

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202391511** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.11.07

(22) Дата подачи заявки
2021.11.26

(51) Int. Cl. *C07D 519/00* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 213/80 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
A61K 31/435 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202011346809.1; 202110074443.5;
202110401565.0; 202111128775.3
(32) 2020.11.26; 2021.01.20; 2021.04.14;
2021.09.26

(33) CN

(86) PCT/CN2021/133540

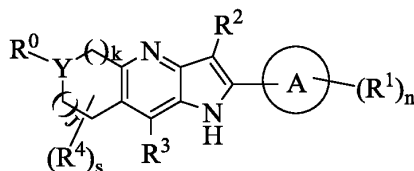
(87) WO 2022/111636 2022.06.02

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

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

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к конденсированному трициклическому соединению, способу его получения и его применению в медицине. В частности, настоящее изобретение относится к конденсированному трициклическому соединению, представленному общей формулой (I), способу его получения, к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и к их применению в качестве терапевтического средства, в частности к применению в качестве ингибитора TLR7/8/9, а также к применению для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Определение каждой группы в общей формуле (I) является таким, как определено в описании.



A1

202391511

202391511

A1

КОНДЕНСИРОВАННОЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКОЕ СОЕДИНЕНИЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5 Настоящее изобретение относится к области фармацевтики и относится к конденсированному трициклическому соединению, способу его получения и его фармацевтическому применению. В частности, настоящее изобретение относится к конденсированному трициклическому соединению общей формулы (I), способу его
10 получению, к фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, и к его применению в качестве терапевтического средства, в частности, к применению в качестве ингибитора TLR7/8/9, а также к его применению в получении лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 Толл-подобные рецепторы (TLR) представляют собой класс эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденного иммунитета, которые участвуют в первой линии обороны при защите здоровья человека и играют важную роль в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) (Kawai, T., et al., Nature Immunol., 11, 2010, 373-384). TLR экспрессируются в различных иммунных
20 клетках и могут быть классифицированы на две категории в зависимости от сайта экспрессии: TLR, экспрессируемые на клеточных мембранах (TLR1/2/4/5/6), и TLR, экспрессируемые на эндосомальных мембранах (TLR3/7/8/9), которые распознают разные компоненты и молекулы в PAMP. TLR7/8/9 главным образом высоко экспрессируются в DC-клетках и В-клетках. TLR7/8 в основном распознает оцПНК, а TLR9 в основном
25 распознает CpG-сайты ДНК. TLR7/8/9 активируется при связывании со своим лигандом и связывается с адапторным белком MyD88 в цитоплазме, иницируя пути NF-κB и IRF и активируя DC-клетки для продукции интерферонов типа I и различных других воспалительных цитокинов. В В-клетках TLR7/8/9 связывается с нуклеиновыми кислотами, чтобы играть важную роль в процессе продуцирования В-клетками антинуклеарных
30 антител, а интерфероны типа I, секретируемые DC-клетками, будут способствовать дальнейшей пролиферации и активации таких аутоиммунных В-клеток, тем самым вызывая ряд воспалительных реакций.

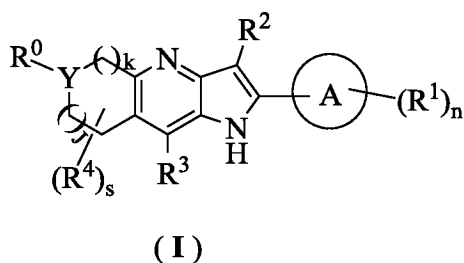
Системная красная волчанка (СКВ) — аутоиммунное заболевание соединительной ткани. Существует три основных класса клинических лекарственных средств первой
35 линии для лечения СКВ: гормоны, иммунодепрессанты и противомаларийные лекарственные средства. В текущем столетии FDA одобрило лишь одно новое лекарственное средство- белимумаб. Однако оно обладает умеренной и отсроченной эффективностью лишь у небольшой части пациентов с СКВ (Navarra, S.V., et al., Lancet

2011, 377, 721). Варианты лечения очень ограничены. Поэтому существует острая необходимость в новых способах лечения, которые помогут большей части пациентов и которые безопасны для использования в течение длительного периода времени. Было обнаружено, что экспрессия TLR7/9 и интерферонов I типа значительно повышается в мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC) пациентов с системной красной волчанкой (СКВ) (Beverly D.LC, et al., Mol Immunol., 2014, 61:38-43). Сообщалось, что повышенная экспрессия TLR7 может усугублять течение аутоиммунных заболеваний и аутовоспалений у мышей (Santiago-Raber ML, et al., J Immunol., 2008, 181:1556-1562), в то время как функциональное ингибирование TLR7/9 может улучшать состояние при патологии у мышей с волчанкой, таких как мыши B6-FasIpr и BXSB (Dwight H.Kono, et al., PNAS, 2009, 106(29): 12061-12066). Учитывая тесную связь TLR7/8/9 с антинуклеарными антителами и интерферонами типа I, весьма вероятно, что низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на TLR7/8/9, будут обладать потенциалом для лечения СКВ.

Патентные публикации, в которых описаны ингибиторы TLR7/8/9, включают WO2019233941A1, WO2020020800 A1, WO2018049089A1, WO2017106607A1, CN109923108A, WO2020048605A1, и т.п.

ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Цель настоящего изобретения – предложить соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



где:

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

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

R⁰ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, -NR⁹R^L, нитро,

гидрокси, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{f}}{\text{L}}\text{---}\text{C}\text{---}(\text{R}^5)_t$, где алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

L выбран из группы, состоящей из химической связи, NR^L, атома кислорода, атома серы и алкилена, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями,

необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

5 R^{4a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид и гидроксидалкила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, оксо, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, $-NR^cR^d$, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и
10
необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_2R^9$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила ;

R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^c , R^d , R^7 , и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо
20
выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;
25

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;
30

R^9 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циано, amino, гидроксид, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

35 J равно 0, 1, или 2;

k равно 0, 1, или 2;

n равно 0, 1, 2, 3, или 4;

s равно 0, 1, 2, 3, или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3, или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

5 Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

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

R⁰ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, -NR⁹R^L, нитро,

10 гидроксид, гидроксидалкила и ;

L выбран из группы, состоящей из химической связи, NR^L, атома кислорода, атома серы и алкилена, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, 15 циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R⁹ и R^L являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

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

каждый из R¹ является одинаковым или разным и 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, при этом каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и 25 необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

30 R² выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из 35 группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, оксо, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^{4a} выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид и гидроксидалкила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, оксо, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, $-NR^cR^d$, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_2R^9$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила ;

R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^c , R^d , R^7 , и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^c и R^d вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическую группу, при этом гетероциклическая группа возможно замещена 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;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил 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;

R^9 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циано, амина, гидрокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

J равно 0, 1, или 2;

k равно 0, 1, или 2;

n равно 0, 1, 2, 3, или 4;

s равно 0, 1, 2, 3, или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3, или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

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

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, $-NR^9R^L$, нитро,

гидрокси, гидроксиалкила и

$$\text{---}\overset{\xi}{\text{L}}\text{---}\text{C}\text{---}(\text{R}^5)_t;$$

L выбран из группы, состоящей из химической связи, NR^L , атома кислорода, атома серы и алкилена, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 и R^L являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

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

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, нитро, гидрокси, гидроксиалкила,

алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_2R^9$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила ;

R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циано, amino, гидроксид, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

J равно 0, 1, или 2;

k равно 0, 1, или 2;

n равно 0, 1, 2, 3, или 4;

s равно 0, 1, 2, 3, или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3, или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, оксо, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_2R^9$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

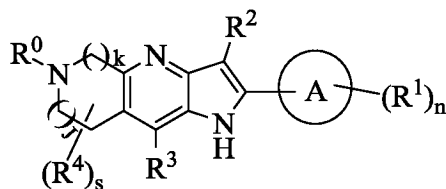
R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^7 и R^8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, при этом гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циано, amino, гидрокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль:

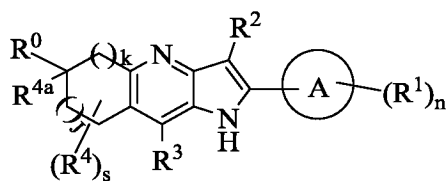


(II)

где:

кольцо A, R^0 , R^1 to R^4 , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль:

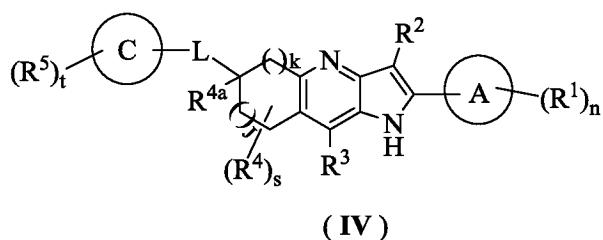


(III)

где:

кольцо A, R^0 , R^1 - R^4 , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (I).

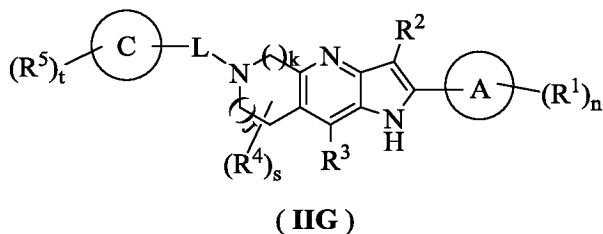
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль:



где:

кольцо A, кольцо C, L, R¹ - R⁵, R^{4a}, J, k, n, s и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

- 5 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I) или общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (IIG) или его фармацевтически приемлемую соль:

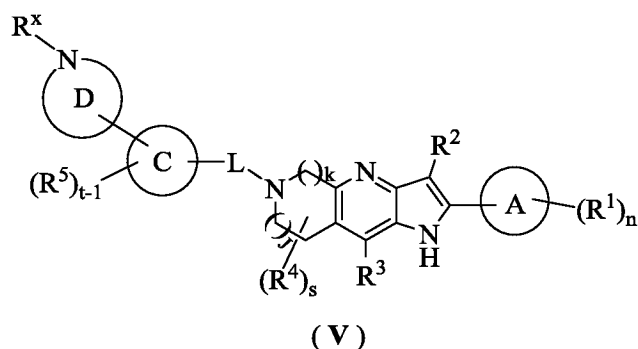


10 где:

кольцо A, кольцо C, L, R¹ - R⁵, R^{4a}, J, k, n, s и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

- В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG),
- 15 общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -NR^cR^d и 3-12-членного гетероциклила, при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый из них независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и 3-12-
- 20 членного гетероциклила; предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, амина и 3-6-членного гетероциклила; более предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, амина и пиперазина.

- 25 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (IIG) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль:



Где:

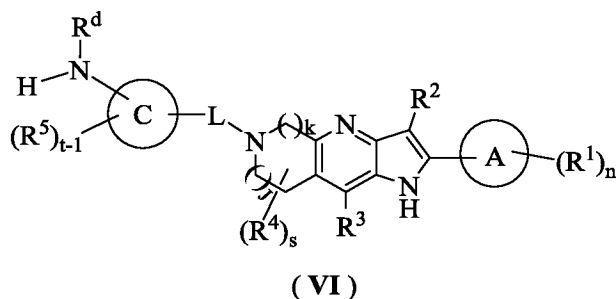
кольцо D представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота;

5 R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, $R^1 - R^5$, J, k, n, и s являются такими, как определено в общей формуле (I).

10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (IIG) или его фармацевтически приемлемая соль представляет собой соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемую соль, где:

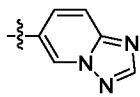


15 где:

t равно 1, 2, 3, или 4;

кольцо A, кольцо C, L, $R^1 - R^5$, J, k, n, и s являются такими, как определено в общей формуле (I).

20 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; предпочтительно кольцо A представляет

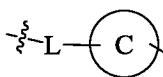


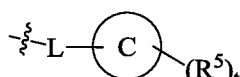
собой пиридирил или ; более предпочтительно кольцо A представляет собой пиридирил.

25

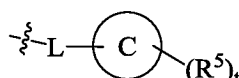
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где J равно 0 или 1, а k равно 1 или 2;
5 предпочтительно, J равно 1, и k равно 1.

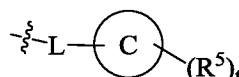
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁰ выбран из группы, состоящей из атома

водорода, C₁₋₆ алкила, -NR⁹R^L и , где C₁₋₆ алкил возможно замещен
10 одним или более -C(O)NR⁷R⁸, при этом L, кольцо C, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^L и t являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно R⁰ представляет собой атом

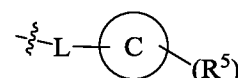
водорода или , L, кольцо C, R⁵ и t являются такими, как определено в общей формуле (I); наиболее предпочтительно R⁰ представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где, когда Y представляет собой атом азота, R⁰ выбран из группы, состоящей из атома

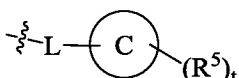
водорода, C₁₋₆ алкила и , где C₁₋₆ алкил возможно замещен одним или более -C(O)NR⁷R⁸; когда Y представляет собой CR^{4a}, R⁰ представляет собой -NR⁹R^L или

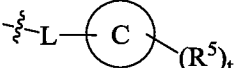
, при этом L, кольцо C, R^{4a}, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R^L и t являются такими, как
20 определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁰ выбран из группы, состоящей из атома

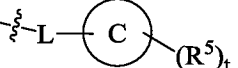
водорода, C₁₋₆ алкила, -NR⁹R^L и , при этом L, кольцо C, R⁵, R⁹, R^L и t являются такими, как определено в общей формуле (I).
25

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где, когда Y представляет собой атом азота, R⁰ выбран из группы, состоящей из атома

водорода, C₁₋₆ алкила и , когда Y представляет собой CR^{4a}, R⁰

представляет собой $-NR^9R^L$ или , а L, кольцо C, R^{4a} , R^5 , R^9 , R^L , и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения, когда Y представляет собой атом азота, R^0 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; когда Y представляет собой CR^{4a} , R^0 представляет собой $-NR^9R^L$

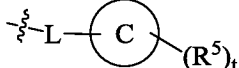
или , при этом L, кольцо C, R^{4a} , R^5 , R^9 , R^L , и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и , при этом C_{1-6} алкил возможно замещен одним или более $-C(O)NR^7R^8$, при этом L, кольцо C, R^5 , R^7 , R^8 и t являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно,

R^0 представляет собой атом водорода или , а L, кольцо C, R^5 и t являются такими, как определено в общей формуле (I); наиболее предпочтительно, R^0 представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и , при этом L, кольцо C, R^5 и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль,

где R^0 представляет собой $-NR^9R^L$ или , при этом L, кольцо C, R^5 , R^9 , R^L и t являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II) или общей формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^7 и R^8 представляют собой атомы водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или общей формулы (III) или его

фармацевтически приемлемая соль, где R^9 представляет собой атом водорода, а R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; предпочтительно, R^9 и RL представляют собой атомы водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой NR^L или C_{1-6} алкилен, R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; предпочтительно, L представляет собой NR^L или C_{1-6} алкилен, а R^L представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; предпочтительно кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероциклила и 5- или 6-членного гетероарила; более предпочтительно кольцо C выбрано из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, бицикло[2.2.2]октила и пиридинила; наиболее предпочтительно кольцо C представляет собой бицикло[2.2.2]октил или пиридинил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой NR^L или C_{1-6} алкилен; R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; и/или кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой C_{1-6} алкилен.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил; предпочтительно кольцо C представляет собой пиридинил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 3-8-членный циклоалкил; предпочтительно кольцо C представляет собой бицикло[2.2.2]октил.

