Изопропил-6-((1-(3-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **4**



Стадия 1

3-((6-Метилпиридин-3-ил)окси)бензальдегид **4b**

(3-Формилфенил)бороновую кислоту **4a** (800 мг; 5,34 ммоль; Accela ChemBio Inc.) и 6-метилпиридин-3-ол (300 мг; 275 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (6,0 мл) и добавляли триэтиламин (560 мг; 5,54 ммоль), пиридин (440 мг; 5,56 ммоль) и безводный ацетат меди (1,0 г; 5,51 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **4b** (410 мг; выход: 69,9%).

MS m/z (ESI): 214,0 [M+1].

Стадия 2

(*R*)-2-Метил-*N*-(3-((6-метилпиридин-3-ил)окси)бензилиден)пропан-2-сульфинамид **4c**

Соединение **4b** (410 мг; 1,92 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (235 мг; 1,94 ммоль; Adamas) растворяли в дихлорметане (6 мл) и добавляли карбонат цезия (760 мг; 2,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **4c** (560 мг; выход: 92,0%).

MS m/z (ESI): 317,1 [M+1].

Стадия 3

(*R*)-2-Метил-*N*-((*S*)-1-(3-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид **4d**

Соединение **4c** (500 мг; 1,58 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до -60°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране

(1,1 мл; 3,3 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) при 0°C и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2).

- 5 Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **4d** (480 мг; выход: 91,3%).

10 MS m/z (ESI): 333,1 [M+1].

Стадия 4

(S)-1-(3-((6-Метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этиламина гидрохлорид **4e**

- Соединение **4d** (250 мг; 0,75 ммоль) растворяли в этаноле (6 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (238 мг; 2,00 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **4e** (199 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

20 MS m/z (ESI): 229,0 [M+1].

Стадия 5

(S)-3-Изопропил-6-((1-(3-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **4**

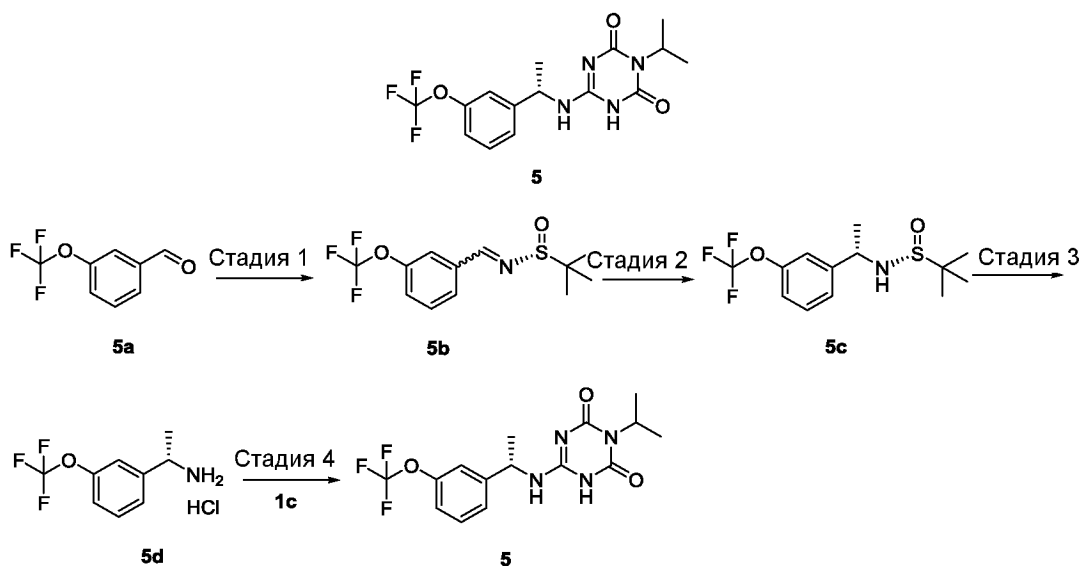
- Соединение **1c** (129 мг; 0,58 ммоль) и соединение **4e** (200 мг; 0,76 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (6 мл) и добавляли триэтиламин (59 мг; 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **4** (4 мг; выход: 1,8%).

MS m/z (ESI): 382,0 [M+1].

- ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (brs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.40-7.34 (m, 3H), 7.27 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 5

(S)-3-Изопропил-6-((1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-

2,4(1*H*,3*H*)-дион **5**

Стадия 1

5 (*R*)-2-Метил-*N*-(3-(трифторметокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамид **5b**

3-(Трифторметокси)бензальдегид **5a** (1,0 г; 5,26 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (640 мг; 5,28 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли карбонат цезия (2,1 г; 6,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **5b** (1,45 г; выход: 94,0%).

MS *m/z* (ESI): 294,0 [*M*+1].

Стадия 2

15 (*R*)-2-Метил-*N*-((*S*)-1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид **5c**

Соединение **5b** (500 мг; 1,70 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Раствор охлаждали до -60°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (1,2 мл; 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) при 0°C и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **5c** (490 мг; выход: 92,9%).

MS *m/z* (ESI): 310,0 [*M*+1].

Стадия 3

(S)-1-(3-(Трифторметокси)фенил)этиламина гидрохлорид **5d**

Соединение **5c** (250 мг; 0,81 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (256 мг; 2,15 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **5d** (195 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 188,8 [M-16].

Стадия 4

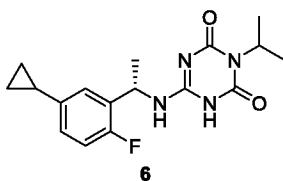
(S)-3-Изопропил-6-((1-(3-(трифторметокси)фенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **5**

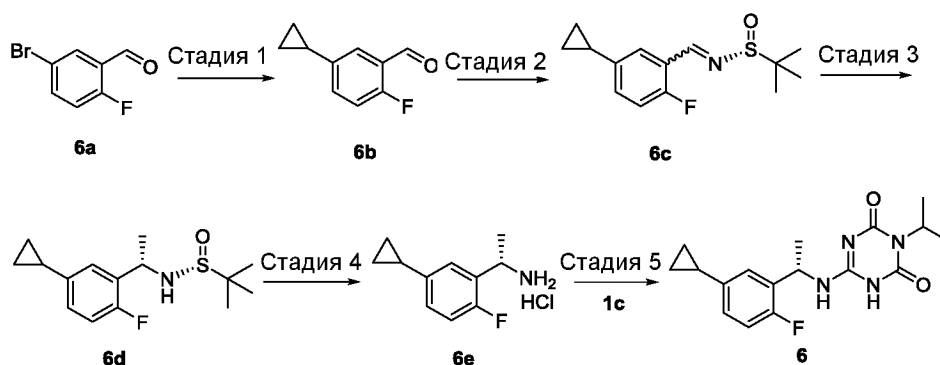
Соединение **1c** (119 мг; 0,54 ммоль) и соединение **5d** (195 мг; 0,81 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (6 мл) и добавляли триэтиламин (54 мг; 0,53 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **5** (30 мг; выход: 15,6%).

MS m/z (ESI): 359,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (brs, 1H), 7.68 (brs, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 1.42 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 6

(S)-6-((1-(5-Циклопропил-2-фторфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **6**



Стадия 1

5-Циклопропил-2-фторбензальдегид **6b**

5-Бром-2-фторбензальдегид **6a** (10,00 г; 49,26 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и циклопропилбороновую кислоту (6,35 г; 73,93 ммоль; Accela ChemBio Inc.) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и воде (5 мл) и добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия с дихлорметаном (2,42 г; 2,96 ммоль) и трифосфат калия (27,15 г; 128,07 ммоль). Систему три раза продували азотом, смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **6b** (7,00 г; выход: 86,6%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 10.32 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.70-0.66 (m, 2H).

Стадия 2

(R)-N-(5-Циклопропил-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **6c**

Соединение **6b** (1,00 г; 6,09 ммоль) и *(R)*-2-метилпропан-2-сульфинамид (738 мг; 6,09 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли карбонат цезия (2,38 г; 7,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **6c** (1,62 г; выход: 99,5%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 268,0 $[M+1]$.

Стадия 3

(R)-N-((*S*)-1-(5-Циклопропил-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид**6d**

Неочищенное соединение **6c** (1,62 г; 6,06 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (4,25 мл; 12,75 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co.,

Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы В, получая указанный в заголовке продукт **6d** (1,70 г; выход: 99,0%).

MS m/z (ESI): 284,0 [M+1].

Стадия 4

(S)-1-(5-Циклопропил-2-фторфенил)этиламина гидрохлорид **6e**

Соединение **6d** (300 мг; 1,06 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (335 мг; 2,82 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **6e** (228 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 179,9 [M+1].

Стадия 5

(S)-6-((1-(5-Циклопропил-2-фторфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **6**

Соединение **1c** (156 мг; 0,71 ммоль) и соединение **6e** (190 мг; 0,88 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) и добавляли триэтиламин (71 мг; 0,71 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **6** (50 мг; выход: 21,3%).

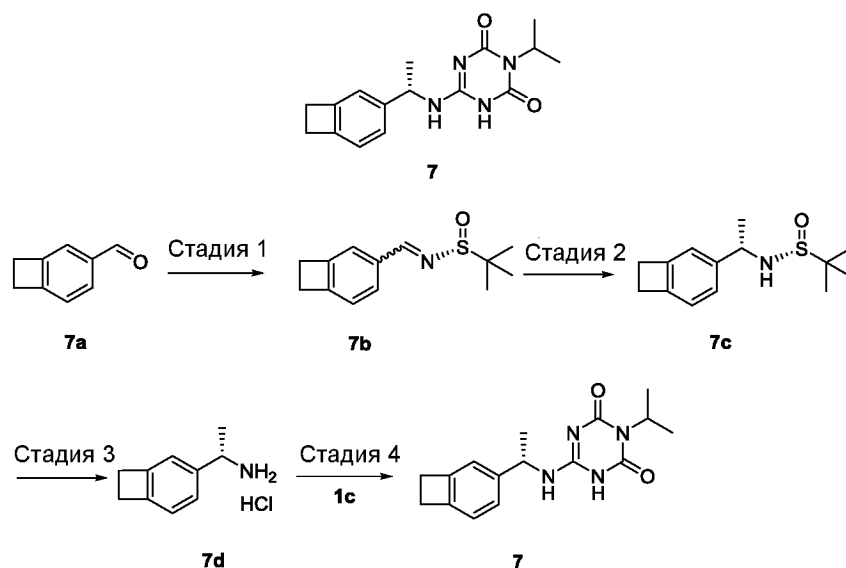
MS m/z (ESI): 333,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (brs, 1H), 7.20 (brs, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.40 (d, 3H), 1.29 (d, 6H), 0.95-0.91 (m, 2H), 0.65-0.62 (m, 2H).