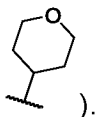
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой NR^L , при этом R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; предпочтительно, L представляет собой NR^L при этом R^L представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероцикл; предпочтительно кольцо C представляет собой 3-6-членный гетероцикл; более предпочтительно кольцо C представляет собой тетрагидрофуранил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой NR^L , при этом R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; и/или кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероцикл.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероцикла; предпочтительно R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероцикл; более предпочтительно R^2 представляет собой изопропил или тетрагидропиранил (например,



В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно R^2 представляет собой C_{1-6} алкил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II_G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила; предпочтительно R³ представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II_G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R⁴ является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил; предпочтительно R⁴ представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{4a} представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II_G), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, -NR^cR^d и 3-12-членного гетероциклила, при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, -NR^cR^d и 3-6-членного гетероциклила, при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил; более предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, амино и пиперазинила.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II_G), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или 3-6-членный гетероциклил; более предпочтительно каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или пиперазинил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно R^5 представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно R^5 представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; предпочтительно R^5 представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; предпочтительно n равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где s равно 0, 1, 2, 3 или 4; предпочтительно s равно 0 или 1; более предпочтительно, s равно 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где t равно 0, 1, 2, 3 или 4; предпочтительно t равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V) или общей формулы (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где t равно 1, 2, 3 или 4; предпочтительно t равно 1 или 2; более предпочтительно, t равно 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо D представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота; предпочтительно кольцо D представляет собой 4-6-членный

гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота; более предпочтительно кольцо D представляет собой пиперазинил.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^d выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероцикла; предпочтительно R^d представляет собой атом водорода.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предоставляется соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^cR^d$ и 3-12-членного гетероцикла; при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероцикла; t равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^cR^d$ и 3-12-членного гетероцикла; при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероцикла; t равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, amino и 3-6-членного гетероцикла; t равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III) или общей формулы (IV) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо представляет собой -- NR^cR^d или 3-6-членный гетероцикл; при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; t равно 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIg), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI)

или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила; n равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил; n равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или их фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил; s равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (II G), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил; s равно 0 или 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой от 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил;

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

R^{4a} представляет собой атом водорода;

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^9R^L$, и

$\xi-L-\text{C}(R^5)_t$, где C_{1-6} алкил возможно замещен одним или более $-C(O)NR^7R^8$;

L представляет собой C_{1-6} алкилен или NR^L ;

R^9 представляет собой атом водорода;

R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероцикла, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^cR^d$ и 3-12-членного гетероцикла;

R^c и R^d являются одинаковыми или разными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероцикла;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

5 R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

10 R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, а k равно 1;

n равно 0, 1, или 2;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3 или 4.

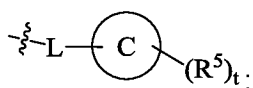
15 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или от 5-10-членный гетероарил;

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

20 R^{4a} представляет собой атом водорода;

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^9R^L$ и



L представляет собой C_{1-6} алкилен или NR^L ;

R^9 представляет собой атом водорода;

25 R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^cR^d$ и 3-12-членного гетероциклила, при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

35 R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

- 5 J равно 1 и k равно 1;
 n равно 0, 1 или 2;
 s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и
 t равно 0, 1, 2, 3 или 4.

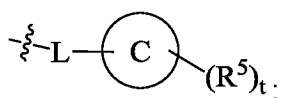
- 10 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой от 6- 10-членный арил или 5-10-членный гетероарил;

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

R^{4a} представляет собой атом водорода;

- 15 R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила, $-NR^9R^L$ и



L представляет собой C_{1-6} алкилен или NR^L ;

R^9 представляет собой атом водорода;

R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

- 20 кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил или 3-8-членный гетероцикпил;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

- 25 каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

- 30 каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

- J равно 1, а k равно 1;
 n равно 0, 1 или 2;
 s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и
 35 t равно 0, 1, 2, 3 или 4.

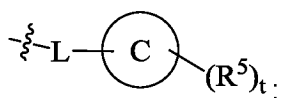
В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой от 6 -10-членный арил или 5-10-членный гетероарил;

5 Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

R^{4a} представляет собой атом водорода;

R⁰ выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила, -NR⁹R^L и



L представляет собой NR^L;

10 R⁹ представляет собой атом водорода;

R^L представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероциклил;

каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

15 каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

20 R³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

каждый из R⁴ является одинаковым или разным и независимо представляет собой C₁₋₆ алкил;

J равно 1, а k равно 1;

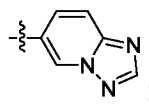
n равно 0, 1 или 2;

25 s равно 0, 1, 2, 3, или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3, или 4.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

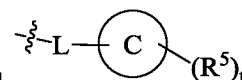
30 кольцо A представляет собой пиридинил или



R⁰ выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и

, где C₁₋₆ алкил возможно замещен одним или более -C(O)NR⁷R⁸;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;



кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-NR^cR^d$ и 3-12-членного гетероциклила;

R^c и R^d являются одинаковыми или разными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, а k равно 1;

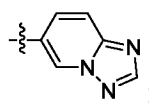
n равно 0, 1 или 2;

s равно 0 или 1; и

t равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой пиридинил или



R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и

, где C_{1-6} алкил возможно замещен одним или более $-C(O)NR^7R^8$;

L представляет собой C_{1-6} алкилен;

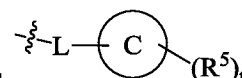
кольцо С выбрано из группы, состоящей из тетрагидрофуранила, бицикло[2.2.2]октила и пиридинила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо представляет собой $-NR^cR^d$ или 3-6-членный гетероцикл;

R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероцикл;



R^3 представляет собой атом водорода;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, а k равно 1;

5 n равно 0, 1 или 2;

s равно 0; и

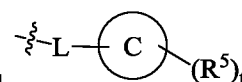
t равно 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,

10 где:

кольцо A представляет собой пиридинил;

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и



;

L представляет собой C_{1-6} алкилен;

15 кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, amino и 3-6-членного гетероциклила;

20 каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

25 R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

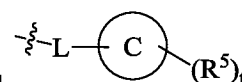
30 s равно 1; и

t равно 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль,

35 где:

кольцо A представляет собой пиридинил;



R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и

;

L представляет собой C_{1-6} алкилен;

кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил;

5 каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

10 R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

15 каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

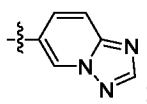
J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

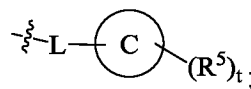
s равно 1; и

t равно 2.

20 В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо A представляет собой пиридинил или



R^0 представляет собой атом водорода или

25 L представляет собой C_{1-6} алкилен;

кольцо C представляет собой бицикло[2.2.2]октил или пиридинил;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероциклил;

R^3 представляет собой атом водорода;

30 каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо представляет собой $-NR^cR^d$ или 3-6-членный гетероциклил;

R^c и R^d являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

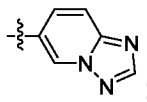
t равно 1;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2; и

s равно 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:



кольцо A представляет собой пиридинил или

R^0 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил, где C_{1-6} алкил возможно замещен одним или несколькими $-C(O)NR^7R^8$;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероцикл;

R^3 представляет собой атом водорода;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2; и

s равно 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой пиридинил;

R^0 представляет собой атом водорода;

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой атом водорода;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2; и

s равно 0.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIg) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой пиридинил;

L представляет собой C_{1-6} алкилен;

кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, amino и 3-6-членного гетероциклила;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

J равно 1, и k равно 1;
 n равно 0, 1 или 2;
 s равно 0; и
 t равно 0, 1 или 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIg) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой пиридинил;

L представляет собой C_{1-6} алкилен;

кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила и 5-10-членного гетероарила;

каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, amino и 3-6-членного гетероциклила;

каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

J равно 1, и k равно 1;
 n равно 0, 1 или 2;
 s равно 1; и
 t равно 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIg) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой пиридинил;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;

кольцо С представляет собой 5-10-членный гетероарил;

каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы,
5 состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы,
состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R² выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆
10 галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила;

R³ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆
галогеналкила;

каждый из R⁴ является одинаковым или разным и независимо представляет собой
атом водорода или C₁₋₆ алкил;

15 J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

s равно 1; и

t равно 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения
20 предложено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

кольцо А представляет собой пиридинил;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;

кольцо С представляет собой пиридинил;

25 кольцо D представляет собой 4-6-членный гетероциклический, содержащий по меньшей
мере один атом азота;

R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆
галогеналкила;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил;

30 R² представляет собой C₁₋₆ алкил или 3-6-членный гетероциклический;

R³ представляет собой атом водорода;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

s равно 0; и

35 t равно 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения
предложено соединение общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль,
где:

кольцо А представляет собой пиридинил;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;

кольцо С представляет собой пиридинил;

кольцо D представляет собой 4-6-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота;

R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R⁵ представляет собой атом водорода;

каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил или 3-6-членный гетероцикл;

R³ представляет собой атом водорода;

R⁴ представляет собой атом водорода;

J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

s равно 1; и

t равно 2.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой пиридинил;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;

кольцо С представляет собой 3-8-членный циклоалкил;

R¹ представляет собой C₁₋₆ алкил;

R² представляет собой C₁₋₆ алкил или 3-6-членный гетероцикл;

R³ представляет собой атом водорода; J равно 1, и k равно 1;

n равно 0, 1 или 2;

s равно 0; и

t равно 1.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо А представляет собой пиридинил;

L представляет собой C₁₋₆ алкилен;

кольцо С представляет собой 3-8-членный циклоалкил;

R⁵ представляет собой атом водорода;

каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или 3-6-членный гетероцикл;

R^3 представляет собой атом водорода;

R^4 представляет собой атом водорода;

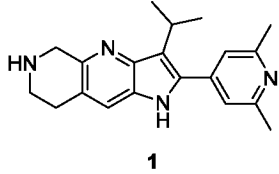
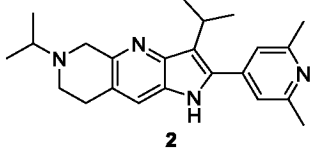
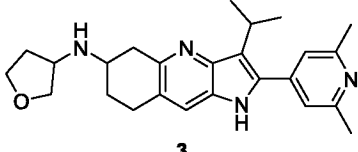
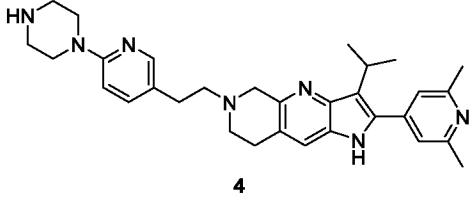
J равно 1, и k равно 1;

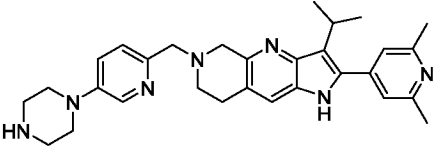
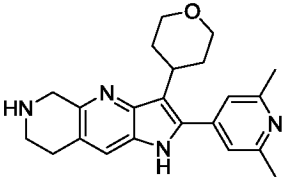
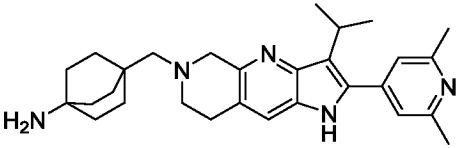
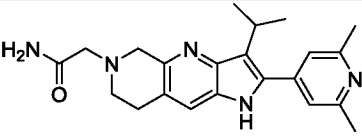
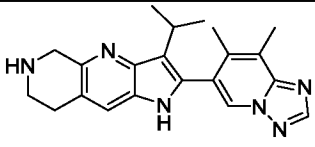
5 n равно 0, 1 или 2;

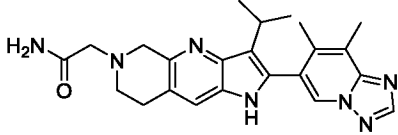
s равно 1; и

t равно 2.