Пример 7

(S)-6-((1-(Бицикло[4.2.0]октан-1(6),2,4-триен-3-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-

триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **7**



Стадия 1

- 5 *(R)*-*N*-(Бицикло[4.2.0]окт-1(6),2,4-триен-3-илметилен)-2-метилпропан-2-сульфинамид **7b**

Бицикло[4.2.0]окта-1(6),2,4-триен-3-карбальдегид **7a** (2,9 г; 22,0 ммоль; полученный “способом, изложенным на стадии 1 на стр. 512-513 описания патентной заявки WO2019023147A1”) и *(R)*-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,8 г; 23,0 ммоль) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли карбонат цезия (8,6 г; 26,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **7b** (5,7 г). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без
15 очистки.

MS *m/z* (ESI): 236,1 [*M*+1].

Стадия 2

- (R)*-*N*-((*S*)-1-(Бицикло[4.2.0]окт-1(6),2,4-триен-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **7c**

20 К раствору неочищенного соединения **7b** (2,8 г; 12,1 ммоль) в безводном дихлорметане (80 мл) по каплям добавляли 3 М раствор бромид метилмагния в метилтетрагидрофуране (8,1 мл; 24,2 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) при -50°C. В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный водный раствор
25 хлорида аммония (50 мл) и проводили экстракцию дихлорметаном (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием

элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **7c** (2,0 г; выход: 66,2%).

MS m/z (ESI): 252,1 [M+1].

Стадия 3

5 (S)-1-(Бицикло[4.2.0]октан-1(6),2,4-триен-3-ил)этиламина гидрохлорид **7d**

Соединение **7c** (500,0 мг; 2,0 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и по каплям добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в
10 заголовке продукт **7d** (366,0 мг). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 131,1 [M-16].

Стадия 4

15 (S)-6-((1-(Бицикло[4.2.0]октан-1(6),2,4-триен-3-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **7**

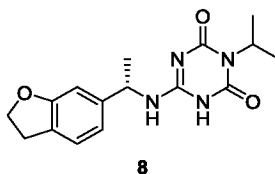
Соединение **1c** (182 мг; 0,82 ммоль) и соединение **7d** (182 мг; 0,99 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (6 мл) и добавляли триэтиламин (83 мг; 0,82 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоскоростной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **7** (30 мг; выход: 12,1%).

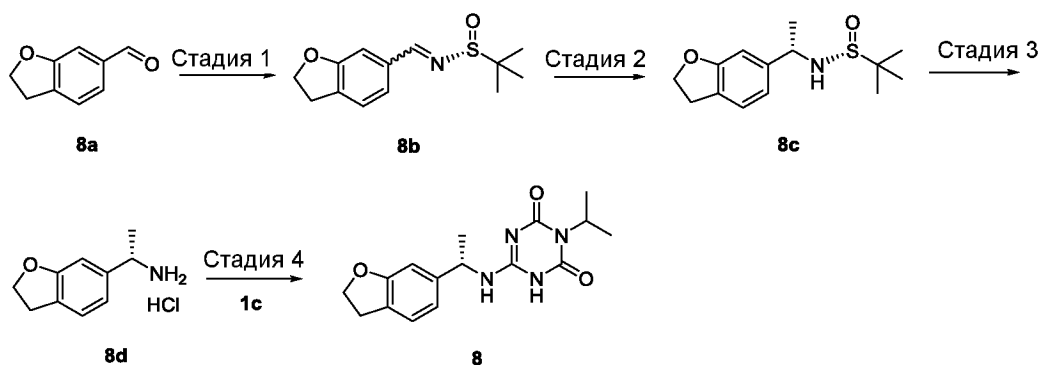
MS m/z (ESI): 301,0 [M+1].

25 ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (brs, 1H), 7.22 (brs, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 2H), 4.96 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.14-3.08 (m, 4H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 8

30 (S)-6-((1-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **8**





(*R*)-*N*-((2,3-Дигидробензофуран-6-ил)метилден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **8b**

2,3-Дигидробензофуран-6-карбальдегид **8a** (1,0 г; 6,8 ммоль; Jiangsu Aikon Biopharmaceutical R&D Co., Ltd.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (860,0 мг; 7,1 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) растворяли в дихлорметане (40 мл) и добавляли карбонат цезия (2,6 г; 8,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **8b** (1,8 г). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS *m/z* (ESI): 252,0 [*M*+1].

Стадия 2

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

8c

К раствору неочищенного соединения **8b** (1,7 г; 6,8 ммоль) в безводном дихлорметане (45 мл) по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в метилтетрагидрофуране (4,9 мл; 14,6 ммоль) при -50°C. В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и проводили экстракцию дихлорметаном (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **8c** (1,6 г; выход: 90,6%).

MS *m/z* (ESI): 268,1 [*M*+1].

Стадия 3

(*S*)-1-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)этиламина гидрохлорид **8d**

Соединение **8c** (534,0 мг; 2,0 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и по каплям добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **8d** (400,0 мг). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 147,1 [M-16].

5

Стадия 4

(S)-6-((1-(2,3-Дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **8**

Соединение **1c** (168 мг; 0,76 ммоль) и соединение **8d** (186 мг; 0,93 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) и добавляли триэтиламин (77 мг; 0,76 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоскоростной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **8** (15 мг; выход: 6,2%).

15

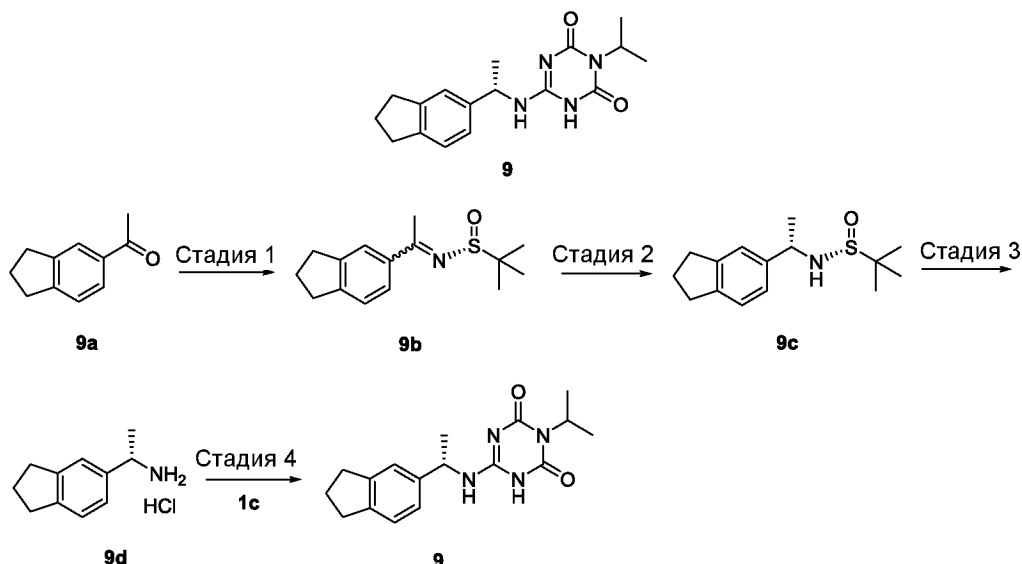
MS m/z (ESI): 317,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.45 (brs, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 2H), 3.14-3.11 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

20

Пример 9

(S)-6-((1-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **9**



25

Стадия 1

(*R*)-*N*-(1-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **9b**

К раствору 1-(2,3-дигидро-1*H*-инден-5-ил)этан-1-она **9a** (1,0 г; 6,3 ммоль; TCI (Shanghai) Co., Ltd.) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1,1 г; 8,8 ммоль;

Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) в безводном тетрагидрофуране (20 мл), добавляли 1 М раствор хлортриизопропоксититана в гексане (7,5 мл; 7,5 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **9b** (570,0 мг; выход: 34,7%).

MS m/z (ESI): 264,0 [M+1].

Стадия 2

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **9c**

К соединению **9b** (570 мг; 2,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (10 мл) по каплям добавляли 1 М раствор *L*-селектрида в тетрагидрофуране (3,5 мл; 3,5 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) при -78°C. В смеси проводили взаимодействие при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **9c** (570 мг). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 266,1 [M+1].

Стадия 3

(*S*)-1-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)этиламина гидрохлорид **9d**

Неочищенное соединение **9c** (570 мг; 2,2 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл) и по каплям добавляли 4 М раствор хлористого водорода в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **9d** (430,0 мг). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 145,1 [M-16].

Стадия 4

(*S*)-6-((1-(2,3-Дигидро-1*H*-инден-5-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **9**

Соединение **1c** (170 мг; 0,77 ммоль) и соединение **9d** (186 мг; 0,94 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) и добавляли триэтиламин (78 мг; 0,77 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали

высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **9** (30 мг; выход: 12,4%).

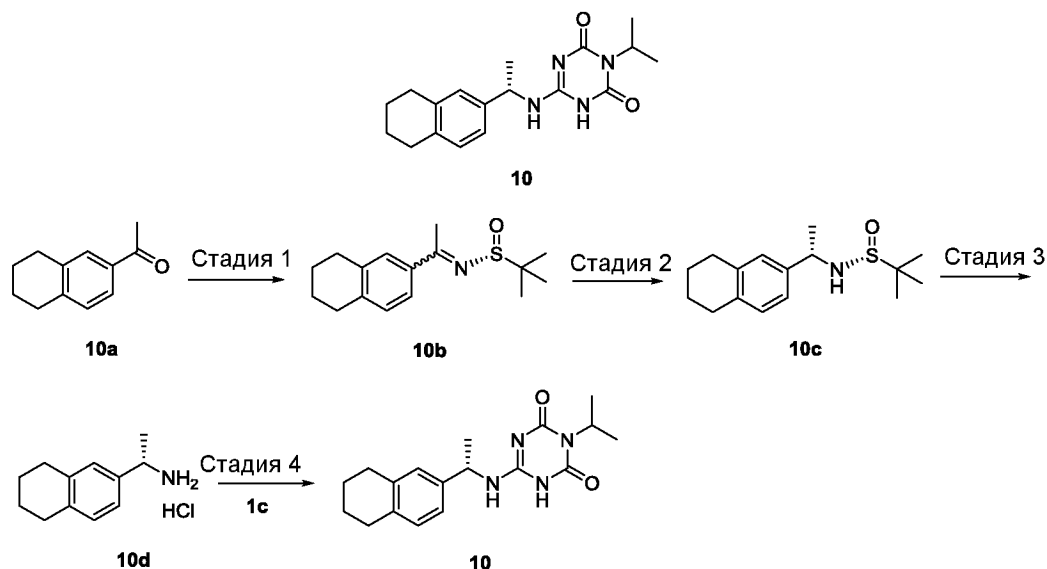
MS m/z (ESI): 315,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.45 (brs, 1H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 4H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

10

Пример 10

(S)-3-Изопропил-6-((1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион **10**



15

Стадия 1

(R)-2-Метил-N-(1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамид **10b**

К раствору 1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этан-1-она **10a** (2,0 г; 11,5 ммоль; Alfa Aesar (Tianjin) Chemical Co., Ltd.) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (2,1 г; 17,3 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) в безводном тетрагидрофуране (20 мл) добавляли тетраэтилтитанат (4,0 г; 17,3 ммоль; Energy Chemical). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (60 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (100 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **10b** (2,6 г; выход: 81,6%).

25

MS m/z (ESI): 278,0 [M+1].

Стадия 2

(*R*)-2-Метил-*N*-((*S*)-1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этил)пропан-2-сульфинамид **10c**

- 5 Соединение **10b** (350 мг; 1,26 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и по каплям добавляли 1 М раствор L-селектрида в тетрагидрофуране (2,02 мл; 2,02 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный
- 10 раствор хлорида аммония (10 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (40 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с
- 15 силикагелем с использованием элюирующей системы В, получая указанный в заголовке продукт **10c** (340 мг; выход: 96,4%).

MS m/z (ESI): 280,0 [M+1].

Стадия 3

(*S*)-1-(5,6,7,8-Тетрагидронафталин-2-ил)этиламина гидрохлорид **10d**

- 20 Соединение **10c** (340 мг; 1,22 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (290 мг; 2,43 ммоль; Shanghai Hushi Chemical Co., Ltd.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в
- 25 заголовке продукт **10d** (257 мг; выход: 99,8%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 158,9 [M-16].

Стадия 4

(*S*)-3-Изопропил-6-((1-(5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **10**

- 30 Соединение **1c** (271 мг; 1,23 ммоль) и соединение **10d** (257 мг; 1,47 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (8 мл) и добавляли триэтиламин (124 мг; 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **10** (40 мг;

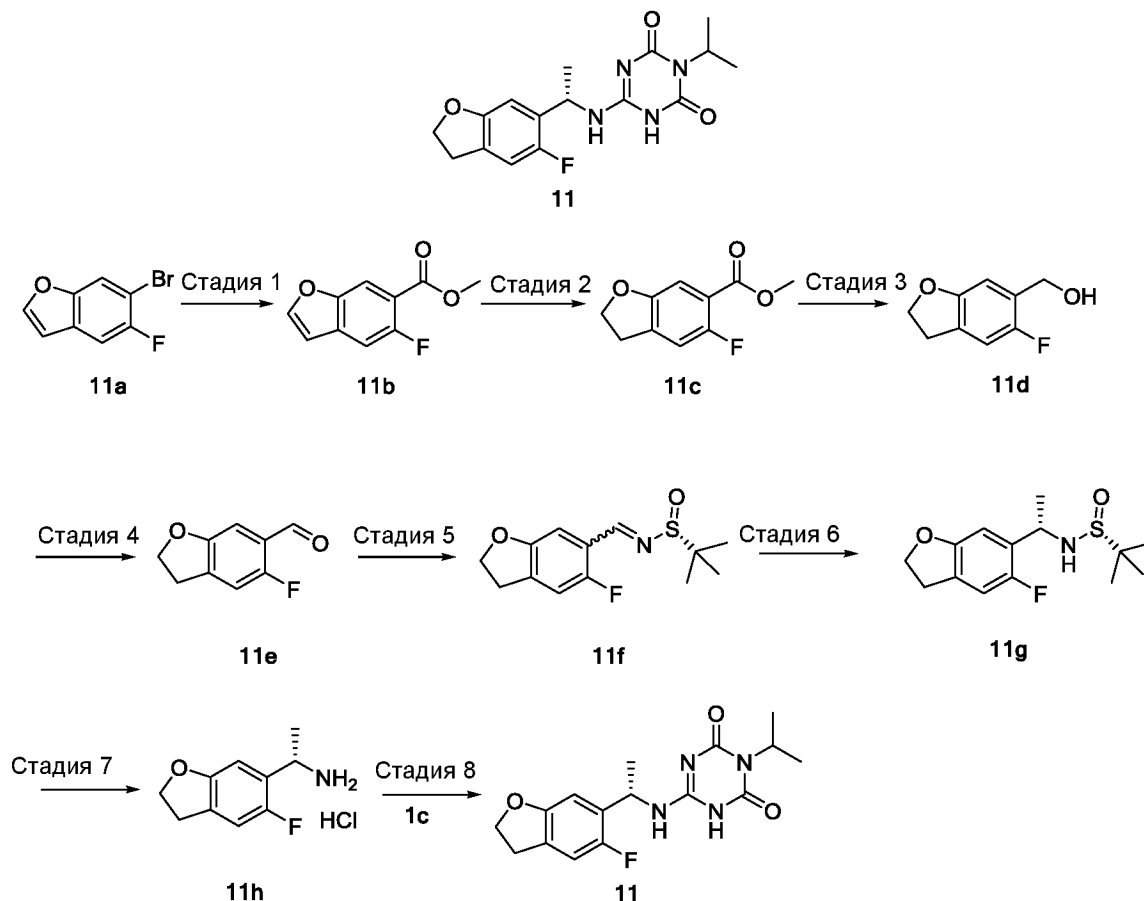
выход: 9,9%).

MS m/z (ESI): 329,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10.48 (brs, 1H), 7.23 (brs, 1H), 7.04-6.99 (m, 3H), 4.94 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 4H), 1.75-1.69 (m, 4H), 1.37 (d, 3H),
5 1.29 (d, 6H).

Пример 11

(S)-6-((1-(5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-
триазин-2,4(1H,3H)-дион **11**



10

Стадия 1

Метил-5-фторбензофуран-6-карбоксилат **11b**

6-Бром-5-фторбензофуран **11a** (3,20 г; 14,88 ммоль; получали “способом
15 синтеза промежуточного соединения A1.2b, приведенного на странице 36
описания патентной заявки WO2017219948A1”) растворяли в метаноле (50 мл) и
добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия с
дихлорметаном (1,26 г; 1,49 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (3,01 г; 29,75
ммоль). Систему три раза продували окисью углерода и реакционную смесь
20 перемешивали при 70°C в течение 40 ч. Реакционную смесь фильтровали и
концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали

хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **11b** (1,50 г; выход: 51,9%).

MS m/z (ESI): 194,8 [M+1].

Стадия 2

5 Метил-5-фтор-2,3-дигидробензофуран-6-карбоксилат **11c**

Соединение **11b** (1,50 г; 7,73 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли катализатор гидрирования 10%-ный палладий на угле (влажный). Систему три раза продували водородом и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при 10 пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **11c** (1,37 г; выход: 90,4%).

MS m/z (ESI): 196,8 [M+1].

Стадия 3

15 (5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метанол **11d**

Соединение **11c** (1,37 г; 7,0 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и по каплям добавляли 2 М раствор боргидрида лития в тетрагидрофуране (34,9 мл; 69,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили, добавляя метанол (5 мл) в ледяной 20 бане, и реакционную смесь подводили до pH 6, используя 1 М соляную кислоту, и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в 25 заголовке продукт **11d** (1,05 г; выход: 89,4%).

MS m/z (ESI): 190,0 [M+22].

Стадия 4

5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-карбальдегид **11e**

Соединение **11d** (1,05 г; 6,24 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и 30 добавляли окислитель Десса-Мартина (3,97 г; 9,36 ммоль). В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили, добавляя насыщенный тиосульфат натрия (20 мл) и насыщенный бикарбонат натрия (20 мл) в ледяной бане, и проводили экстракцию дихлорметаном (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, 35 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **11e** (1,03 г;

выход: 99,3%).

MS m/z (ESI): 167,0 [M+1].

Стадия 5

(*R*)-*N*-((5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)метилден)-2-метилпропан-2-
сульфинамид **11f**

Соединение **11e** (1,30 г; 7,82 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,42 г; 11,72 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли карбонат цезия (1,58 г; 14,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **11f** (2,80 г). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 270,0 [M+1].

Стадия 6

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)-2-метилпропан-2-
сульфинамид **11g**

К раствору неочищенного соединения **11f** (2,80 г; 10,40 ммоль) в безводном дихлорметане (45 мл) по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в метилтетрагидрофуране (6,93 мл; 20,79 ммоль) при -50°C. В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл) и проводили экстракцию дихлорметаном (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **11g** (1,50 г; выход: 50,56%).

MS m/z (ESI): 286,0 [M+1].

Стадия 7

(*S*)-1-(5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этиламина гидрохлорид **11h**

Соединение **11g** (300 мг; 1,05 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) и по каплям добавляли тионилхлорид (250 мг; 2,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **11h** (228 мг). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS m/z (ESI): 164,9 [M-16].

Стадия 8

(S)-6-((1-(5-Фтор-2,3-дигидробензофуран-6-ил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-
триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **11**

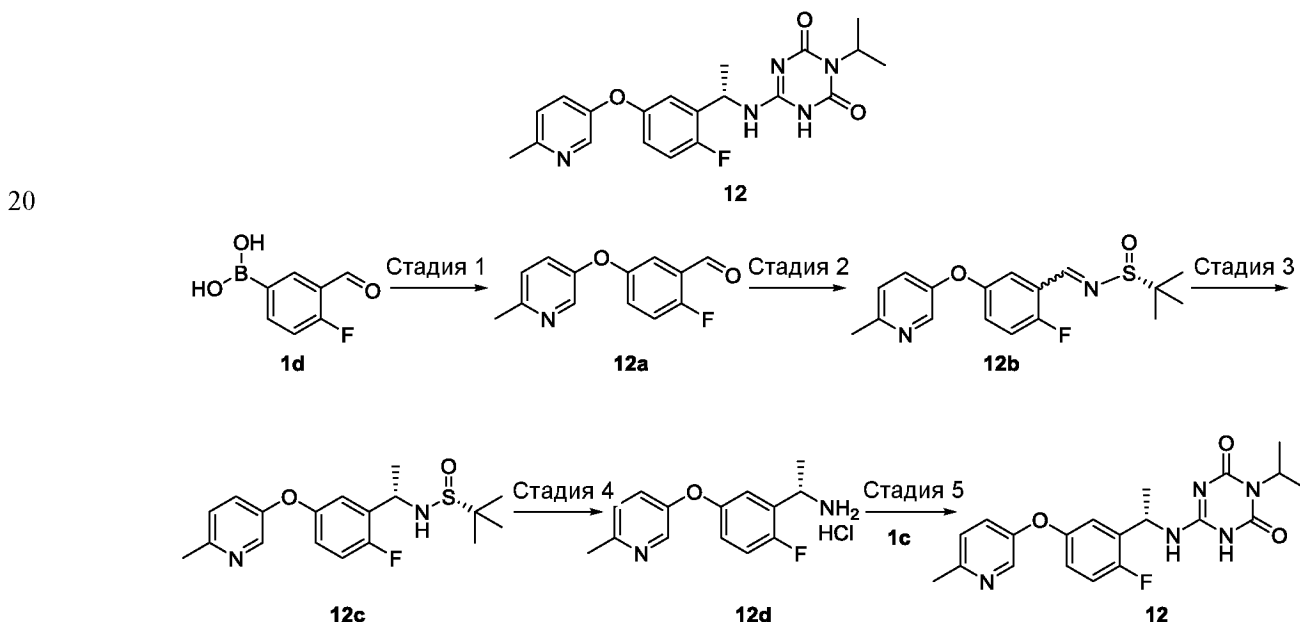
5 Соединение **1c** (232 мг; 1,05 ммоль) и соединение **11h** (228 мг; 1,05 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (6 мл) и добавляли триэтиламин (106 мг; 1,05 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония),
10 ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **11** (90 мг; выход: 25,7%).