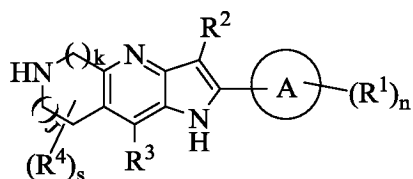
10 Таблица А. Типичные соединения, раскрытые в данном документе, включают, без ограничения, следующие:

N о. примера	Структурные формулы и наименования соединений
1	 1
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>][1,7]нафтиридин 1
2	 2
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3,6-диизопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>][1,7]нафтиридин 2
3	 3
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]хинолин- 6-амин 3
4	 4

	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-6-(2-(6-(пиперазин-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-5,6,7,8- тетрагидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин 4
5	 5
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-6-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин 5
6	 6
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин 6
7	 7
	4-((2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин-6-ил)метил)бицикло[2.2.2]октил-1-амин 7
8	 8
	2-(2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин-6-ил)ацетамид 8
9	 9
	2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиридин-6-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1 <i>H</i> -пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин 9

1 0	 10
	2-(2-(7,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2- <i>b</i>][1,7]нафтиридин-6-ил)ацетамид 10

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли:

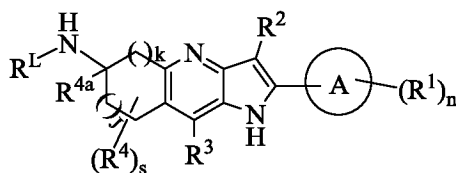


(IIA)

5 где:

кольцо A, R¹-R⁴, J, k, n и s имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IVA) или его фармацевтически приемлемой соли:



(IVA)

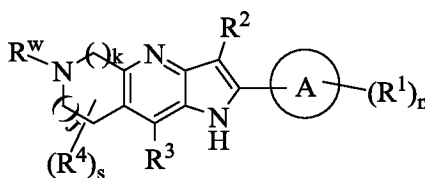
10

где:

кольцо A, R¹-R⁴, R^{4a}, R^L, J, k, n и s имеют значения, определенные для соединения общей формулы (IV).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли:

15



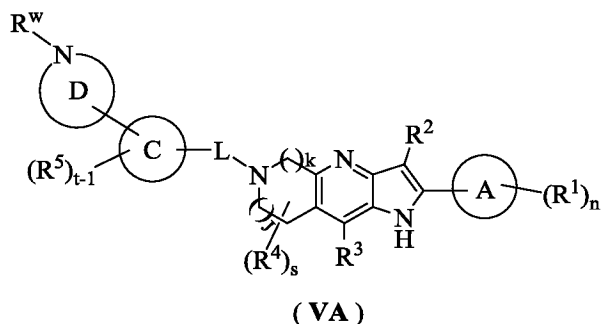
(IIB)

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, R^1 - R^4 , J, k, n и s имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (VA) или его фармацевтически приемлемой соли:



5

где:

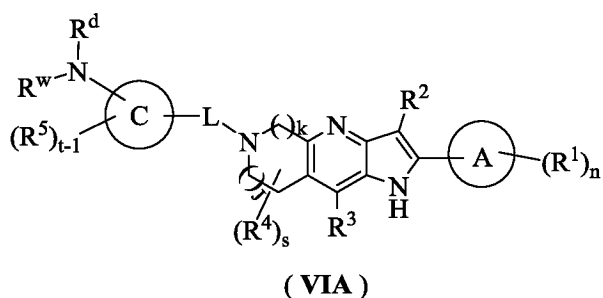
R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо D представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R^1 - R^5 , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (V).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению общей формулы (VIA) или его фармацевтически приемлемой соли:



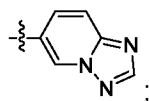
где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

T равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R^1 - R^5 , R^d , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (VI).

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

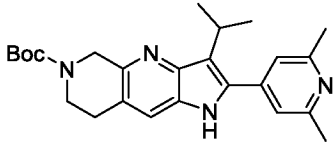
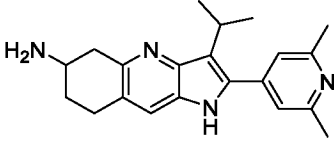
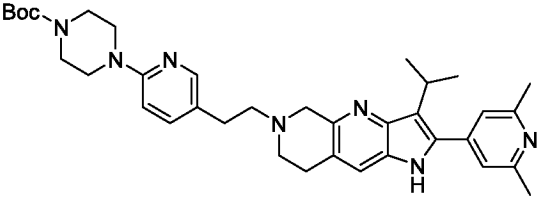


кольцо A представляет собой пиридирил или

25

R^1 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^2 представляет собой C_{1-6} алкил;
 R^3 представляет собой атом водорода;
 J равно 1, и k равно 1;
 n равно 0, 1 или 2; и
 s равно 0.

Таблица В. Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, следующие:

N о. примера	Структура и наименование соединений
1 m	 1m
	трет-Бутил 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-<i>b</i>][1,7]нафтиридин-6-карбоксилат 1m
3 k	 3k
	2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-<i>b</i>]хинолин-6-амин 3k
4 e	 4e
	трет-Бутил 4-(5-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил)-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-<i>b</i>][1,7]нафтиридин-6-ил)этил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат 4e

проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли с R^0-X с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

- 5 X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{---}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$, где алкил возможно замещен одним

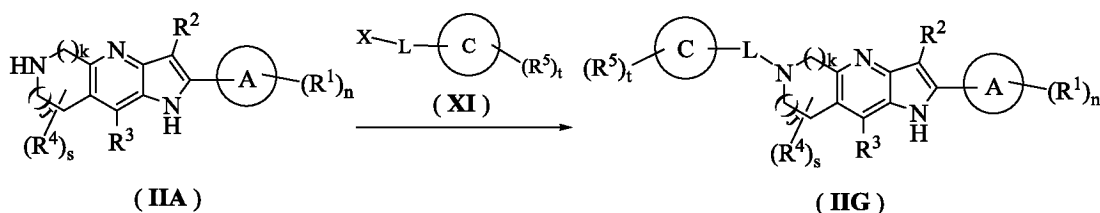
- 10 или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; предпочтительно R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила,

гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{---}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$;

- 15 L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , n, s, t, J и k имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II).

- 20 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IIg) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



- 25 проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли соединением общей формулы (XI) с получением соединения общей формулы (IIg) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

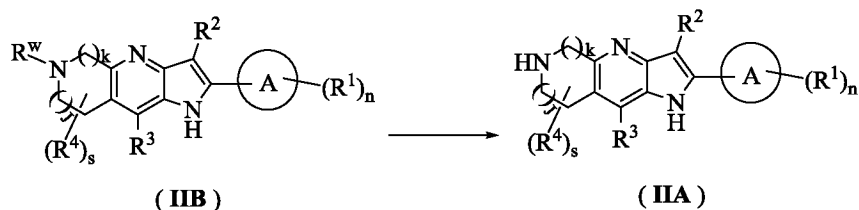
X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

- 30 L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,

амино, нитро, гидрокси, гидроксикалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , n, s, t, J и k имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II G).

- 5 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (II A) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



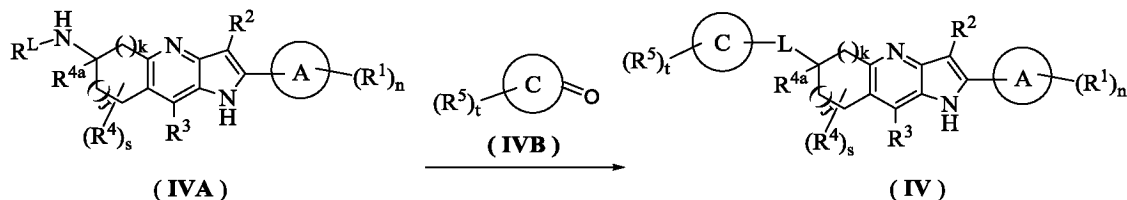
- удаление защитной группы R^w у соединения общей формулы (II B) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения общей формулы (II A) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, R^1 - R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в общей формуле (II A).

- 15 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



- проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IV A) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением общей формулы (IV B) с получением соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли,

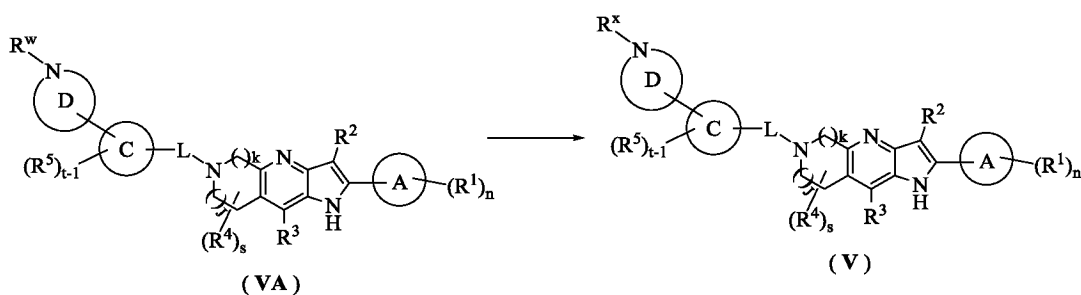
где:

L представляет собой NR^L ;

- 25 R^L выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксикалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; предпочтительно R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , R^{4a} , n, s, t, J и k являются такими, как определено в общей формуле (IV).

- 30 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



удаление защитной группы R^w у соединения общей формулы (VA) или его фармацевтически приемлемой соли и, возможно, проведение дополнительной реакции с алкилирующим реагентом R^x-W с получением соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

W представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген;

R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила;

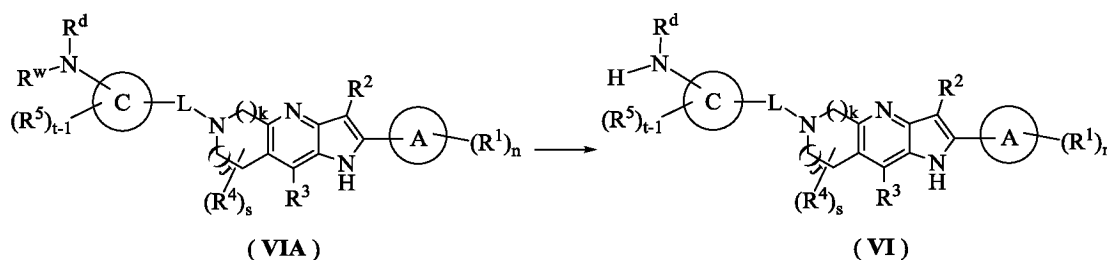
R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо D представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R^1 - R^5 , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (V).

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



удаление защитной группы R^w у соединения общей формулы (VIA) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R^1 - R^5 , R^d , J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (VI).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) по настоящему изобретению и соединение, представленное в Таблице А, или их фармацевтически приемлемые соли, и один или более фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтической композиции, содержащей их, в получении лекарственного средства для ингибирования TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции, для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9, предпочтительно для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, или для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7 и TLR8 или для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7 и TLR9.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции, для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, TLR8 и TLR9.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции, для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания, при этом предпочтительно воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (РС) и синдрома Шегрена.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, который включает введение нуждающемуся в этом пациенту

терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединения, представленного в таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9, предпочтительно TLR7, предпочтительно TLR7 и TLR8 и предпочтительно TLR7 и TLR9, который включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) и соединения, представленного в таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования TLR7, TLR8 и TLR9, который включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания, который включает введение нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI) и соединения, представленного в Таблице А, или их фармацевтически приемлемых солей, или содержащей их фармацевтической композиции, при этом указанное воспалительное или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбирают из группы, состоящей из системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (РС) и синдрома Шегрена.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединению, представленному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям, или содержащей их фармацевтической композиции для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединению, представленному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям, или содержащей их фармацевтической композиции для применения при ингибировании TLR7 и/или TLR8, и/или TLR9.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединению, представленному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям, или содержащей их фармацевтической композиции для применения при ингибировании TLR7, TLR8 или TLR9, предпочтительно при ингибировании TLR7 или при ингибировании TLR7 и TLR8, или при ингибировании TLR7 и TLR9.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединению, представленному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям, или содержащей их фармацевтической композиции для применения при ингибировании TLR7, TLR8 и TLR9.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) или общей формулы (VI), и соединению, представленному в Таблице А, или их фармацевтически приемлемым солям, или содержащей их фармацевтической композиции, для применения при лечении и/или профилактике воспалительного или аутоиммунного заболевания, где указанное воспалительное или аутоиммунное заболевание предпочтительно выбрано из группы, состоящей из системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (РС) и синдрома Шегрена.

Ввиду их активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9, соединения общей формулы (I), общей формулы (II), общей формулы (IIG), общей формулы (III), общей формулы (IV), общей формулы (V) и общей формулы (VI), а также соединения, представленные в таблице А, можно использовать для лечения заболеваний, связанных с рецептором семейства TLR7, TLR8 или TLR9, включая, но не ограничиваясь ими, следующее: воспалительные заболевания (такие как болезнь Крона, язвенный колит, астма, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата и хроническая обструктивная болезнь легких); аутоиммунные заболевания (такие как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка и псориаз); аутовоспалительные заболевания (включая криопирин-ассоциированный периодический синдром (CAPS), периодический синдром, ассоциированный с рецептором TNF (TRAPS), семейную средиземноморскую лихорадку (FMF), болезнь Стилла, приобретенная во взрослом возрасте, ювенильный идиопатический артрит с системным началом, подагру и подагрический артрит); метаболические заболевания (включая диабет 2 типа, атеросклероз и инфаркт миокарда); деструктивные поражения костей (такие как заболевание, связанное с резорбцией кости, остеоартрит, остеопороз и связанное с множественной миеломой поражение костей); пролиферативные нарушения (такие как

острый миелогенный лейкоз и хронический миелогенный лейкоз); ангиогенные нарушения (такие как неоваскуляризация глаз и гемангиома у детей); инфекционные заболевания (такие как сепсис, септический шок и шигеллез); нейродегенеративные заболевания (такие как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и церебральная ишемия или

5 нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением), онкологические заболевания (такие как метастатическая меланома, саркома Капоши и множественная миелома) и вирусные заболевания (такие как ВИЧ-инфекция и цитомегаловирусный ретинит и СПИД) соответственно.

В частности, конкретные состояния или заболевания, которые можно лечить

10 соединениями по настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, следующие: панкреатит (острый или хронический), астма, аллергии, респираторный дистресс-синдром у взрослого, хроническая обструктивная болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет,

15 аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастения, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, Болезнь Крона, псориаз, реакция «трансплантат против хозяина», эндотоксин-индуцированная воспалительная реакция, туберкулез, атеросклероз, мышечная дистрофия, кахексия, псориатический

20 артрит, синдром Рейтера, подагра, травматический артрит, артрит, ассоциированный с краснухой, острый синовит, заболевание, связанное с панкреатическими β -клетками; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритические состояния, церебральная малярия, хронические воспалительные заболевания легких, силикоз,

25 саркоидоз легких, заболевание, связанное с резорбцией кости, отторжение аллотрансплантата, лихорадка и миалгии, вызванные инфекцией, кахексия, обусловленная инфекцией, келоидное образование, образование рубцовой ткани, язвенная болезнь колит, лихорадка, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическая меланома, саркома Капоши,

30 множественная миелома, сепсис, септический шок и шигеллез; Болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, церебральная ишемия или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные расстройства, включая неоваскулизацию глаз и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включая острую инфекцию гепатита (включая гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и

35 цитомегаловирусный ретинит, СПИД, ARC или злокачественные новообразования и герпес; инсульт, ишемия миокарда, ишемия при инфаркте, органная гипоксия, гиперплазия сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофия сердца, индуцированная тромбином агрегация тромбоцитов, эндотоксемия

и/или синдром токсического шока, состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой-2 и вульгарная пузырчатка. В предпочтительных способах лечения состояние выбирают из группы, состоящей из болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и вульгарной пузырчатки. В альтернативных предпочтительных способах лечения состояние выбирают из группы, состоящей из ишемически-реперфузионного повреждения, включая реперфузионное повреждение при церебральной ишемии, вызванное инсультом, и реперфузионное повреждение при сердечной ишемии, вызванное инфарктом миокарда. В другом предпочтительном способе лечения состояние представляет собой множественную миелому.

Активное соединение может быть приготовлено в форме, подходящей для введения любым подходящим путем, при этом для приготовления композиции по настоящему изобретению обычными способами используются один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Таким образом, активное соединение по настоящему изобретению может быть приготовлено в виде различных лекарственных форм для перорального введения, введения путем инъекции (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной) или введения путем ингаляции или инсуффляции. Соединение по настоящему изобретению также может быть приготовлено в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением, такой как таблетки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, инъекции, диспергируемые порошки или гранулы, суппозитории, пастилки или сиропы.

В качестве общего руководства, активное соединение предпочтительно находится в форме стандартной дозы или в форме однократной дозы, которую пациент может вводить самостоятельно. Стандартная доза соединения или композиции по настоящему изобретению может быть в виде таблетки, капсулы, облатки, ампулы, порошка, гранулы, пастилки, суппозитория, регенерирующего порошка или жидкого состава. Подходящая стандартная доза может составлять 0,1-1000 мг.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может содержать, помимо активного соединения, одно или более вспомогательных веществ, выбранных из группы, состоящей из наполнителя (разбавителя), связующего, смачивающего агента, разрыхлителя, наполнителя и т.п. В зависимости от способа введения композиция может содержать от 0,1% масс. до 99% масс. активного соединения.

Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичное фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое используется для смешивания и подходит для приготовления таблетки. Такое вспомогательное вещество может представлять собой инертное вспомогательное вещество, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее и смазочное вещество. Такая таблетка может не иметь покрытия или может быть покрыта посредством известных способов для маскировки

вкуса лекарственного средства или задержки распада и всасывания лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте и, таким образом, обеспечения замедленного высвобождения лекарственного средства в течение более длительного периода времени.

Также может быть предложен пероральный препарат в мягкой желатиновой капсуле, в котором активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем или с водорастворимым носителем или масляной основой.

Водная суспензия содержит активное вещество и вспомогательное вещество, которое используется для смешивания и подходит для приготовления водной суспензии. Такое вспомогательное вещество представляет собой суспендирующий агент, диспергирующий агент или смачивающий агент. Водная суспензия может также содержать один или несколько консервантов, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей.

Масляную суспензию можно приготовить путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле или в минеральном масле. Масляная суспензия может содержать загуститель. Подсластители и ароматизаторы могут быть добавлены для получения приятного на вкус препарата. Также могут быть добавлены антиоксиданты для сохранения композиций.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может находиться в форме эмульсии типа «масло-в-воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло или их смесь. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе фосфолипиды, при этом эмульсия может также содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и антиоксидант. Такой препарат может также содержать паллиативное средство, консервант, краситель и антиоксидант.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может находиться в форме стерильного водного раствора для инъекций. Приемлемые среды или растворители, которые можно использовать, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильный инъекционный препарат может представлять собой стерильную инъекционную микроэмульсию типа «масло-в-воде», в которой активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекция или микроэмульсия можно локально вводить в кровоток пациента в больших количествах. В альтернативном варианте может быть желательным вводить раствор и микроэмульсию таким образом, чтобы поддерживать постоянную концентрацию соединения по настоящему изобретению в циркулирующей крови. Для поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство для непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является помпа для внутривенных инъекций Deltac CADD-PLUS. TM. 5400.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может находиться в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии для внутримышечного

и подкожного введения. Суспензия может быть приготовлена в соответствии с предшествующим уровнем техники с использованием подходящих диспергаторов или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильную инъекцию или суспензию, приготовленную в приемлемом для парентерального введения нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды как правило можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этой цели можно использовать любую смесь нелетучих масел. Кроме того, жирные кислоты также могут быть использованы для приготовления инъекций.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такую фармацевтическую композицию можно приготовить путем смешивания лекарственного средства с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, которое является твердым при температуре окружающей среды, но жидкостью в прямой кишке и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме диспергируемых порошков и гранул, которые готовят в водные суспензии путем добавления воды. Такую фармацевтическую композицию можно приготовить путем смешивания активного ингредиента с диспергирующим или смачивающим агентом, суспендирующим агентом или одним или несколькими консервантами.

Как хорошо известно специалистам в данной области, доза вводимого лекарственного средства зависит от множества факторов, включая, среди прочего, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, образ жизни пациента, диету пациента, время введения, способ введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и тому подобное. Кроме того, оптимальная схема лечения, такая как способ введения, суточная доза соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть проверена в соответствии с общепринятыми схемами лечения.

Описание терминов

Если не указано иное, термины, используемые в данном описании и формуле изобретения, имеют следующие значения.

Термин «алкил» относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 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. C₁₋₂₀ алкил). Алкил предпочтительно представляет собой алкильную группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкил), более предпочтительно алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкил). Неограничивающие примеры алкила включают: метил,

этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-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, н-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, н-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, н-нонил, 2-метил-2-этилгексил, 2-метил-3-этилгексил, 2,2-диэтилпентил, н-децил, 3,3-диэтилгексил, 2,2-диэтилгексил и их различные изомеры боковой цепи и тому подобное. Наиболее предпочтительной является низшая алкильная группа, содержащая от 1 до 6 атомов углерода; неограничивающие примеры включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, втор-бутил, н-пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, 2-метилбутил, 3-метилбутил, н-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 и т.п. Алкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, он может быть замещен в любом доступном месте

соединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклолила, арила и гетероарила.

Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе, где алкил является таким, как определено выше; он содержит от 1 до 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. C₁₋₂₀ алкилен). Алкилен предпочтительно представляет собой алкиленовую группу, имеющую от 1 до 12 атомов углерода (т.е. C₁₋₁₂ алкилен), и более предпочтительно алкиленовую группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода (т.е. C₁₋₆ алкилен). Неограничивающие примеры алкилена включают, среди прочего: метилен (-CH₂-), 1,1-этилен (-CH(CH₃)-), 1,2-этилен (-CH₂CH₂-), 1,1-пропилен (-CH(CH₂CH₃)-), 1,2-пропилен (-CH₂CH(CH₃)-), 1,3-пропилен (-CH₂CH₂CH₂-), 1,4-бутилен (-CH₂CH₂CH₂CH₂-) и т.п. Алкилен может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из одного или более из алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклокси, алкилтио, алкиламино, галогена, сульфгидрила, гидрокси, нитро, циано, циклоалкила, гетероциклолила, арила, гетероарила, циклоалкокси, гетероциклоалкокси, циклоалкилтио, гетероциклоалкилтио и оксо.

Термин «гетероалкил» относится к алкилу, в котором один или более (предпочтительно 1, 2, 3, 4 или 5) $-CH_2-$ заменены гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из N, O и S, где алкил является таким, как определено выше. Гетероалкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он замещен, он может быть замещен

5 в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из одного или более из атома дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин «алкенил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше, и содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода (т.е. C_{2-12} алкенил). Алкенил предпочтительно представляет собой алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкенил). Неограничивающие примеры включают: этенил, пропенил, изопропенил, бутенил и т.п.

15 Алкенил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, заместитель предпочтительно выбран из одного или более из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин «алкинил» относится к алкильной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь в молекуле, где алкил является таким, как определено выше, и содержит от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C_{2-12} алкинил). Алкинил предпочтительно представляет собой алкинильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода (т.е. C_{2-6} алкинил). Неограничивающие примеры включают: этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

25 Алкинил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, заместитель предпочтительно выбирают из одного или более из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин «алкокси» относится к фрагменту $-O-(алкил)$, где алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры включают: метокси, этокси, пропокси, буюкси и т.п. Алкокси может быть замещенным или незамещенным. Когда алкокси является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбирают из одного или более из атома дейтерия, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

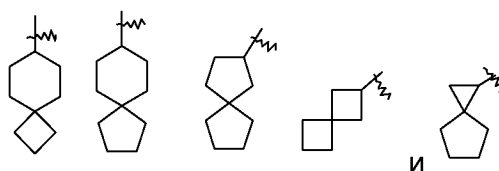
30

35

Термин «циклоалкил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, при этом

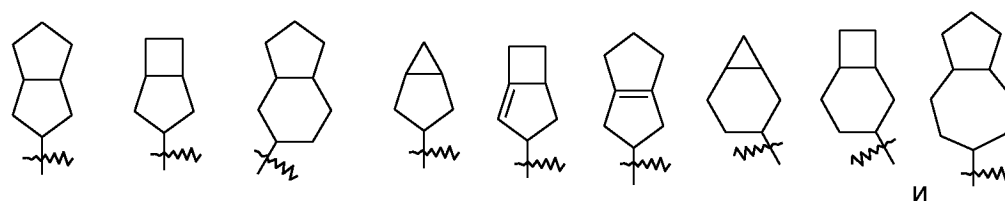
циклоалкильное кольцо содержит от 3 до 20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. 3-20-членный циклоалкил), предпочтительно от 3 до 12 атомов углерода (т.е. 3-12-членный циклоалкил), более предпочтительно от 3 до 8 атомов углерода (т.е. 3-8-членный циклоалкил) и наиболее предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода (т.е. 3-6-членный циклоалкил). Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и т.п. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

Термин «спироциклоалкил» относится к 5-20-членной полициклической группе, в которой кольца имеют один общий атом углерода (называемый спироатомом), при этом она может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно спироциклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества общих спироатомов, спироциклоалкил может быть моноспироциклоалкилом или полиспироциклоалкилом (например, биспироциклоалкилом), предпочтительно моноспироциклоалкилом и биспироциклоалкилом, и более предпочтительно 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным или 6-членным/6-членным моноспироциклоалкилом. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:



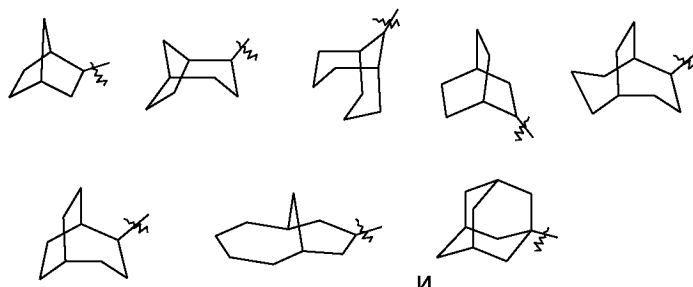
Термин «конденсированный циклоалкил» относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов углерода, где одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно он является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества колец в составе, конденсированный циклоалкил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим и т.д., предпочтительно бициклическим или трициклическим, и более предпочтительно 3-членным/4-членным, 3-членным/5-членным, 3-членным/6-членным, 4-членным/4-членным, 4-членным/5-членным, 4-членным/6-членным, 5-членным/3-членным, 5-членным/4-членным, 5-членным/5-членным, 5-членным/6-членным, 5-членным/7-членным, 6-членным/3-членным, 6-членным/4-членным, 6-членным/5-членным, 6-членным/6-членным, 6-

членным/7-членным, 7-членным/5-членным или 7-членным/6-членным бициклическим алкилом. Неограничивающие примеры конденсированных циклоалкилов включают:



и

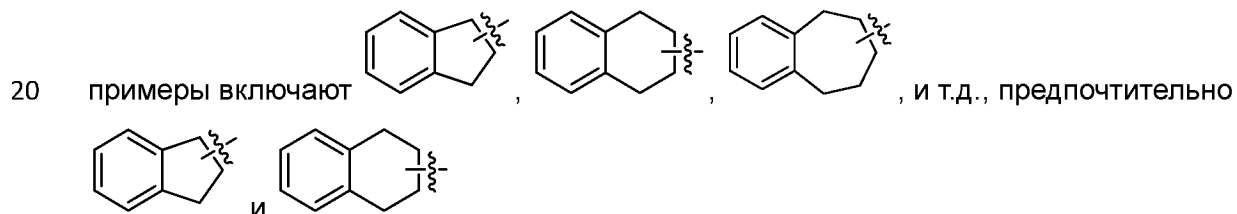
Термин «мостиковый циклоалкил» относится к 5-20-членной полностью углеродной полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, которые не связаны напрямую, при этом она может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно мостиковый циклоалкил является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества колец в составе, мостиковый циклоалкил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим и т.д., предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостиковых циклоалкилов включают:



и

15

Циклоалкильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше циклоалкил (включая моноциклический, спиро, конденсированный и мостиковый) сконденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой циклоалкил; неограничивающие

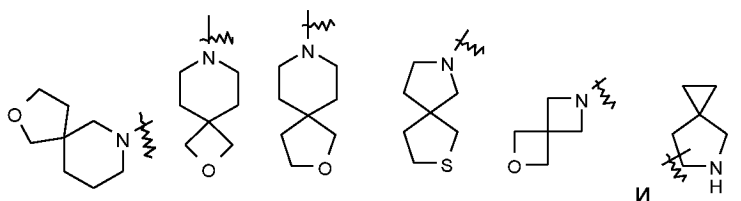


Циклоалкил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбирают из одного или более из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

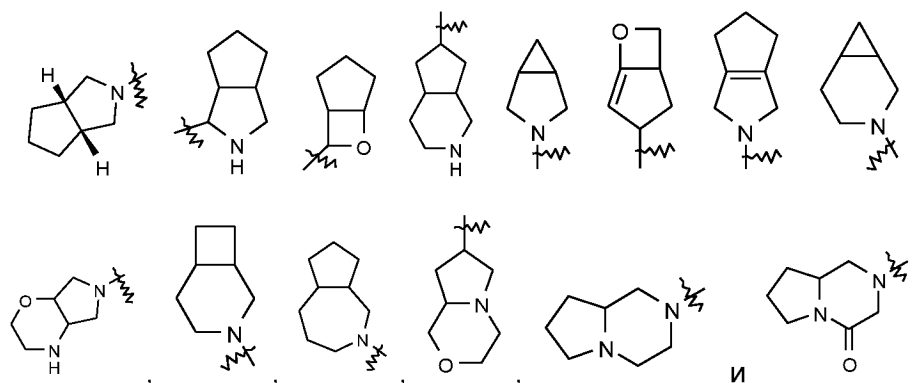
Термин «гетероциклил» относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому заместителю, содержащему от 3 до 20

кольцевых атомов, из которых один или несколько атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, при этом сера может быть возможно замещена оксо-группой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), но за исключением циклической части -O-O-, -O-S- или -S-S-; другие кольцевые атомы представляют собой углерод. Предпочтительно он содержит от 3 до 12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) кольцевых атомов, из которых 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) являются гетероатомами (т.е. 3-12-членный гетероциклил) (например, 4-12-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере один атом азота); более предпочтительно, он содержит от 3 до 8 атомов в кольце (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8), из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (например, 1, 2 и 3) (т.е. 3-8-членный гетероциклил); более предпочтительно он содержит от 3 до 6 атомов в кольце, из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е. 3-6-членный гетероциклил) (например, 4-6-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере один атом азота); наиболее предпочтительно он содержит 5 или 6 атомов в кольце, из которых 1-3 представляют собой гетероатомы (т.е. 5- или 6-членный гетероциклил). Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают: пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и т.п. Полициклический гетероциклил включает спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил.