MS m/z (ESI): 334,9 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (brs, 1H), 7.28 (brs, 1H), 7.08 (d, 1H),
15 6.75 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.53-4.50 (m, 2H), 3.16-3.13 (m, 2H), 1.38-1.37 (d, 3H), 1.30-1.28 (d, 6H).

Пример 12

(S)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-
изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **12**



Стадия 1

2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)бензальдегид **12a**

25 Соединение **1d** (61,55 г; 363,25 ммоль) и 6-метилпиридин-3-ол (20,00 г; 183,28 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в дихлорметане (800 мл) и добавляли триэтиламин (37,02 г; 366,53 ммоль), пиридин (28,99 г; 366,50 ммоль) и

безводный ацетат меди (66,58 г; 366,57 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **12a** (8,00 г; выход: 18,9%).

MS m/z (ESI): 231,9 [M+1].

Стадия 2

(*R*)-*N*-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)бензилиден)-2-метилпропан-2-

10 сульфинамид **12b**

Соединение **12a** (8,00 г; 34,60 ммоль) и (*R*)-2-метилпропан-2-сульфинамид (6,29 г; 51,90 ммоль) растворяли в дихлорметане (200 мл) и добавляли карбонат цезия (20,30 г; 62,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием элюирующей системы А, получая указанный в заголовке продукт **12b** (8,20 г; выход: 70,9%).

MS m/z (ESI): 334,9 [M+1].

Стадия 3

20 (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)-2-метилпропан-2-
сульфинамид **12c**

Соединение **12b** (8,20 г; 24,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл). Реакционную смесь охлаждали до -60°C в атмосфере азота и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (17,2 мл; 51,49 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) при 0°C и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **12c** (2,10 г; выход: 24,4%).

MS m/z (ESI): 349,0 [M-1].

Стадия 4

(*S*)-1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этиламина гидрохлорид **12d**

Соединение **12c** (1,10 г; 3,14 ммоль) растворяли в этаноле (12 мл). Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (747 мг; 6,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

5 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **12d** (887 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

MS *m/z* (ESI): 247,0 [M+1].

10

Стадия 5

(*S*)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **12**

Соединение **1c** (694 мг; 3,14 ммоль) и соединение **12d** (887 мг; 3,14 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (12 мл) и добавляли триэтиламин (317 мг; 3,13 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали

15 высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **12** (480 мг;

20 выход: 38,3%).

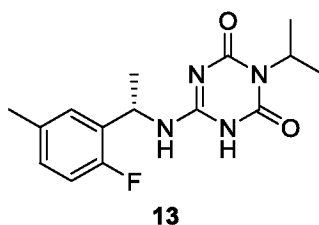
MS *m/z* (ESI): 399,9 [M+1].

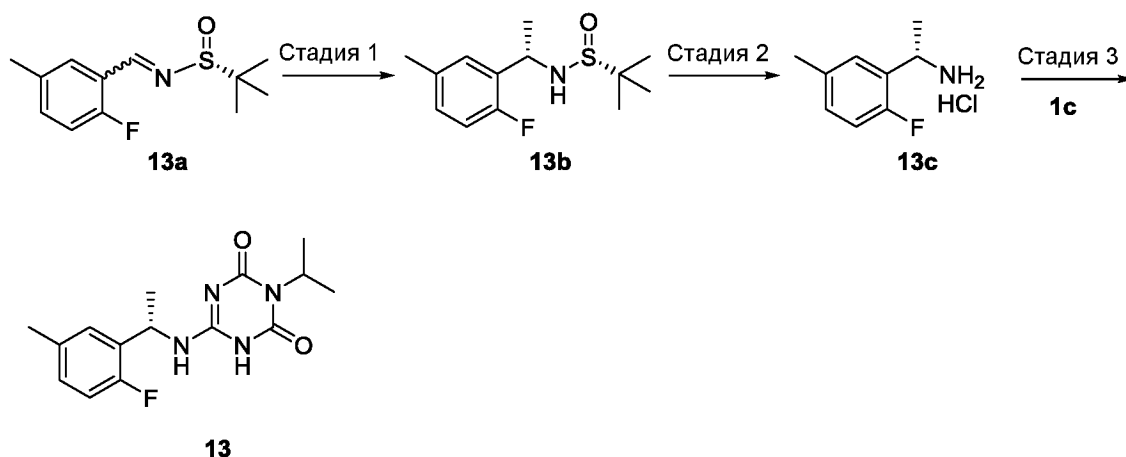
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (brs, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.34-7.21 (m, 4H), 7.12 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.41 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

25

Пример 13

(*S*)-6-((1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **13**





Стадия 1

(*R*)-*N*-((*S*)-1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид **13b**

(*R*)-*N*-(2-Фтор-5-метилбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид **13a**

- 5 (6,90 г; 28,59 ммоль; получали “способом синтеза промежуточного соединения 3В, приведенного на стр. 56 описания патентной заявки WO2020092208A1”) растворяли в дихлорметане (100 мл) и систему три раза продували азотом. Реакционную смесь охлаждали до -60°C и по каплям добавляли 3 М раствор бромида метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (19,1 мл; 57,18 ммоль).
- 10 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (100 мл) и органическую фазу отделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
- 15 фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **13b** (5.60 г; выход: 76,1%).

MS *m/z* (ESI): 258,0 [*M*+1].

Стадия 2

(*S*)-1-(2-Фтор-5-метилфенил)этиламина гидрохлорид **13c**

Соединение **13b** (670 мг; 2,60 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл).

- 25 Раствор охлаждали до 0°C и по каплям добавляли тионилхлорид (620 мг; 5,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **13c** (493 мг; выход: 99,9%). Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без

очистки.

MS m/z (ESI): 153,9 [M+1].

Стадия 3

(S)-6-((1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)амино)-3-изопропил-1,3,5-триазин-
2,4(1*H*,3*H*)-дион **13**

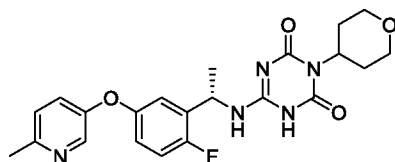
Соединение **1с** (712 мг; 3,22 ммоль) и соединение **13с** (493 мг; 2,60 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (10 мл) и добавляли триэтиламин (326 мг; 3,22 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч и очищали высокоскоростной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **13** (400 мг; выход: 40,6%).

MS m/z (ESI): 306,9 [M+1].

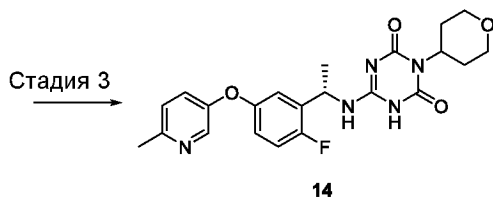
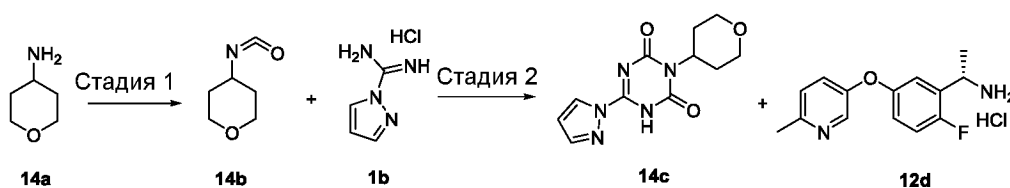
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.42 (brs, 1H), 7.22-7.05 (m, 4H), 5.21 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 1.29 (d, 6H).

Пример 14

(S)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **14**



14



Стадия 1

4-Изоцианатотетрагидро-2*H*-пиран **14b**

К бис(трихлорметил)карбонату (11,9 г; 40,0 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) в безводном дихлорметане (30 мл) медленно по каплям добавляли

раствор тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин **14a** (10,0 г; 100,0 ммоль; Accela ChemBio Inc.) и *N,N*-диизопропилэтиламина (28,4 г; 220,0 ммоль; Shanghai Titan Scientific Co., Ltd.) в безводном дихлорметане (120 мл) при 15°C. В смеси проводили взаимодействие при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный указанный в заголовке продукт **14b**. Неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2

6-(1*H*-Пиразол-1-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **14c**

К раствору соединения **1b** (10,5 г; 95,2 ммоль) и неочищенного соединения **14b** в безводном *N,N*-диметилацетамиде (120 мл) медленно по каплям добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (15,2 г; 100,0 ммоль; Accela ChemBio Inc.) при -10°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь добавляли карбонилдиимидазол (23,2 г; 142,8 ммоль; Bide Pharmatech Ltd.) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (21,7 г; 142,8 ммоль; Accela ChemBio Inc.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к полученному остатку добавляли дихлорметан. Смесь перемешивали и фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **14c** (16,6 г; выход за две стадии: 63,4%).

MS *m/z* (ESI): 264,1 [*M*+1].

Стадия 3

(*S*)-6-((1-(2-Фтор-5-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **14**

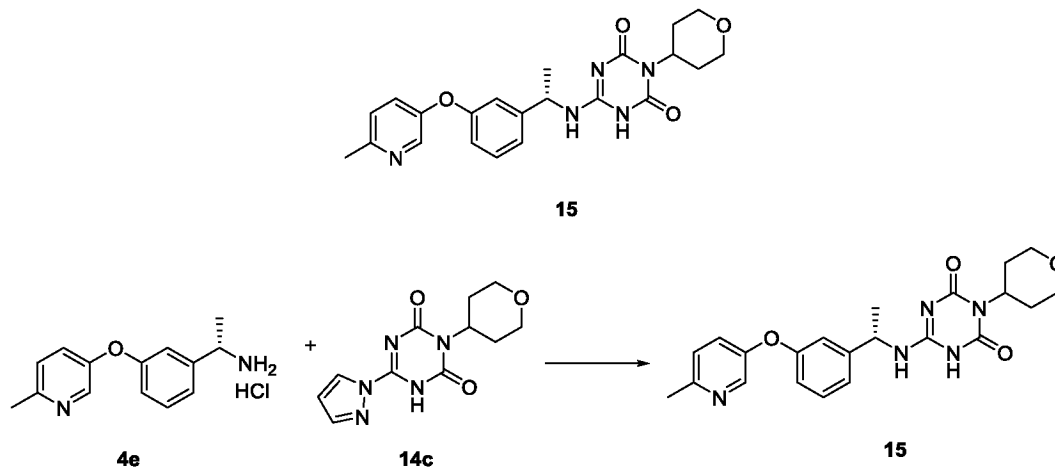
Соединение **14c** (148,3 мг; 0,7 ммоль) и соединение **12d** (198,0 мг; 0,7 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (2 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (452,6 мг; 3,5 ммоль). В смеси проводили взаимодействие в микроволновой реакторе при 140°C в течение 2 ч и смесь очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Sharpsil-T Prep C18; 5 мкм; 30 × 150 мм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, содержание ацетонитрила возрастало от 16% (об./об.) до 36% (об./об.) за 20 мин; 30 мл/мин; детекция на длинах волн: 214 и 254 нм), получая указанный в заголовке продукт **14** (95,0 мг; выход: 30,7%).