Термин «спирогетероциклил» относится к 5-20-членной полициклической гетероциклильной группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (обозначаемый как «спироатом»), где один или несколько кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера может быть возможно замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие кольцевые атомы представляют собой углерод. Он может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно он представляет собой 6-14-членный и более предпочтительно 7-10-членный спирогетероциклил (например, 7-членный, 8-членный, 9-членный или 10-членный). В зависимости от количества общих у колец спироатомов, спирогетероциклил может представлять собой моноспирогетероциклил или полиспирогетероциклил (например, биспирогетероциклил), предпочтительно моноспирогетероциклил и биспирогетероциклил, 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 моноспирогетероциклил. Неограничивающие примеры спирогетероциклила включают:

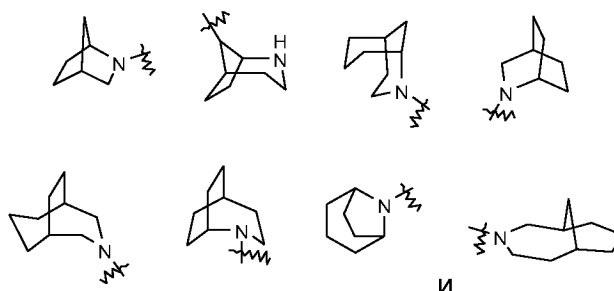


Термин «конденсированный гетероцикл» относится к 5-20-членной полициклической гетероциклической группе, в которой кольца имеют общую пару соседних атомов, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, причем указанные один или несколько кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера возможно может быть замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие кольцевые атомы представляют собой углерод. Предпочтительно конденсированный гетероцикл представляет собой 6-14-членный и более предпочтительно 7-10-членный (например, 7-членный, 8-членный, 9-членный или 10-членный) конденсированный гетероцикл. В зависимости от количества колец в составе, конденсированный гетероцикл 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 гетероцикл. Неограничивающие примеры конденсированных гетероциклов включают:

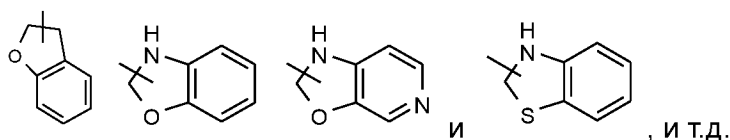


Термин «мостиковый гетероцикл» относится к 5-14-членной полициклической гетероциклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, которые не связаны напрямую, и может содержать одну или несколько двойных связей, где один или несколько кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, причем сера необязательно может быть замещена оксогруппой (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона); другие кольцевые атомы

представляют собой углерод. Предпочтительно он является 6-14-членным и более предпочтительно 7-10-членным (например, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным). В зависимости от количества колец в составе, мостиковый гетероциклил может быть бициклическим, трициклическим, тетрациклическим и т.д., предпочтительно бициклическим, трициклическим или тетрациклическим, и более предпочтительно бициклическим или трициклическим. Неограничивающие примеры мостиковых гетероциклилов включают:

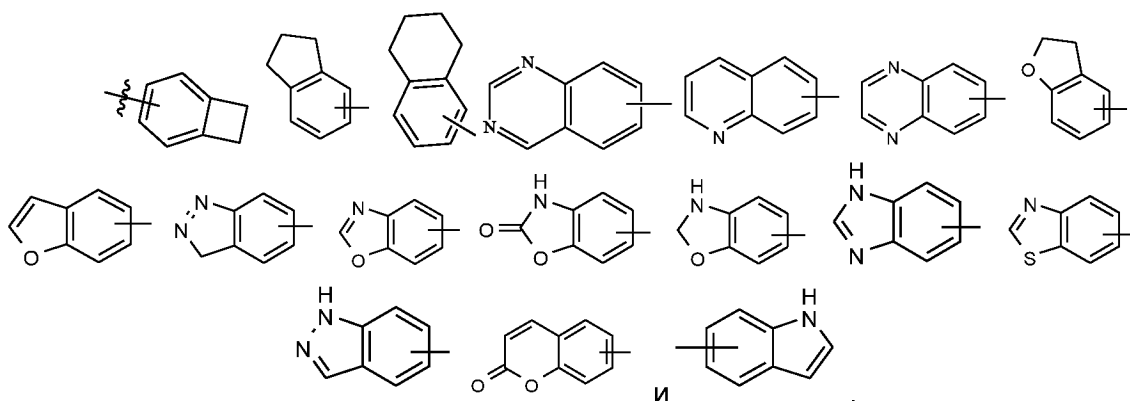


Гетероциклильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероциклил (включая моноциклический, спиро-, конденсированный и мостиковый) конденсируется с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероциклил; его неограничивающие примеры включают:



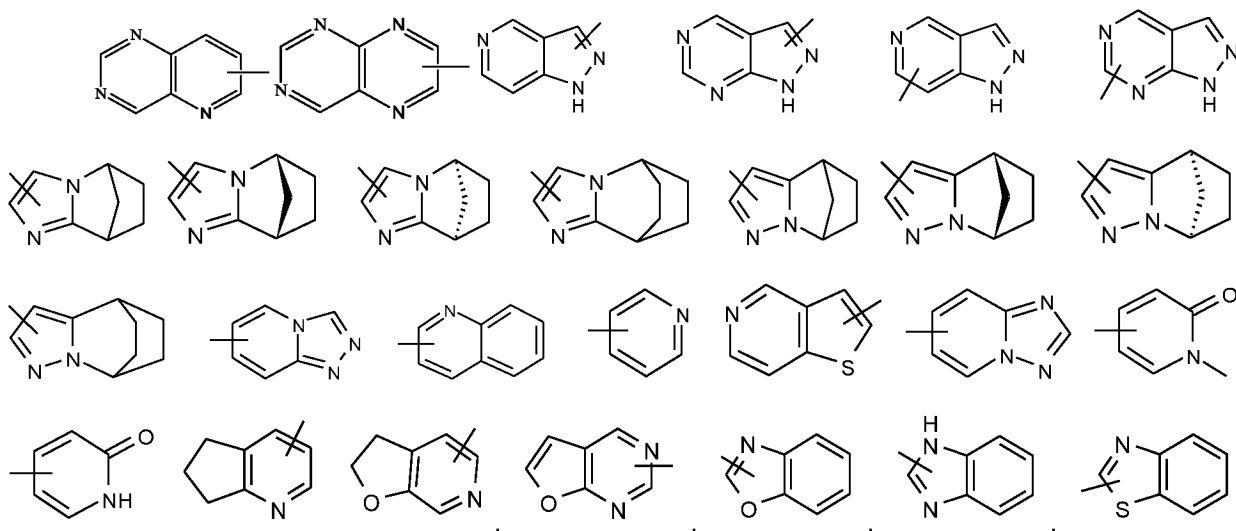
Гетероциклил может быть замещенным или незамещенным. Когда гетероциклил является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбирают из одного или более из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

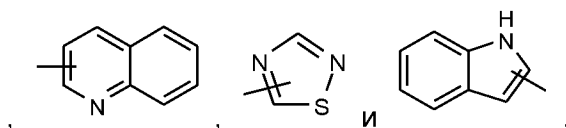
Термин «арил» относится к 6-14-членной, предпочтительно 6-10-членной, полностью углеродной моноциклической или конденсированной полициклической (в которой кольца имеют общую пару соседних атомов углерода) группе, содержащей систему сопряженных π -электронов, например, к фенилу и нафтилу. Арильное кольцо включает кольца, в которых описанное выше арильное кольцо конденсируется с гетероарильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



Арил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из одного или более из галогена, алкила, алкокси, галоалкила, галоалкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, амина, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин «гетероарил» относится к гетероароматической системе, содержащей от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатомов и от 5 до 14 кольцевых атомов, где гетероатомы выбраны из группы, состоящей из кислорода, серы и азота. Гетероарил предпочтительно является 5-10-членным (например, 5-членным, 6-членным, 7-членным, 8-членным, 9-членным или 10-членным) и более предпочтительно 5- или 6-членным, например, представляет собой фурил, тиенил, пиридилил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиазолил, триазолил и тетразолил. Гетероарильное кольцо включает кольца, в которых описанное выше гетероарильное кольцо конденсируется с арильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцо, связанное с исходной структурой, представляет собой гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:





Гетероарил может быть замещенным или незамещенным. Когда он является замещенным, он может быть замещен в любом доступном месте соединения, при этом заместитель предпочтительно выбран из одного или более из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидроксид, гидроксидалкила, циано, amino, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарил.

Циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил, описанные выше, включают остатки, полученные путем удаления одного атома водорода из кольцевого атома исходной структуры, или остатки, полученные путем удаления двух атомов водорода из одного и того же кольцевого атома или двух разных кольцевых атомов исходной структуры, т.е. «циклоалкилен», «гетероциклилен», «арилен» и «гетероарилен».

Термин «аминозащитная группа» относится к группе, которую вводят в аминогруппу для того, чтобы аминогруппа не претерпевала изменения, когда другие части молекулы участвуют в реакциях, при этом данную группу можно без труда удалить. Неограничивающие примеры включают: (триметилсилил)этоксиметил, тетрагидропиранил, трет-бутоксикарбонил (Boc), ацетил, бензил, бензилоксикарбонил (Cbz), аллил, пара-метоксибензил и т.п. Данные группы могут быть возможно замещены 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси и нитро.

Термин «гидроксизащитная группа» относится к группе, которую обычно вводят в гидроксильную группу, чтобы блокировать или защитить гидроксильную группу, когда другие функциональные группы соединения участвуют в реакциях, при этом данную группу можно без труда удалить. Неограничивающие примеры включают: триметилсилил (TMS), триэтилсилил (TES), триизопропилсилил (TIPS), трет-бутилдиметилсилил (TBS), трет-бутилдифенилсилил, метил, трет-бутил, аллил, бензил, метоксиметил (MOM), этоксиэтил, 2-тетрагидропиранил (THP), формил, ацетил, бензоил, пара-нитробензоил и т.п.

Термин «циклоалкилокси» относится к фрагменту циклоалкил-O-, где циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин «гетероциклилокси» означает гетероциклил-O-, где гетероциклил является таким, как определено выше.

Термин «арилокси» означает арил-O-, где арил является таким, как определено выше.

Термин «гетероарилокси» означает гетероарил-O-, где гетероарил является таким, как определено выше.

Термин «алкилтио» означает алкил-S-, где алкил является таким, как определено выше.

Термин «галогеналкил» относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами галогена, где алкил является таким, как определено выше.

5 Термин «галогеналкокси» относится к алкокси, замещенному одним или несколькими атомами галогена, где алкокси является таким, как определено выше.

Термин «дейтерированный алкил» относится к алкилу, замещенному одним или несколькими атомами дейтерия, где алкил является таким, как определено выше.

10 Термин «гидроксиалкил» относится к алкилу, замещенному одной или несколькими гидроксильными группами, где алкил является таким, как определено выше.

Термин «галоген» относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин «гидрокси» относится к -OH.

Термин «сульфгидрил» относится к -SH.

Термин «амино» относится к -NH₂.

15 Термин «циано» относится к -CN.

Термин «нитро» относится к -NO₂.

Термин «оксо» относится к «=O».

Термин «карбонил» относится к C=O.

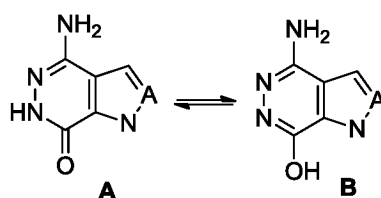
Термин «альдегид» относится к -C(O)H.

20 Термин «карбоксил» относится к -C(O)OH.

Термин «карбоксилатная группа» относится к -C(O)O(алкил), -C(O)O(циклоалкил), (алкил)C(O)O- или (циклоалкил)C(O)O-, где алкил и циклоалкил являются такими, как указано выше.

25 В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь «» представляет собой неутонченную конфигурацию, а именно, если в химической структуре присутствуют хиральные изомеры, связь «» может представлять собой «» или «», или содержит обе конфигурации «» и «».

30 Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению могут также существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам с разной энергией, которые могут взаимно превращаться через низкий энергетический барьер, например, кето-енольная, имин-енаминная и лактамно-лактимная изомеризация. Пример лактамно-лактимного равновесия представлен между А и В, как показано ниже:



Все таутомерные формы входят в объем настоящего изобретения. Номенклатура соединений не исключает каких-либо таутомеров.

Настоящее изобретение также включает соединения с изотопной меткой, которые
 5 идентичны соединениям, изложенным в данном документе, но содержат один или несколько атомов, замещенных атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, которые обычно встречаются в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены 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 ,
 10 ^{123}I , ^{125}I и ^{36}Cl . Такое соединение можно использовать в качестве аналитического инструмента или зонда, например, в биологическом анализе, или его можно использовать в качестве изотопного индикатора для диагностической визуализации заболевания *in vivo*, или в качестве индикатора в фармакодинамических, фармакокинетических
 15 исследованиях или исследованиях рецепторов.

Термин «возможно» или «возможный» означает, что событие или обстоятельство, описанное впоследствии, может, но не обязательно, произойти, и что описание включает случаи, когда событие или обстоятельство происходит или не происходит. Например, « C_{1-6} алкил, возможно замещенный галогеном или цианогруппой» означает, что галоген или
 20 цианогруппа могут присутствовать, но не обязательно, при этом описание включает случай, когда алкил замещен галогеном или цианогруппой, и случай, когда алкил не замещен галогеном и цианогруппой.

«Замещенный» означает, что один или несколько, предпочтительно от 1 до 6 и более, предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода в группе независимо замещены
 25 соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области могут определить (экспериментально или теоретически) возможную или невозможную замену без труда. Например, может быть нестабильным, когда аминогруппа или гидроксигруппа, содержащие свободный водород, связаны с атомом углерода, имеющим ненасыщенную (например, олефиновую) связь.

30 «Фармацевтическая композиция» относится к смеси, содержащей одно или несколько соединений, описанных в настоящем документе, или их физиологически/фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, а также другие химические компоненты, и другие компоненты, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества.

Фармацевтическая композиция предназначена для облегчения введения в организм, чтобы облегчить абсорбцию активного ингредиента, проявляя таким образом биологическую активность.

«Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли раскрытого в данном документе соединения, которая может быть выбрана из группы, состоящей из неорганических и органических солей. Соли безопасны и эффективны для использования в организме млекопитающего и обладают необходимой биологической активностью. Соли могут быть получены отдельно во время конечной стадии отделения и очистки соединения или путем взаимодействия соответствующей группы с соответствующим основанием или кислотой.

Основания, которые обычно используют для получения фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммиак. Кислоты, которые обычно используют для получения 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 требуемого эффекта, но не являющемуся токсичным. Определение эффективного количества варьируется от человека к человеку. Оно зависит от возраста и общего состояния субъекта, а также от конкретного используемого действующего вещества. Соответствующее эффективное количество в каждом конкретном случае может быть определено специалистами в данной области с помощью стандартных тестов.

Используемый в данном документе термин «сольват» относится к веществу, образуемому посредством физического связывания соединения по настоящему изобретению с одной или несколькими, предпочтительно от 1 до 3, молекулами растворителя, органического или неорганического. Физическая связь включает водородную связь. В некоторых случаях, например, когда одна или несколько, предпочтительно от 1 до 3 молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического вещества, будет выделен сольват. Примеры сольватов включают, среди прочего, гидраты, этанолаты, метанолаты и изопропанолаты. Методы сольватации хорошо известны в данной области техники.

Используемый в данном документа термин «фармацевтически приемлемый» означает, что те соединения, вещества, композиции и/или лекарственные формы, которые, с рациональной медицинской точки зрения, подходят для применения при контакте с тканями пациентов, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, и они соразмерны с разумным соотношением польза/риск и эффективны для предполагаемого использования.

Используемые в данном документе формы единственного числа «а», «an» и «the» включают ссылки во множественном числе и наоборот, если в контексте явно не указано иное.

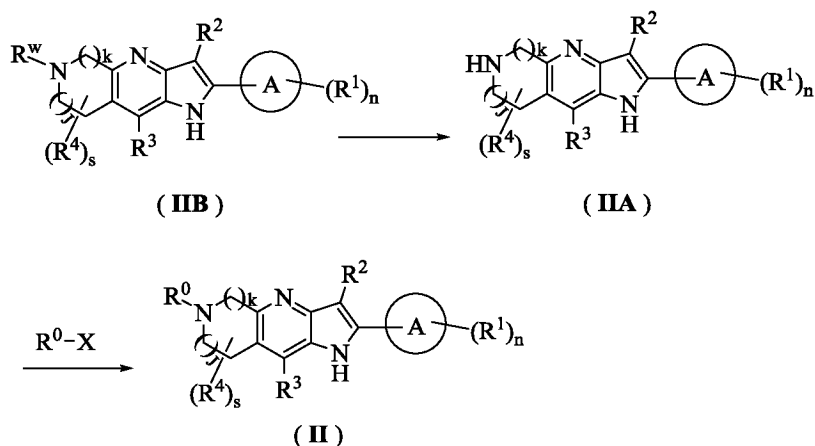
Когда термин «примерно» применяется к таким параметрам, как pH, концентрация и температура, это означает, что параметр может варьироваться в пределах $\pm 10\%$, а иногда более предпочтительно в пределах $\pm 5\%$. Как будет понятно специалистам в данной области техники, когда параметры не являются критическими, числа обычно приводятся только в иллюстративных целях и не предназначены для ограничения.

Способ синтеза соединений по настоящему изобретению

Для достижения цели настоящего изобретения в настоящем раскрытии приняты следующие технические схемы:

Схема 1

Предложен способ получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующие стадии:



удаление защитной группы R^w из соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли в кислых условиях с получением соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли; и

проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли с $\text{R}^0\text{-X}$ в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{---}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$, где алкил возможно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; предпочтительно R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила,

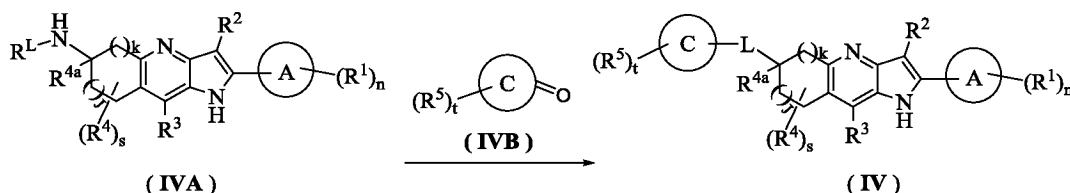
алкинила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{---}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$;

L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , n, s, t, J и k имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II).

Схема 2

Предложен способ получения соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



проведение реакции восстановительного аминирования соединения общей формулы (IVA) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением общей формулы (IVB) в присутствии восстановителя с получением соединения общей формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

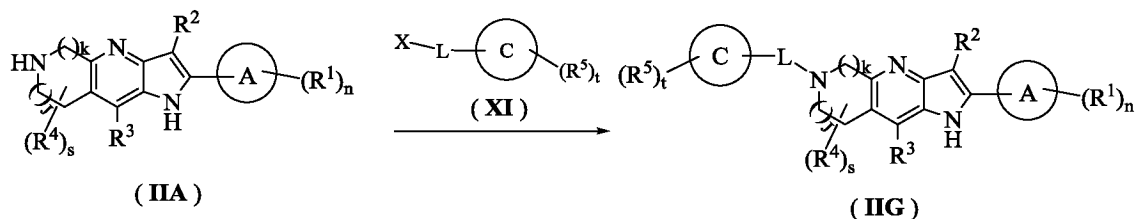
L представляет собой NR^L ;

R^L выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; предпочтительно R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , R^{4a} , n, s, t, J и k являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Схема 3

Предложен способ получения соединения общей формулы (II G) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (II A) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением общей формулы (XI) в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (II G) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

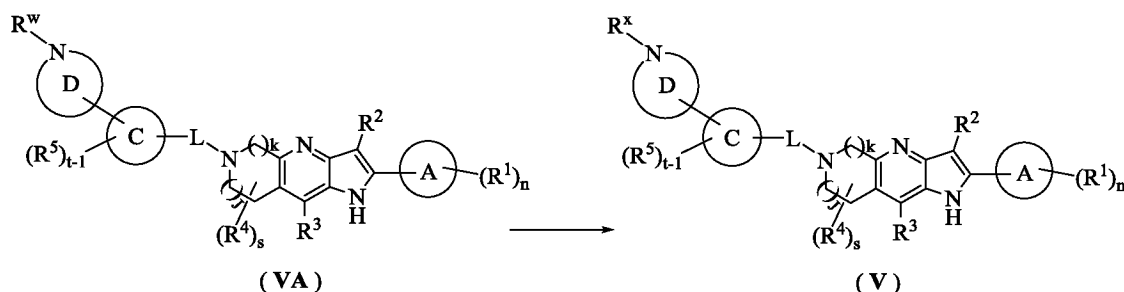
X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R¹-R⁵, n, s, t, J и k имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II G).

Схема 4

Предложен способ получения соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



удаление защитной группы Rᵂ из соединения общей формулы (VA) или его фармацевтически приемлемой соли в кислых условиях и, необязательно, проведение дополнительной реакции с алкилирующим реагентом Rˣ-W в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

W представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген;

R^x выбран из группы, состоящей из атома водорода, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ галогеналкила;

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

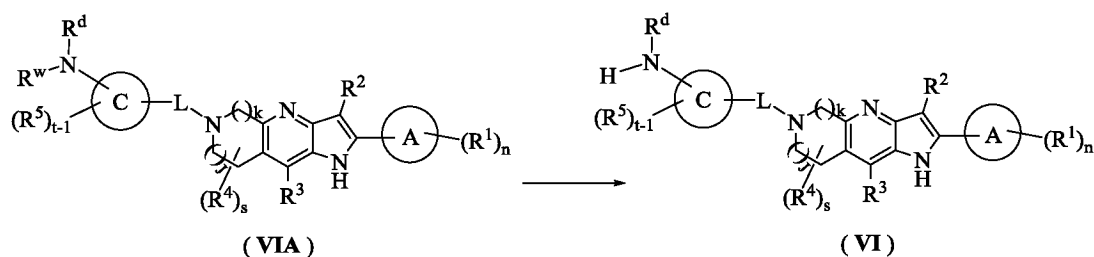
кольцо D представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом азота;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R¹-R⁵, J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (V).

Схема 5

Предложен способ получения соединения общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



удаление защитной группы R^w из соединения общей формулы (VIA) или его фармацевтически приемлемой соли в кислых условиях с получением соединения общей формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

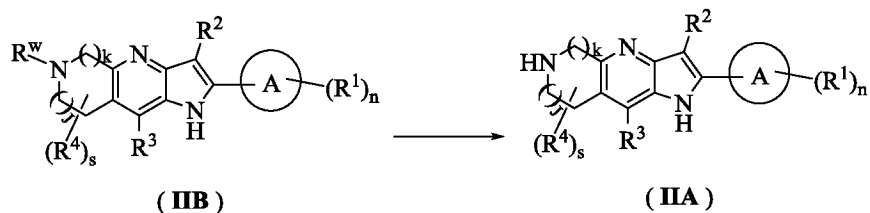
R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

t равно 1, 2, 3 или 4;

кольцо A, кольцо C, L, R¹-R⁵, R^d, J, k, n и s являются такими, как определено в общей формуле (VI).

Схема 6

Предложен способ получения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



удаление защитной группы R^w из соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли в кислых условиях с получением соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли,

5 где:

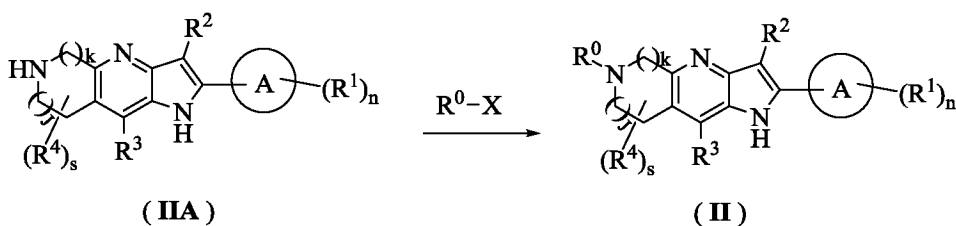
R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, R^1 - R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в общей формуле (IIA).

10

Схема 7

Предложен способ получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



15

проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли с R^0 -X в щелочных условиях с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

20 X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{S}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$, где алкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, $\text{---NR}^7\text{R}^8$, $\text{---C(O)NR}^7\text{R}^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и

25 гетероарила; предпочтительно R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила,

алкинила, гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}\overset{\text{S}}{\text{L}}\text{---}\text{C}(\text{R}^5)_t$;

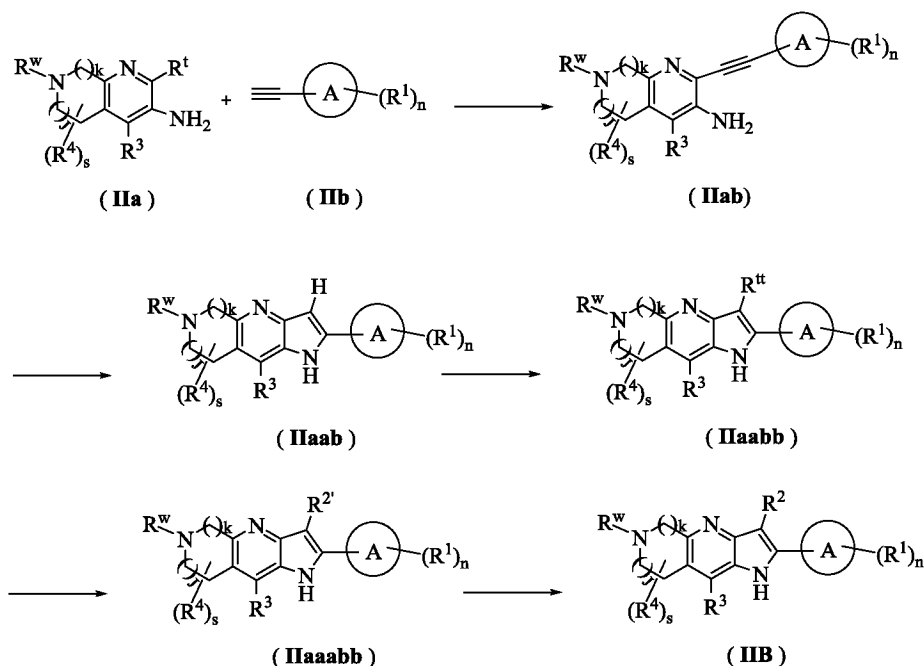
L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , n, s, t, J и k имеют значения, определенные для соединения общей формулы (II).

Схема 8

Предложен способ получения соединения общей формулы (IIb) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующие стадии:



проведение реакции присоединения соединения общей формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли к соединению общей формулы (IIb) (предпочтительно в присутствии иодида меди, дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) и триэтиламин) с получением соединения формулы (IIab) или его фармацевтически приемлемой соли,

проведение реакции внутримолекулярной циклизации соединения общей формулы (IIab) или его фармацевтически приемлемой соли в щелочных условиях с получением соединения формулы (IIaab) или его фармацевтически приемлемой соли,

проведение реакции соединения общей формулы (IIaab) или его фармацевтически приемлемой соли с галогенирующим реагентом (например, N-бромсукцинимидом) с получением соединения формулы (IIaabb) или его фармацевтически приемлемой соли,

проведение реакции сочетания соединения общей формулы (IIaabb) или его фармацевтически приемлемой соли со сложным пинаколовым эфиром изопропенилбороновой кислоты или сложным пинаколовым эфиром 3,6-дигидро-2Н-

пиран-4-бороновой кислоты (предпочтительно в присутствии дихлорида [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) и безводного трикалийфосфата) с получением соединения формулы (IIaabb) или его фармацевтически приемлемой соли, и проведение реакции восстановления соединения общей формулы (IIaabb) или его фармацевтически приемлемой соли (предпочтительно в атмосфере палладия-на-угле и водорода) с получением соединения формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

R^t или R^h представляет собой галоген, предпочтительно бром;

$R^{2'}$ представляет собой  или  ;

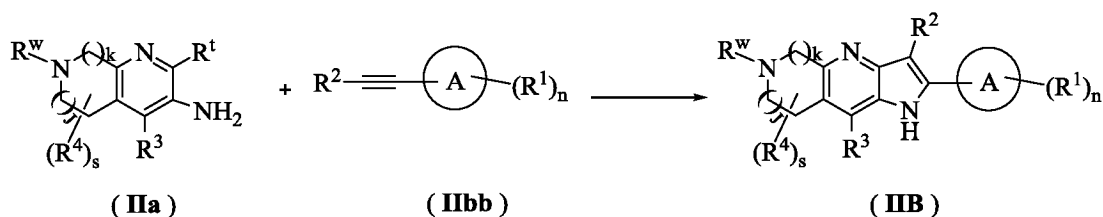
R^2 представляет собой изопропил или  ;

кольцо A, R^1 , R^3 , R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в общей формуле

(IIB).