MS *m/z* (ESI): 442,1 [*M*+1].

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.20 (s, 1H), 7.79 (brs, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.26 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.42-1.33 (m, 4H).

Пример 15

- 5 (S)-6-((1-(3-((6-Метилпиридин-3-ил)окси)фенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион **15**



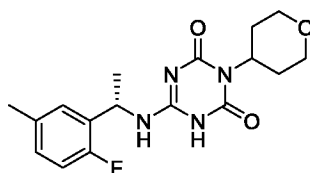
- Соединение **14c** (337,0 мг; 1,3 ммоль) и соединение **4e** (338,9 мг; 0,7 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидоне (4 мл) и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (827,3 мг; 6,4 ммоль). В смеси проводили взаимодействие в микроволновом реакторе при 140°C в течение 2 ч и смесь очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Sharpsil-T Prep C18; 5 мкм; 30 × 150 мм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, содержание ацетонитрила возрастало от 16% (об./об.) до 36% (об./об.) за 20 мин; 30 мл/мин; детекция на длинах волн: 214 и 254 нм), получая указанный в заголовке продукт **15** (166,0 мг; выход: 30,6%).

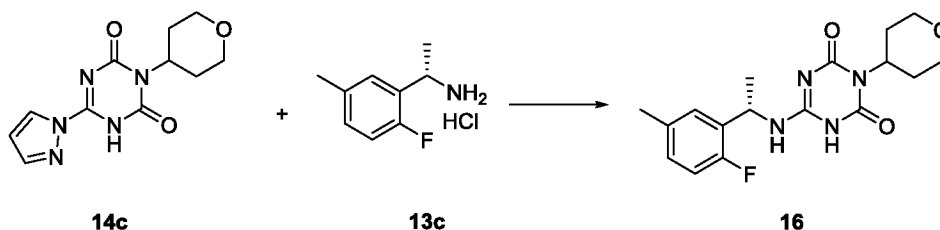
MS m/z (ESI): 424,1 $[M+1]$.

- ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.24 (d, 1H), 7.66 (brs, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.14 (d 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d 1H), 5.04 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.89-3.85 (m, 2H), 3.31-3.27 (m, 3H), 2.51-2.47 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.41-1.38 (m, 4H).

Пример 16

- (S)-6-((1-(2-Фтор-5-метилфенил)этил)амино)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1H,3H)-дион **16**

**16**



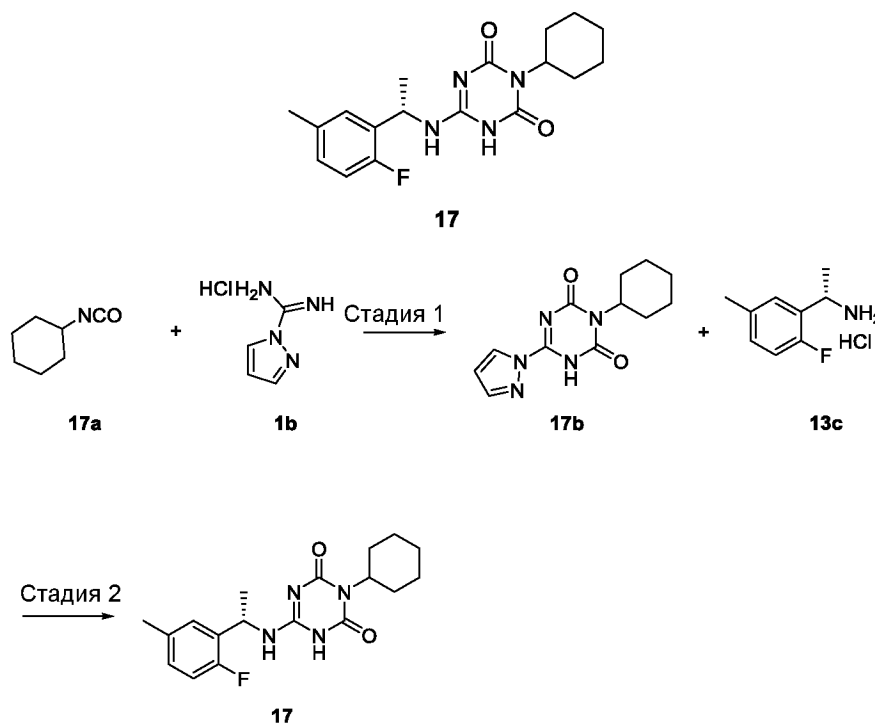
Соединение **14c** (425 мг; 1,61 ммоль) и соединение **13c** (297 мг; 1,94 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 мМ бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **16** (310 мг; выход: 55,1%).

MS m/z (ESI): 349,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (brs, 1H), 7.28-7.05 (m, 4H), 5.22 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 3.90-3.86 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.45-1.39 (m, 5H).

Пример 17

(S)-3-Циклогексил-6-((1-(2-фтор-5-метилфенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **17**



Стадия 1

3-Циклогексил-6-(1*H*-пиразол-1-ил)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **17b**

Циклогексилизоцианат **17a** (8,97 г; 71,66 ммоль; Shanghai Titan Scientific

Co., Ltd.) и соединение **1b** (10,00 г; 68,22 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (50 мл). Реакционную смесь охлаждали до -10°C и по каплям в течение 5 мин добавляли 1,8-диазабициклоундец-7-ен (17,18 г; 68,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение еще 30 мин. Далее добавляли *N,N'*-карбонилдиимидазол (14,73 г; 102,33 ммоль) в ледяной бане. Реакционную смесь охлаждали до -5°C и по каплям в течение 10 мин добавляли 1,8-диазабициклоундец-7-ен (25,77 г; 102,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение еще 1 ч. По каплям при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2 н. соляную кислоту (197 мл). Смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме, получая указанный в заголовке продукт **17b** (16,00 г; выход: 89,8%).

MS *m/z* (ESI): 262,0 [*M*+1].

Стадия 2

(*S*)-3-Циклогексил-6-((1-(2-фтор-5-метилфенил)этил)амино)-1,3,5-триазин-2,4(1*H*,3*H*)-дион **17**

Соединение **17b** (680 мг; 2,60 ммоль) и соединение **13c** (392 мг; 2,56 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Boston Phlex C18; 150 × 30 мм; 5 мкм; система элюирования: вода (с 10 mM бикарбонатом аммония), ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила; градиентное элюирование в течение 20 мин; скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **17** (420 мг; выход: 46,6%).

MS *m/z* (ESI): 347,0 [*M*+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (brs, 1H), 7.27-7.05 (m, 4H), 5.21 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.23-2.14 (m, 2H), 1.75-1.72 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.41-1.40 (d, 3H), 1.28-1.18 (m, 2H), 1.07 (m, 1H).

Биологическая оценка

Далее настоящее изобретение будет описано и разъяснено со ссылкой на приведенные ниже примеры тестирования, но эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

Пример тестирования 1. Ингибирующие эффекты соединений, описанных в данной заявке, в отношении АТФазной активности миозина

Приведенный ниже метод использовали для определения ингибирующих эффектов соединений, описанных в данной заявке, в отношении АТФазной активности миозина, и ниже кратко описан метод эксперимента.

I. Материалы и устройства

1. Актин сердечной мышцы (Cytoskeleton, AD99).
2. S1 фрагмент двигательного белка миозина (Cytoskeleton, CS-MYS03).
3. АТФ (Sigma, A7699-1G).
- 5 4. 1 М трис-HCl буфер, pH 7,5, UltraPure™ (Thermo, 15567027).
5. Биохимический набор для определения фосфата CytoPhos™ (Cytoskeleton, BK054).
6. Раствор хлорида магния (Sigma, 68475-100ML-F).
7. Раствор хлорида калия (Sigma, 60142-100ML-F).
- 10 8. EGTA (этиленгликольтетрауксусная кислота) (Sigma, E3889-100G).
9. 96-Луночный планшет (Corning, 3697).
10. 96-Луночный планшет с лунками с U-образным дном (Corning, 3795).
11. Микропланшетный ридер (BMG, PHERAstar).
12. Инкубатор с поддержанием постоянной температуры (BOXUN, SPX-15 100B-Z).

II. Методики

- Актин сердечной мышцы (1,61 мкМ) и S1 фрагмент двигательного белка миозина (0,07 мкМ) смешивали с низкомолекулярными соединениями в разных концентрациях (исходя из начальной концентрации 100 мкМ, выполняли 3-кратные серийные разведения с получением 9 концентраций) и планшет инкубировали при 37°C в течение 1 ч. Затем добавляли 120 мкМ раствор АТФ и планшет инкубировали при 37°C в течение 2 ч. В заключение, в каждую лунку добавляли раствор для определения фосфата из биохимического набора CytoPhos™ (по 70 мкл/лунка) и планшет инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин. Показания оптической плотности (OD) на длине волны 650 нм снимали на микропланшетном ридере. Количество неорганического фосфата (Pi) рассчитывали в соответствии со стандартной кривой. Данные обрабатывали, используя программное обеспечение GraphPad. Строили кривую ингибирования исходя из концентраций соединений и соответствующих степеней ингибирования, и рассчитывали концентрацию, при которой степень ингибирования составляла 50%, т.е. значение IC₅₀. Результаты эксперимента подробно описаны в Таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующее действие соединений, описанных в данной заявке, на АТФазную активность миозина

№ примера	IC ₅₀ (мкМ)
1	2,41

2	2,55
3	5,11
4	1,66
5	1,98
6	0,45
7	1,33
8	3,75
9	0,68
10	0,62
11	1,39
12	0,81
13	1,00
14	0,35
15	1,13
16	1,06

Вывод: соединения, описанные в данной заявке, обладают хорошим ингибирующим действием в отношении АТФазной активности миозина.

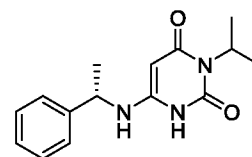
5 Пример тестирования 2. Фармакокинетическая оценка соединения, описанного в данной заявке, на биглях

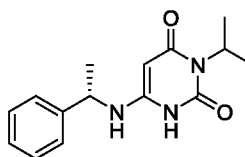
1. Краткое описание

При использовании биглей в качестве тестируемых животных концентрацию тестируемых соединений в плазме крови в разные моменты времени после внутрижелудочного введения и внутривенной инъекции определяли методом жидкостной хроматографии в сочетании с tandemной масс-спектрометрией (LC/MS/MS). Фармакокинетические характеристики соединения, описанного в данной заявке, изучали на биглях и проводили оценку его фармакокинетического профиля.

15 2. Протокол эксперимента

2.1. Экспериментальные соединения



Соединение из примера 16; соединение MYK-461 ( MYK-461 , пример 1 из WO2014205223A1).