Схема 9

Предложен способ получения соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли, раскрытых в настоящем документе, при этом указанный способ включает следующую стадию:



проведение реакции синтеза индолов по Лароку соединения общей формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением общей формулы (IIbb) (предпочтительно в присутствии безводного хлорида лития, карбоната калия и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)) с получением соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

R^t представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, R^1 - R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в общей формуле (IIB).

В приведенных выше схемах синтеза реагенты, обеспечивающие кислые условия, включают, среди прочего, хлористый водород, хлористый водород в 1,4-диоксане, трифторуксусную кислоту, муравьиную кислоту, уксусную кислоту, соляную кислоту, серную кислоту, метансульфоновую кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту, пара-
 5 толуолсульфокислоту, Me_3SiCl и TMSOTf ; предпочтительно трифторуксусную кислоту или хлористый водород в 1,4-диоксане.

В приведенных выше схемах синтеза реагенты, которые обеспечивают щелочные условия, включают органические основания и неорганические основания, при этом органические основания включают, среди прочего, триэтиламин, N,N-
 10 диизопропилэтиламин, н-бутиллитий, диизопропиламид лития, ацетат калия, ацетат натрия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, этоксид натрия, трет-бутоксид натрия или трет-бутоксид калия, а неорганические основания включают, среди прочего, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, моногидрат гидроксида лития, гидроксид лития и гидроксид калия;
 15 предпочтительными являются трет-бутоксид калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, карбонат калия и ацетат натрия.

В приведенных выше схемах синтеза реакцию восстановительного аминирования предпочтительно проводят в присутствии восстановителя и слабой кислоты; восстановитель включает, но не ограничивается ими, триацетоксиборгидрид натрия,
 20 боргидрид натрия, боргидрид лития, цианоборгидрид натрия, ацетилборгидрид натрия и т.п., и предпочтительным является триацетоксиборгидрид натрия; слабая кислота предпочтительно представляет собой уксусную кислоту.

Вышеуказанные схемы синтеза предпочтительно осуществляют в растворителях, включая, среди прочего: диметиловый эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол,
 25 этанол, ацетонитрил, н-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, н-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, вода, N,N-диметилацетамид, N,N-диметилформамид и их смеси.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано нижеизложенными примерами, но оно не ограничивается ими.

Примеры

Структуры соединений определяли с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (МС). Сдвиги ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (м.д.).
 35 ЯМР спектры были измерены на Bruker AVANCE NEO 500M с использованием дейтерированного диметилсульфоксида ($\text{DMSO}-d_6$), дейтерированного хлороформа (CDCl_3) и дейтерированного метанола (CD_3OD) в качестве растворителей для проведения анализа и тетраметилсилан (TMC) в качестве внутреннего эталона.

МС анализы проводили на системе жидкостной хроматомасс-спектрометрии Agilent 1200/1290 DAD-6110/6120 Quadrupole MS (производитель: Agilent; модель МС: 6110/6120 Quadrupole MS), Waters ACQuity UPLC-QD/SQD (производитель: Waters, модель МС: Waters ACQuity Qda Detector/Waters SQ Detector) и THERMO Ultimate 3000-Q Exactive (производитель: THERMO, модель МС: THERMO Q Exactive).

Анализы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) выполняли на высокоэффективных жидкостных хроматографах Agilent HPLC 1200DAD, Agilent HPLC 1200VWD и Waters HPLC e2695-2489.

Анализы хиральной ВЭЖХ выполняли на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1260 DAD.

Препаративную ВЭЖХ проводили на препаративных хроматографах Waters 2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson-281.

Препаративную хиральную хроматографию проводили на препаративном хроматографе Shimadzu LC-20AP.

В качестве препаративного флэш-хроматографа CombiFlash использовали CombiFlash Rf200 (TELEDYNE ISCO).

Пластины с силикагелем Yantai Huanghai HSGF254 или Qingdao GF254 с толщиной слоя от 0,15 до 0,2 мм были выбраны для анализа методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), и с толщиной слоя от 0,4 до 0,5 мм для ТСХ разделения и очистки.

Для колоночной хроматографии с силикагелем в качестве носителя использовали силикагель 200-300 меш (Huanghai, Yantai).

Среднее ингибирование киназы и величину IC_{50} определяли на микропланшетном ридере NovoStar (BMG, Германия).

Известные исходные вещества, описанные в настоящем документе, могут быть синтезированы с использованием или в соответствии со способами, известными в данной области техники, или могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, Accela ChemBio Inc., Chembee Chemicals и у других компаний.

В данных примерах все реакции можно проводить в атмосфере аргона или азота, если не указано иное.

Атмосфера аргона или азота означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л аргона или азота.

Атмосфера водорода означает, что реакционная колба соединена с баллоном, содержащим около 1 л водорода.

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

Реакции гидрирования обычно включают 3 цикла вакуумирования и продувки водородом.

В реакциях с микроволновым излучением использовали микроволновый реактор CEM Discover-S 908860.

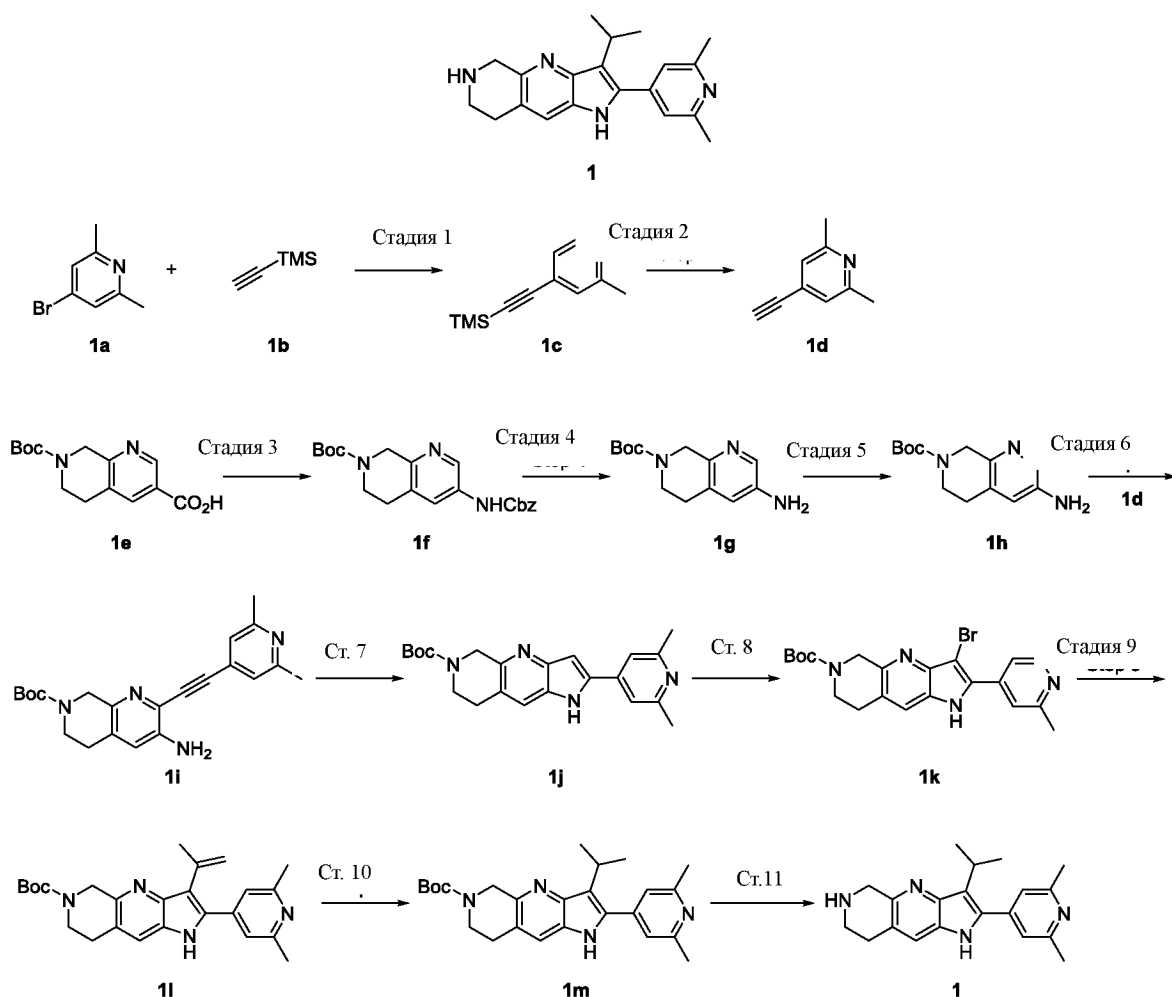
В данных примерах раствор относится к водному раствору, если не указано иное.

В данных примерах температура реакции представляет собой комнатную температуру, т.е. от 20°C до 30°C, если не указано иное.

Контроль за ходом реакции в данных примерах осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ). Проявляющий растворитель для реакций, система элюента для очистки колоночной хроматографией и система проявляющего растворителя для тонкослойной хроматографии включали: А: систему н-гексан/этилацетат и В: систему дихлорметан/метанол. Объемное соотношение растворителей регулировали в зависимости от полярности соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1

2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин **1**



Стадия 1

2,6-диметил-4-((триметилсилил)этинил)пиридин **1c**

4-Бром-2,6-диметилпиридин **1a** (5,0 г, 26,9 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.),
триметилсилацетилен **1b** (8,0 г, 81,5 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), йодид меди (550
5 мг, 2,89 ммоль, Alfa Aesar (Китай)), бис(трифенилфосфин)палладия (II) дихлорид (1,0 г,
1,42 ммоль, J&K Chemical) и триэтиламин (8,15 г, 80,7 ммоль) растворяли в безводном
N,N-диметилформамиде (100 мл), и реакционную смесь перемешивали при 45°C в
течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной
температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100
10 мл), а смесь фильтровали и промывали. Фильтрат концентрировали при пониженном
давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с
системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **1c** (5,3 г, выход:
97%).

МС m/z (ESI): 204.0 [M+1].

Стадия 2

4-этинил-2,6-диметилпиридин **1d**

Соединение **1c** (5,3 г, 26,1 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли
карбонат калия (5,25 г, 38,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в
20 течение 2,0 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток
очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с
получением указанного в заголовке продукта **1d** (1,7 г, выход: 49,7%).

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 7.06 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.53 (s, 6H).

Стадия 3

трет-бутил-3-(((бензилокси)карбонил)амино)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-
карбоксилат **1f**

7-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-3-карбоновую кислоту
1e (4,17 г, 15,0 ммоль, Jiangsu Aikon Biopharmaceutical), дифенилфосфорилазид (4,35 г,
30 17,9 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) и *N,N*-диизопропилэтиламин (2,72 г, 21,0 ммоль)
растворяли в безводном толуоле (85 мл). Данную смесь перемешивали при комнатной
температуре в течение 1,0 ч в атмосфере азота. Добавляли бензиловый спирт (8,0 г, 74,0
ммоль, Sinopharm), и смесь перемешивали при 105°C в течение 3,0 ч в атмосфере азота.
В реакционную смесь добавляли воду (100 мл) и проводили экстракцию этилацетатом
35 (100 мл $\times$ 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном
давлении, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с
системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **1f** (5,5 г, выход:
95,7%).

МС m/z (ESI): 383,9 [M+1].

Стадия 4

трет-бутил-3-амино-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6*H*)-карбоксилат **1g**

5 Соединение **1f** (6,8 г, 17,7 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли палладий на углеводе (1,89 г, 1,77 ммоль, чистота 10%, adamas). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с

10 получением неочищенного указанного в заголовке продукта **1g** (4,42 г, выход: 100%).

МС m/z (ESI): 250,0 [M+1].

Стадия 5

трет-бутил-3-амино-2-бром-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6*H*)-карбоксилат **1h**

15 Неочищенное соединение **1g** (4,42 г, 17,7 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (120 мл) и добавляли *N*-бромсукцинимид (3,35 г, 18,8 ммоль, Ascela ChemBio (Шанхай)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением

20 указанного в заголовке продукта **1h** (4,7 г, выход: 80,8%).

МС m/z (ESI): 328,0 [M+1].

Стадия 6

трет-бутил-3-амино-2((2,6-диметилпиридин-4-ил)этинил)-5,8-дигидро-1,7-
25 нафтиридин-7(6*H*)-карбоксилат **1i**

Соединение **1h** (1,35 г, 4,11 ммоль), соединение **1d** (600 мг, 4,57 ммоль), йодид меди (160 мг, 0,84 ммоль, Alfa Aesar (Китай)), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (290 мг, 0,41 ммоль, J&K Chemical) и триэтиламин (1,25 г, 12,4 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при

30 40°C в течение 16 ч в атмосфере азота. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **1i** (1,50 г, выход: 96,4%).

35 МС m/z (ESI): 379,0 [M+1].

Стадия 7

трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло [3,2-*b*][1,7]
нафтиридин-6-карбоксилат **1j**

Соединение **1i** (1,40 г, 3,70 ммоль) и трет-бутоксид калия (2,10 г, 18,7 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) растворяли в безводном *N*-метилпирролидиноне (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (80 мл×4). Органические фазы соединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл×4) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **1j** (900 мг, выход: 64,3%).

МС *m/z* (ESI): 378,9 [M+1].

Стадия 8

трет-бутил-3-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-карбоксилат **1k**

Соединение **1j** (900 мг, 2,38 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли *N*-бромсукцинимид (430 мг, 2,42 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,0 ч. В реакционную смесь добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **1k** (1,08 г, выход: 99,3%).

МС *m/z* (ESI): 457,0 [M+1].

25

Стадия 9

трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(проп-1-ен-2-ил)-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-карбоксилат **1l**

Соединение **1k** (1,08 г, 2,36 ммоль), сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (1,5 г, 8,93 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (180 мг, 0,25 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) и безводный трикалийфосфат (1,50 г, 7,07 ммоль) растворяли в безводном диоксане (16,0 мл) и воде (4,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (15 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **1l** (900 мг, выход: 91,1%).

МС *m/z* (ESI): 419,0 [M+1].

Стадия 10

трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-
пирроло [3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-карбоксилат **1m**

- 5 Соединение **1l** (900 мг, 2,15 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли палладий на углероде (500 мг, 0,47 ммоль, чистота 10%, adamas). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли палладий на углероде
- 10 (500 мг, 0,47 ммоль, чистота 10%, adamas). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **1m** (350 мг, выход: 38,7%).
- 15 МС *m/z* (ESI): 421,0 [M+1].