2.2. Экспериментальные животные

Фармакокинетика соединения из примера **16** на биглях: 8 биглей; с равным количеством самцов и самок, разделенных на 2 группы по 4 особи; предоставлены Shanghai Medicilon Inc.

- 5 Фармакокинетика соединения MYK-461 на биглях: 6 биглей, самцов, разделенных на 2 группы по 3 особи; предоставлены Shanghai Medicilon Inc.

2.3. Приготовление растворов соединений

- Отмеряли определенное количество соединения из примера **16** и добавляли смесь из 5% DMSO, 30% пропиленгликоля (PG), 30% полиэтиленгликоля (ПЭГ) 400 и 35% физиологического раствора, получая прозрачный раствор.
- 10

Отмеряли определенное количество соединения MYK-461 и добавляли смесь из 5% DMSO, 20% PG, 20% ПЭГ400 и 55% физиологического раствора, получая прозрачный раствор.

- 15 2.4. Введение

Биглей не кормили в течение ночи и затем вводили соединения путем внутрижелудочного введения и путем внутривенной инъекции в дозах 2 мг/кг и 0,5 мг/кг, соответственно, и в объемах 5 мл/кг и 2 мл/кг, соответственно.

3. Методики

- 20 Из яремных вен или вен передних конечностей животных в группе с внутрижелудочным введением отбирали образцы крови по 1,0 мл в моменты времени до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 12,0 ч и 24,0 ч после введения, помещали в пробирки с раствором дикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA-K₂) в качестве антикоагулянта, центрифугировали при 10000 об./мин в течение 5 мин (4°C), отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -80°C до проведения анализа.
- 25 Отбор крови для процесса центрифугирования проводили в условиях ледяной бани. Через три часа после введения кормление возобновляли.

- Образцы крови у животных в группе с внутривенной инъекцией отбирали в моменты времени до введения и через 5 мин, 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 12,0 ч и 24,0 ч после введения и обрабатывали так же, как и в группе с внутрижелудочным введением.
- 30

- Определение концентраций тестируемых соединений, введенных в разных дозах, в плазме крови биглей после внутрижелудочного введения и внутривенной инъекции: для каждого момента времени после введения смешивали по 30 мкл плазмы крови биглей с раствором внутреннего стандарта (внутренний стандарт для соединения из примера **16**: варфарин в концентрации 100 нг/мл; внутренний
- 35

- стандарт для соединения МҮК-461: толбутамид в концентрации 100 нг/мл) и 300 мкл метанола; смесь перемешивали вихревым способом в течение 1 мин, центрифугировали при 18000 g в течение 7 мин и 200 мкл супернатанта переносили в 96-луночный планшет; по 1 мкл супернатанта отбирали для проведения анализа посредством LC/MS/MS.

4. Фармакокинетические параметры

Таблица 2. Фармакокинетические параметры для соединения, описанного в данной заявке, на биглях

Соединение	Путь введения	Доза (мг/кг)	Макс. конц-я в плазме крови	Площадь под кривой	Период полу-выведения	Среднее время удержания	Клиренс	Каж. объем распределения
			C_{max} (нг/мл)	AUC (нг/мл*ч)	$T_{1/2}$ (ч)	MRT (ч)	CL/F (мл/мин/кг)	Vz/F (мл/кг)
Пример 16	Внутривенная инъекция	0,5	1077	716	5,6	7,5	10,4	5022
	Внутрижелудочное введение	2	1537	3102	7,5	9,5	9,26	6050
МҮК-461	Внутривенная инъекция	0,5	215	1376	47,2	72,2	1,63	6308
	Внутрижелудочное введение	2	1437	8719	38,9	59,2	1,48	3897

- Вывод: соединение из примера 16 настоящего изобретения демонстрировало хороший профиль всасывания у биглей. Кроме того, соединение из примера 16 настоящего изобретения имеет значительно более короткий $T_{1/2}$. Соединение МҮК-461 имеет более длительный $T_{1/2}$, поэтому его накопление представляется более серьезным явлением с клинической точки зрения, и при введении в условиях клиники необходимо постоянно проводить корректировку, что повышает риск медикаментозного лечения. С клинической точки зрения снижение $T_{1/2}$ может уменьшать или предотвращать накопление лекарственного средства в организме, что способствует определению дозировок для пациентов и позволяет избежать рисков, связанных с накоплением. Очевидно, что соединение из примера 16 настоящего изобретения обладает значительными фармакокинетическими преимуществами по сравнению с

соединением МҮК-461.

Пример тестирования 3. Фармакокинетическая оценка соединения, описанного в данной заявке, на яванских макаках

5 1. Краткое описание

При использовании яванских макак в качестве тестируемых животных концентрацию тестируемых соединений в плазме крови в разные моменты времени после внутрижелудочного введения и внутривенной инъекции определяли методом LC/MS/MS. Фармакокинетические характеристики соединения, описанного в данной заявке, изучали на яванских макаках и проводили оценку его фармакокинетического профиля.

2. Протокол эксперимента

2.1. Экспериментальные соединения

Соединение из примера 16 и соединение МҮК-461.

15 2.2. Экспериментальные животные

Фармакокинетика соединения из примера 16 на яванских макаках: 8 яванских макак; с равным количеством самцов и самок, разделенных на 2 группы по 4 особи; предоставлены Shanghai Medicilon Inc.

Фармакокинетика соединения МҮК-461 на яванских макаках: 6 яванских макак, самцов, разделенных на 2 группы по 3 особи; предоставлены Shanghai Medicilon Inc.

2.3. Приготовление растворов соединений

Отмеряли определенное количество соединения из примера 16 и добавляли смесь из 5% DMSO, 30% PG, 30% ПЭГ400 и 35% физиологического раствора, получая прозрачный раствор.

Отмеряли определенное количество соединения МҮК-461 и добавляли смесь из 5% DMSO, 20% PG, 20% ПЭГ400 и 55% физиологического раствора, получая прозрачный раствор.

2.4. Введение

30 Яванских макак не кормили в течение ночи и затем вводили соединения путем внутрижелудочного введения и путем внутривенной инъекции в дозах 2 мг/кг и 0,5 мг/кг, соответственно, и в объемах 5 мл/кг и 2 мл/кг, соответственно.

3. Методики

35 Из вен передних конечностей животных в группе с внутрижелудочным введением отбирали образцы крови по 1,0 мл в моменты времени до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения, помещали в пробирки с EDTA-K₂ в качестве антикоагулянта, центрифугировали при 10000

об./мин в течение 5 мин (4°C), отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -80°C до проведения анализа. Отбор крови для процесса центрифугирования проводили в условиях ледяной бани. Через три часа после введения кормление возобновляли.

- 5 Образцы крови у животных в группе с внутривенной инъекцией отбирали в моменты времени до введения и через 5 мин, 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 12,0 ч и 24,0 ч после введения и обрабатывали так же, как и в группе с внутрижелудочным введением.

- Определение концентраций тестируемых соединений, введенных в разных дозах, в плазме крови яванских макак после внутрижелудочного введения и внутривенной инъекции: для каждого момента времени после введения смешивали по 20 мкл плазмы крови яванских макак с раствором внутреннего стандарта (внутренний стандарт для соединения из примера 16: верапамил в концентрации 10 нг/мл; внутренний стандарт для соединения МУК-461: камптотетин в концентрации 100 нг/мл) и 400 мкл метанола; смесь перемешивали вихревым способом в течение 1 мин, центрифугировали при 18000 g в течение 7 мин и 200 мкл супернатанта переносили в 96-луночный планшет; по 2 мкл супернатанта отбирали для проведения анализа посредством LC/MS/MS.

4. Фармакокинетические параметры

- 20 Таблица 3. Фармакокинетические параметры для соединения, описанного в данной заявке, на яванских макаках

Соединение	Путь введения	Доза (мг/кг)	Макс. конц-я в плазме крови	Площадь под кривой	Период полу-выведения	Среднее время удержания	Клиренс	Кажущ. объем распределения
			C _{max} (нг/мл)	AUC (нг/мл*ч)	T _{1/2} (ч)	MRT (ч)		
Пример 16	Внутривенная инъекция	0,5	1659	1022	5,6	6,8	7,46	3579
	Внутрижелудочное введение	2	553	2405	10,3	12,5	11,8	10263
МУК-461	Внутривенная инъекция	0,5	222	976	27,3	42,8	5,02	8203
	Внутрижелудочное	2	563	3521	78,3	114	2,34	11369

	введение							
--	----------	--	--	--	--	--	--	--

Вывод: соединение из примера 16 настоящего изобретения демонстрировало хороший профиль всасывания у яванских макак. Кроме того, соединение из примера 16 настоящего изобретения имеет значительно более короткий $T_{1/2}$. Соединение МУК-461 имеет более длительный $T_{1/2}$, поэтому его накопление представляется более серьезным явлением с клинической точки зрения, и при введении в условиях клиники необходимо постоянно проводить корректировку, что повышает риск медикаментозного лечения. С клинической точки зрения снижение $T_{1/2}$ может уменьшать или предотвращать накопление лекарственного средства в организме, что способствует определению дозировок для пациентов и позволяет избежать рисков, связанных с накоплением. Очевидно, что соединение из примера 16 настоящего изобретения обладает значительными фармакокинетическими преимуществами по сравнению с соединением МУК-461.

15

Пример тестирования 4. Токсикокинетическая оценка соединения, описанного в данной заявке, на крысах линии Sprague Dawley (SD) после повторяющегося внутрижелудочного введения в течение 14 суток

1. Краткое описание

При использовании крыс SD в качестве тестируемых животных концентрацию тестируемых соединений в плазме крови в разные моменты времени после внутрижелудочного введения определяли методом LC/MS/MS. Токсикокинетические характеристики соединения, описанного в данной заявке, изучали на крысах SD и проводили оценку его токсикокинетического профиля.

2. Протокол эксперимента

2.1. Тестируемые соединения

Соединение из примера 16 и соединение МУК-461.

2.2. Экспериментальные животные

24 крысы SD, с равным количеством самцов и самок, поровну разделенных на 6 групп по 4 особи, с равным количеством самцов и самок в каждой группе, предоставлены Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

2.3. Приготовление растворов соединений

Отмеряли определенное количество соединения из примера 16 и добавляли смесь из 15% ПЭГ400 и 85% (10% токоферил-полиэтиленгликоль-1000-сукцинат (TPGS) + 1% гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC) K100LV), получая бледно-желтую однородную суспензию.

Отмеряли определенное количество соединения МҮК-461 и добавляли 0,5% метилцеллюлозы (МС), получая бесцветный прозрачный раствор.

2.4. Введение

Соединение из примера 16 вводили посредством внутрижелудочного введения в дозах 5 мг/кг, 15 мг/кг и 30 мг/кг, в объеме 10 мл/кг.

Соединение МҮК-461 вводили в дозах 0,5 мг/кг, 1,5 мг/кг и 3 мг/кг, в объеме 10 мл/кг.

3. Методики

Из глазниц отбирали образцы крови по 0,2 мл через 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, и 24,0 ч после введения в 1-е сутки и до введения и через 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 24,0 ч после введения на 7-е сутки и 14-е сутки, помещали в пробирки с антикоагулянтом EDTA-K₂, центрифугировали при 10000 об./мин в течение 1 мин (4°C), отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -20°C до проведения анализа. Отбор крови для процесса центрифугирования проводили в условиях ледяной бани. Через три часа после введения кормление возобновляли.

Определение концентраций тестируемых соединений, введенных в разных дозах, в плазме крови крыс SD после внутрижелудочного введения: для каждого момента времени после введения смешивали по 20 мкл плазмы крови крыс SD с 50 мкл раствора внутреннего стандарта (внутренний стандарт для соединения из примера 16: верапамил в концентрации 100 нг/мл; внутренний стандарт для соединения МҮК-461: камптотецин в концентрации 100 нг/мл) и 200 мкл ацетонитрила; смесь перемешивали вихревым способом в течение 5 мин, центрифугировали при 3700 об./мин в течение 10 мин и по 1 мкл супернатанта отбирали для проведения анализа посредством LC/MS/MS.

4. Токсикокинетические параметры

Таблица 3. Токсикокинетические параметры для соединения, описанного в данной заявке, на крысах SD

Соединение	Доза (мг/кг)	Дата	Макс. конц-я в плазме крови	Площадь под кривой	Период полу-выведе-ния	Среднее время удержа-ния	Клиренс	Кажущ. объем распре-деления
			C _{max} (нг/мл)	AUC (нг/мл*ч)	T _{1/2} (ч)	MRT (ч)		
Пример 16	5	1-е сут	5735	30026	4,8	5,0	3,06	1265
		7-е сут	4473	28136	4,9	6,0	2,99	1279
		14-е сут	4858	29780	5,1	6,2	2,80	1239

	15	1-е сут	16125	80443	5,1	5,4	3,08	1369
		7-е сут	16800	70916	6,5	6,7	3,58	2129
		14-е сут	14125	82906	5,6	6,4	2,98	1445
	30	1-е сут	18725	104640	5,6	6,4	4,72	2257
		7-е сут	21550	120552	5,9	6,7	4,14	2146
		14-е сут	20000	139432	5,6	6,9	3,52	1689
МҮК-461	0,5	1-е сут	40,2	491	13,3	19,0	12,9	13778
		7-е сут	51,7	888	14,7	21,3	7,46	8412
		14-е сут	89,3	1558	32,9	47,3	3,06	5861
	1,5	1-е сут	140	2577	19,1	28,2	6,39	9561
		7-е сут	269	5181	20,5	30,2	3,58	4802
		14-е сут	333	6320	26,2	38,5	2,57	5027
	3,0	1-е сут	297	5213	28,5	43,1	4,91	8931
		7-е сут	628	12549	190	275	1,97	4355
		14-е сут	767	15985	46,5	68,1	1,3	3802

Вывод: в случае соединения из примера 16 настоящего изобретения значительного накопления у крыс SD после повторяющегося внутрижелудочного введения в течение 14 суток показано не было, в то время как в случае соединения МҮК-461 это наблюдали, что повышает риск медикаментозного лечения. Очевидно, что соединение из примера 16 настоящего изобретения обладает значительными токсикокинетическими преимуществами по сравнению с соединением МҮК-461.

10 **Пример тестирования 5. Идентификация реактивных метаболитов соединения, описанного в данной заявке, в микросомах печени человека**

Идентификацию реактивных метаболитов соединения, описанного в данной заявке, в микросомах печени человека проводили, используя приведенный ниже метод эксперимента.

15 I. Материалы и устройства

1. Забуференный фосфатом физиологический раствор (приобретенный у Shanghai Sangon).

2. NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма) (ACROS, A2646-71-1).

3. Микросомы печени человека (Corning Gentest, № по каталогу 452161, № партии 905002).

4. Масс-спектрометр с орбитальной ионной ловушкой Thermo UHPLC-Q-Exactive (Thermo Fisher Scientific).

5. C_{18} -колонка Acquity BEH, 2,1 × 100 мм; 1,7 мкм (Waters, USA).

6. Соединение в качестве положительного контроля (диклофенак).

II. Экспериментальные соединения

Соединение из примера 16 и соединение МҮК-461.

III. Методики

1. Приготовление растворов тестируемых соединений: точно отмеряли надлежащее количество тестируемого соединения и растворяли в надлежащем количестве DMSO. После тщательного перемешивания раствора получали 30 мМ концентрированный раствор. 30 мМ концентрированный раствор разбавляли в 10 раз смесью 50% ацетонитрила/вода (об./об.), получая 3,0 мМ рабочий раствор 1. Этот 3,0 мМ рабочий раствор 1 разбавляли в 10 раз забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS), получая 300 мкМ рабочий раствор 2, и до применения данный раствор хранили при 4°C.

2. Приготовление забуференного фосфатом физиологического раствора: отмеряли надлежащие количества K_2HPO_4 и KH_2PO_4 и растворяли в 4 л чистой воды для получения 100 мМ буфера и затем, используя фосфорную кислоту или гидроксид натрия, значение pH подводили до 7,4.

3. Приготовление растворов микросом печени: отмеряли надлежащие количества концентрированных растворов микросом печени различных видов (20 мг/мл) и разбавляли 100 мМ забуференным фосфатом физиологическим раствором (pH 7,4), получая растворы микросом в концентрации 1,43 мг/мл.

4. Приготовление раствора кофактора NADPH: отмеряли надлежащие количества NADPH и хлорида магния и растворяли в надлежащем количестве 100 мМ забуференного фосфатом физиологического раствора (pH 7,4) с тем, чтобы концентрации NADPH и хлорида магния составляли 10 мМ и 30 мМ, соответственно, и эти растворы хранили для последующего применения.

5. Приготовление раствора глутатиона (GSH): отмеряли надлежащее количество глутатиона и растворяли в надлежащем количестве 100 мМ забуференного фосфатом физиологического раствора (pH 7,4) с тем, чтобы концентрация GSH составляла 50 мМ, и данный раствор хранили для последующего применения.

6. Система для инкубирования показана ниже.

Концентрация белка в микросомах	1 мг/мл
---------------------------------	---------

печени	
Вид	Человек
Концентрация тестируемого соединения	30 мкМ
Концентрация NADPH	1,0 мМ
Концентрация MgCl ₂	3,0 мМ
Концентрация GSH	5 мМ
Среда для инкубирования	100 мМ PBS
pH системы	7,4
Температура инкубации	37°C
Продолжительность инкубации	60 мин
Инкубируемый объем	200 мкл
Положительный контроль	Диклофенак (10 мкМ)

В центрифужную пробирку емкостью 1,5 мл аккуратно переносили 20 мкл 300 мкМ рабочего раствора 2 и затем добавляли 140 мкл раствора микросом печени (1,43 мг/мл) с тем, чтобы концентрация микросомального белка печени в системе для инкубирования составляла 1 мг/мл. После добавления 20 мкл 10 мМ раствора NADPH и 20 мкл 50 мМ раствора GSH пробирку помещали в инкубатор с температурой, постоянно поддерживаемой при 37°C, для проведения инкубирования со встряхиванием и включали таймер. Через 60 мин инкубации инкубированный образец вынимали из инкубатора и добавляли 1000 мкл охлажденного во льду раствора ацетонитрила. Реакцию останавливали, образец оставляли стоять при комнатной температуре в течение 10 мин и затем центрифугировали при 12000 об./мин в течение 10 мин. Весь супернатант переносили в центрифужную пробирку и концентрировали досуха в вакууме при 37°C. Остаток повторно растворяли, используя 200 мкл 25%-ного раствора ацетонитрила в воде, и центрифугировали при 12000 об./мин в течение 10 мин. Супернатант переносили в 96-луночный планшет и с помощью пипетки отбирали по 5 мкл для LC/MS-анализа. В случае холостого образца вместо рабочего раствора 2 добавляли 20 мкл PBS. В случае NCF образца вместо раствора GSH добавляли 20 мкл PBS. Диклофенак в качестве положительного контроля (10 мкМ) анализировали так же, как и тестируемое соединение. Собранные данные обрабатывали и анализировали с использованием программного обеспечения Xcalibur. Фрагменты, образованные при проведении tandemной масс-спектрометрии, анализировали исходя из точных значений молекулярной массы, чтобы увидеть, будет ли соединение, описанное в данной заявке, активироваться в результате метаболизма с образованием реактивных

метаболитов.

Таблица 5. Идентификация реактивных метаболитов соединений, описанных в данной заявке, в микросомах печени человека

Соединение	Результат
Пример 16	Отрицательный
МҮК-461	Положительный

5

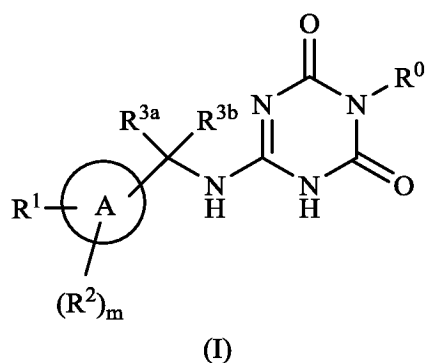
Вывод: в данном эксперименте никакого конъюгата глутатиона (GSH) с соединением из примера 16 настоящего изобретения, обнаружено не было, однако был обнаружен конъюгат GSH с соединением МҮК-461. Следовательно, соединение из примера 16 настоящего изобретения более безопасно, чем

10

соединение МҮК-461.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

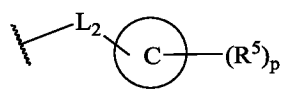
1. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $C(O)R^6$,

$C(O)OR^7$, $S(O)_tR^8$, $S(O)_tNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, NR^9R^{10} и ;

R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $C(O)R^6$, $C(O)OR^7$, $S(O)_tR^8$, $S(O)_tNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$ и NR^9R^{10} ;

альтернативно, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом A с образованием циклоалкила или гетероциклила, при этом циклоалкил или гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксид;

L_2 выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, $(CH_2)_r$, $C(O)$, NR^a , атома кислорода и атома серы;

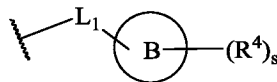
R^a выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

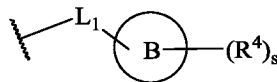
кольцо C выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксид;

R^{3b} представляет собой атом водорода;



R^0 представляет собой алкил или , при этом алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, галогеналкокси, циано, amino, нитро и гидроксид;

L_1 представляет собой ковалентную связь или $(CH_2)_r$;

кольцо B выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^4 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, оксо, циано, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $C(O)R^6$, $C(O)OR^7$, $S(O)_iR^8$, $S(O)_iNR^9R^{10}$, $C(O)NR^9R^{10}$, циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -циклоалкила, гетероциклила, $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, арила, $-(CH_2)_r$ -арила, гетероарила и $-(CH_2)_r$ -гетероарила;

R^6 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, галогеналкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила возможно независимо замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид и гидроксидалкила;

R^7 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^8 в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, гидроксид, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 и R^{10} в каждом случае являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -циклоалкила,

гетероциклила, $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, арила, $-(CH_2)_r$ -арила, гетероарила и $-(CH_2)_r$ -гетероарила; в альтернативном варианте, R^9 и R^{10} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, при этом гетероцикл возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

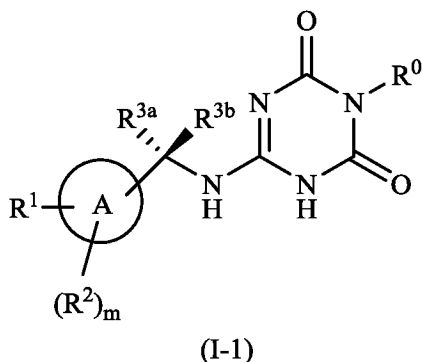
r равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

s равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

t равно 0, 1 или 2.

2. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое представляет собой соединение общей формулы (I-1) или его фармацевтически приемлемую соль:

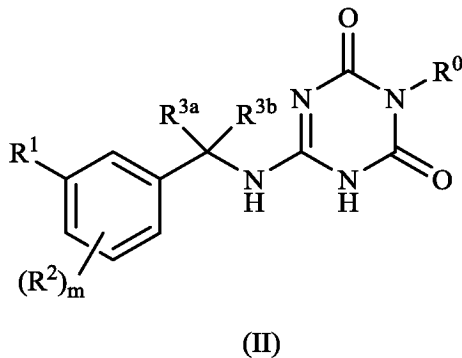


где:

кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где кольцо A выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; предпочтительно, кольцо A представляет собой фенил.

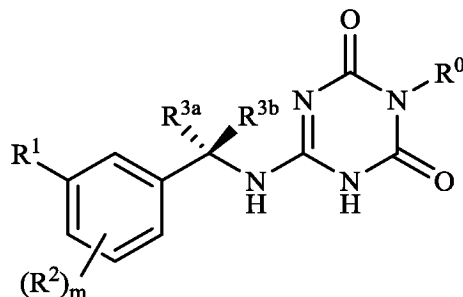
4. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 3, которое представляет собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:



где:

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в п. 1.

5. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-4, которое представляет собой соединение общей формулы (II-1) или его фармацевтически приемлемую соль:



(II-1)

где:

R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-6-членного циклоалкила и 3-6-членного гетероциклила; более предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из изопропила, тетрагидропиранила и циклогексила; еще более предпочтительно, R^0 представляет собой изопропил или тетрагидропиранил; наиболее предпочтительно, R^0 представляет собой тетрагидропиранил.

7. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3 и 6, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и



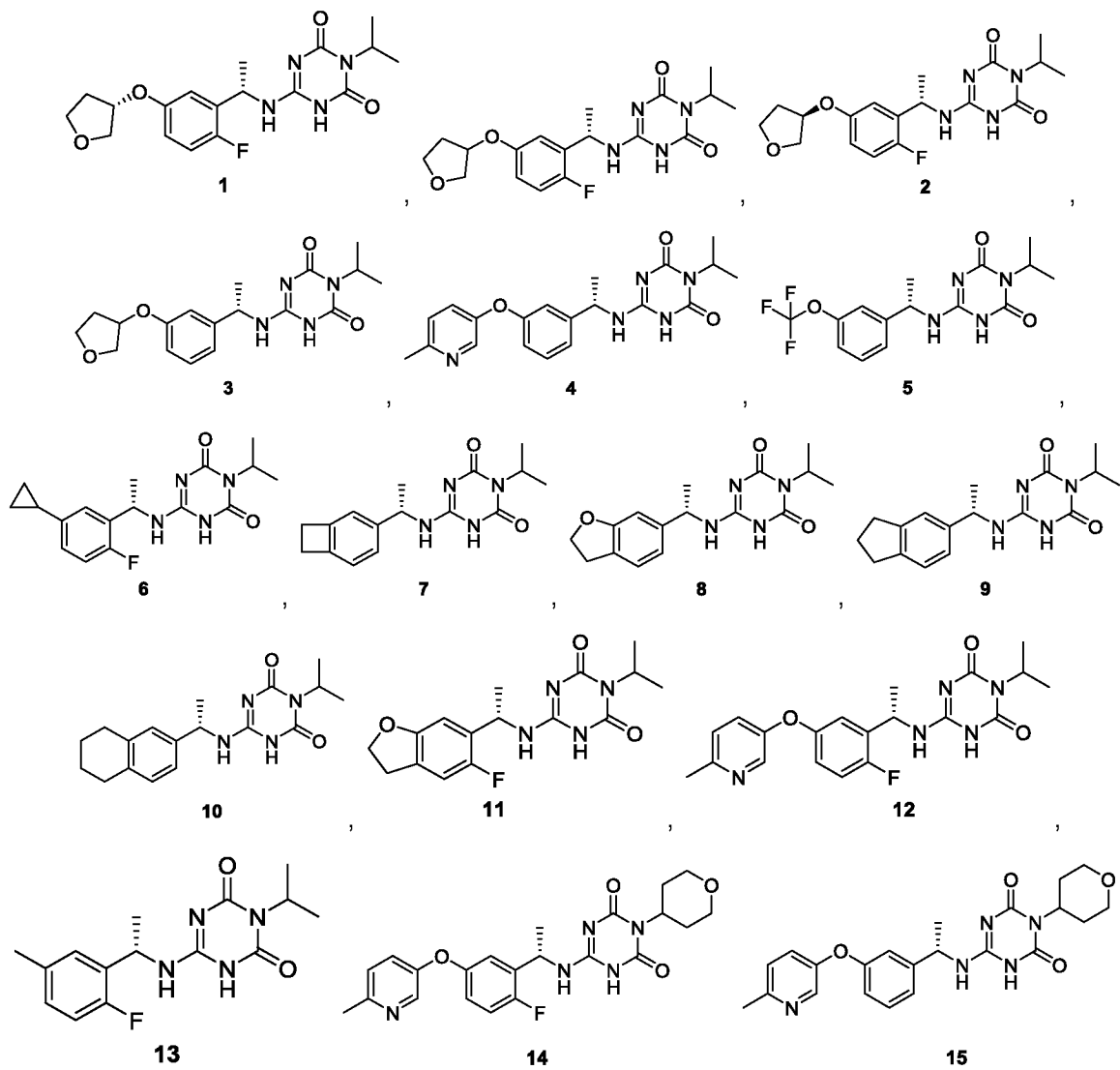
; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; p равно 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; R^2 выбраны из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила и C_{1-6} галогеналкокси; в альтернативном варианте, R^1 и один соседний R^2 или два соседних R^2 конденсируются с кольцом A с образованием 3-8-членного циклоалкила или 3-12-членного гетероциклила.

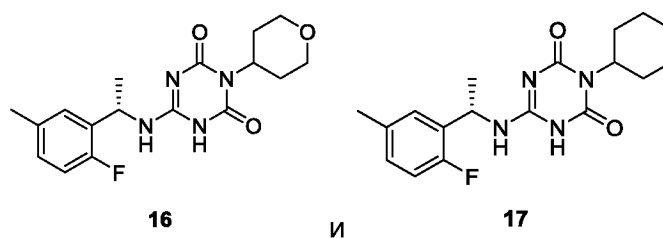
8. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3 и 6-7, где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и

$\text{C}(\text{R}^5)_p$; L_2 представляет собой ковалентную связь или атом кислорода; кольцо С выбрано из группы, состоящей из циклопропила, тетрагидрофуранила и пиридинила; R^5 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена и C_{1-6} алкила; p равно 0, 1 или 2; R^2 являются одинаковыми или разными, при этом каждый из них независимо представляет собой атом водорода или галогена; в альтернативном варианте, R^1 и один соседний R^2 конденсируются с кольцом А с образованием циклобутила, тетрагидрофуранила, цикlopентила и циклогексила.

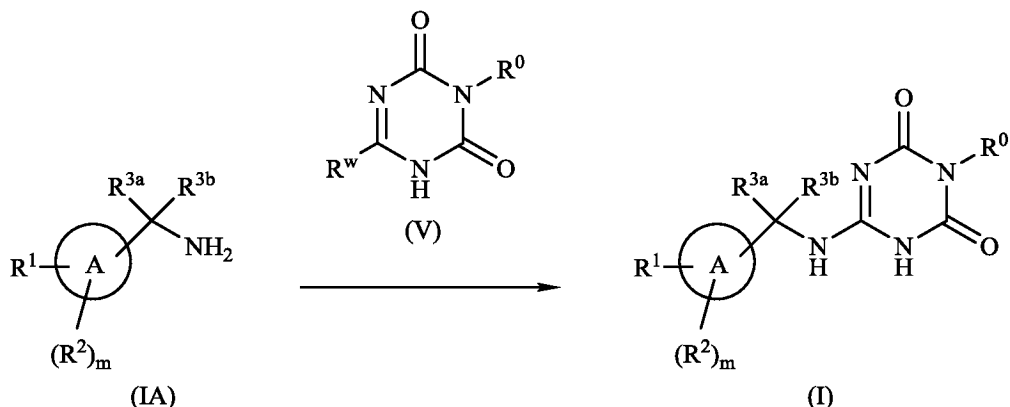
9. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-8, где R^{3a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} галогеналкокси и C_{1-6} гидроксиалкила; предпочтительно, R^{3a} представляет собой C_{1-6} алкил; более предпочтительно, R^{3a} представляет собой метил.

10. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, выбранное из любого из следующих соединений:





11. Способ получения соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, включающий:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IA) или его соли (предпочтительно гидрохлорида) с соединением общей формулы (V) с получением соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли;

при этом:

R^w представляет собой уходящую группу, предпочтительно пирозолил;

кольцо A, R^0 , R^1 , R^2 , R^{3a} , R^{3b} и m являются такими, как определено в п. 1.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-10 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

13. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-10 либо фармацевтической композиции по п. 12 для получения ингибитора миокина.

14. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-10 либо фармацевтической композиции по п. 12 для получения лекарственного средства для лечения заболевания или состояния, при этом заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из диастолической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, ишемической болезни сердца, нестабильной стенокардии, рестриктивной кардиомиопатии, диастолической дисфункции, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (HFpEF), сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (HFmREF), заболеваний клапанов, аортального стеноза, воспалительной кардиомиопатии, эндокардита Леффлера, эндомикардиального фиброза,

инфильтративной кардиомиопатии, гемохроматоза, болезни Фабри, болезни накопления гликогена, врожденного порока сердца, тетралогии Фалло, гипертрофии левого желудочка, рефрактерной стенокардии и болезни Шагаса, предпочтительно из группы, состоящей из ишемической болезни сердца, рестриктивной кардиомиопатии, гипертрофической кардиомиопатии (HCM), воспалительной кардиомиопатии, инфильтративной кардиомиопатии, врожденного порока сердца и гипертрофии левого желудочка, более предпочтительно, из гипертрофической кардиомиопатии (HCM) и, наиболее предпочтительно, из необструктивной гипертрофической кардиомиопатии (nHCM) или обструктивной гипертрофической кардиомиопатии (oHCM).