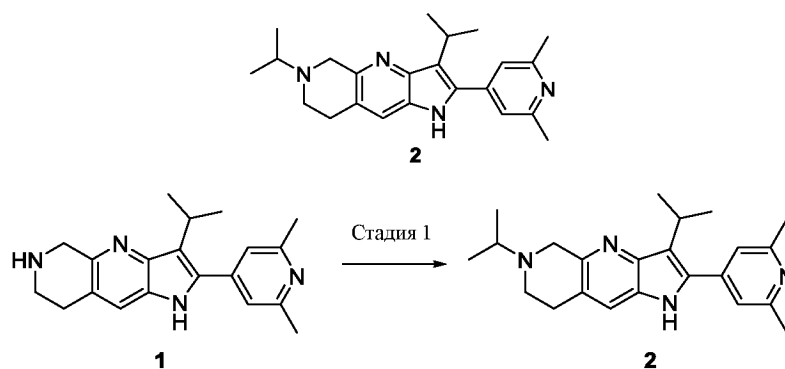
Стадия 11

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-
b][1,7]нафтиридин **1**

- 20 Соединение **1m** (65,0 мг, 0,15 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а к остатку добавляли 7 М раствор аммиака и метанола (5 мл). Смесь концентрировали при
- 25 пониженном давлении, а остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонок: Boston Phlex Prep C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: А-вода (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 28-48% ацетонитрила, 15 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **1** (26,0 мг, выход: 52,5%).
- МС *m/z* (ESI): 321.2 [M+1].
- 30 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.18 (t, 2H), 3.04 (t, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.54 (d, 6H).

Пример 2

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3,6-диизопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]
[1,7] нафтиридин



Стадия 1

2- (2,6-диметилпиридин-4-ил)-3,6-дизопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7] нафтиридин

2

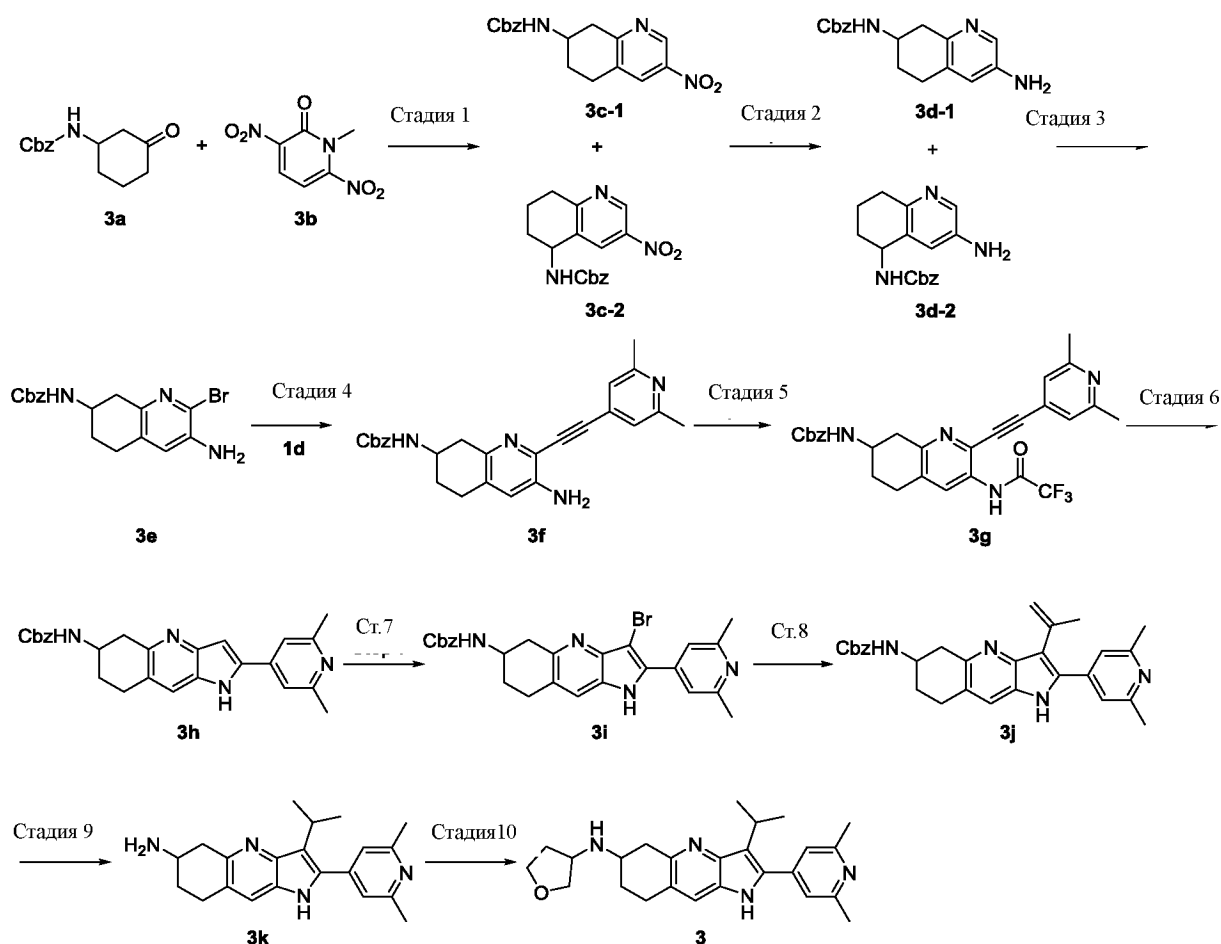
Соединение **1** (50 мг, 0,16 ммоль) и 2-йодпропан (100 мг, 0,59 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли карбонат калия (100 мг, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2,0 ч, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Boston Phlex Prep C18, 5 мкм 30 × 150 мм; подвижные фазы: А- вода (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 40-60% ацетонитрил, 15 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **2** (28,0 мг, выход: 49,5%).

МС *m/z* (ESI): 363,2 [*M*+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7,49 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,08 (t, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,59 (s, 6H), 1,54 (d, 6H), 1,26 (d, 6H).

Пример 3

2- (2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил) -5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*]хинолин-6-амин **3**



Стадия 1

5 Бензил(3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-7-ил)карбамат **3c-1**

Бензил(3-нитро-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-ил)карбамат **3c-2**

Бензил(3-оксоциклогексил)карбамат **3a** (3,0 г, 12,1 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) и 1-метил-3,6-динитропиридин-2(1H)-он **3b** (3,0 г, 15,1 ммоль, PharmaBlock Sciences (Нанкин)) растворяли в 7 М растворе аммиака и метанола (15 мл) и метаноле (15 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2,0 ч в герметичных условиях. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток растворяли в дихлорметане (150 мл) и промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (100 мл). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением смеси указанных в заголовке продуктов **3c-1** и **3c-2** (3,5 г, выход: 88,1%).

МС m/z (ESI): 327,9 [M+1].

Стадия 2

Бензил(3-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-7-ил)карбамат **3d-1**

20 Бензил(3-амино-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-ил)карбамат **3d-2**

Смесь соединений **3c-1** и **3c-2** (8,0 г, 24,4 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) и воде (25 мл). Добавляли порошок из железа (12,0 г, 215 ммоль, Sinopharm) и хлорид аммония (13,0 г, 241 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,0 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (200 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (200 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной смеси указанных в заголовке продуктов **3d-1** и **3d-2** (7,26 г, выход: 99,9%). Неочищенные продукты были непосредственно использованы на следующем этапе без очистки.

МС m/z (ESI): 298,0 [M+1].

Стадия 3

Бензил2-(3-амино-2-бром-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-7-ил)карбамат **3e**

Неочищенную смесь соединений **3d-1** и **3d-2** (7,3 г, 24,6 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (100 мл) и добавляли *N*-бромсукцинимид (4,50 г, 25,3 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 2,0 ч. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **3e** (3,5 г, выход: 37,9%).

МС m/z (ESI): 376,0 [M+1].

Стадия 4

Бензил(3-амино-2-((2,6-диметилпиридин-4-ил)этинил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-7-ил)карбамат **3f**

Соединение **3e** (1,0 г, 2,66 ммоль), соединение **1d** (400 мг, 3,05 ммоль), йодид меди (105 мг, 0,55 ммоль, Alfa Aesar (Китай)), бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (190 мг, 0,27 ммоль, J&K Chemical) и триэтиламин (810 мг, 8,02 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (20 мл), и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **3f** (300 мг, выход: 26,5%).

МС m/z (ESI): 426,9 [M+1].

Стадия 5

Бензил (2-((2,6-диметилпиридин-4-ил) этинил)-3-(2,2,2-трифторацетиламино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-7-ил) карбамат **3g**

Соединение **3f** (580 мг, 1,36 ммоль) растворяли в безводном диоксане (20 мл), добавляли карбонат калия (500 мг, 3,62 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (450 мг, 2,14 ммоль, adamas). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,0 ч. Добавляли воду (30 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (30 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **3g** (270 мг, выход: 38,0%).

МС m/z (ESI): 522,9 [M+1].

10

Стадия 6

Бензил(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-6-ил)карбамат **3h**

15

Соединение **3g** (270 мг, 0,52 ммоль), йодид меди (100 мг, 0,53 ммоль, Alfa Aesar (Китай)) и триэтиламин (200 мг, 1,98 ммоль) растворяли в безводном *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 3,0 ч в атмосфере азота. Добавляли воду (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **3h** (220 мг, выход: 99,8%).

20

МС m/z (ESI): 426,9 [M+1].

Стадия 7

Бензил(3-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-6-ил) карбамат **3i**

25

Соединение **3h** (220 мг, 0,51 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (5,0 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли *N*-бромсукцинимид (95 мг, 0,53 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **3i** (225 мг, выход: 86,5%).

30

МС m/z (ESI): 505,8 [M+1].

Стадия 8

Бензил(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(проп-1-ен-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-6-ил) карбамат **3j**

35

Соединение **3i** (225 мг, 0,45 ммоль), сложный пинаколовый эфир изопропенилбороновой кислоты (200 мг, 1,19 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) дихлорид (35 мг, 0,05 ммоль, Bide

Pharmatech Ltd.) и безводный трикалийфосфат (285 мг, 1,34 ммоль) растворяли в безводном диоксане (4,0 мл) и воде (1,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (15 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 4).

5 Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **3j** (110 мг, выход: 53%).

МС m/z (ESI): 467,0 [M+1].

10

Стадия 9

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-6-амин **3k**

Соединение **3j** (110 мг, 0,24 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли палладий на углеводе (200 мг, 0,19 ммоль, 10% чистота, adamas). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта **3k** (50 мг, выход: 63,4%).

15 Продукт был использован непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 335,0 [M+1].

20

Стадия 10

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*]хинолин-6-амин **3**

Неочищенное соединение **3k** (50,0 мг, 0,15 ммоль) и дигидрофуран-3(2*H*)-он (20 мг, 0,23 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) растворяли в дихлорметане (5,0 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (70 мг, 0,33 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью

30 высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Welch Ultimate XB-C18, 5 мкм, 30 ммоль × 150 мм; подвижные фазы: А-вода (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 20-95% ацетонитрила, 20 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **3** (5,0 мг, выход: 8,3%).

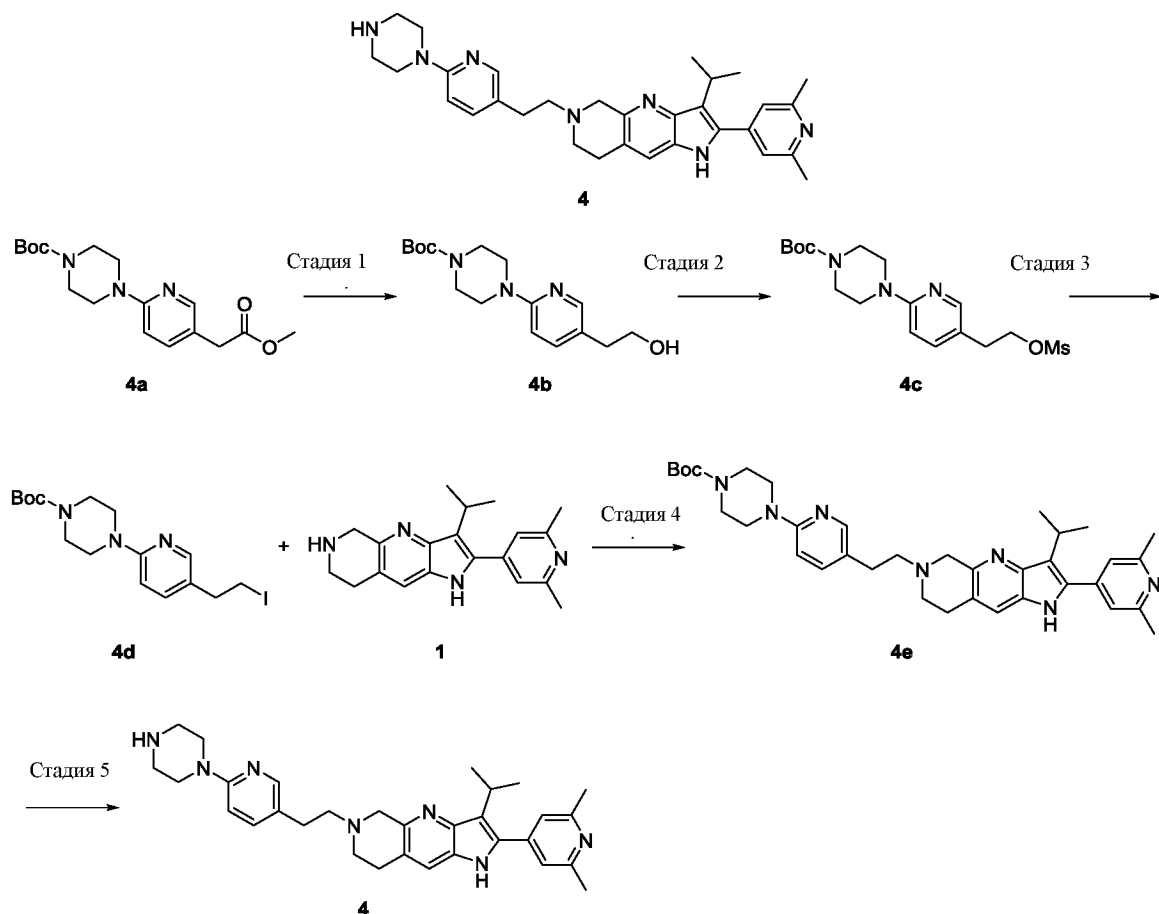
МС m/z (ESI): 405,0 [M+1].

35

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.28-2.20 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.54 (d, 6H).

Пример 4

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-6-(2-(6-(пиперазин-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин **4**



5

Стадия 1

трет-бутил-4-(5-(2-(гидроксиэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат **4b**

10 трет-бутил-4-(5-(2-метокси-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат **4a**
 (120 мг, 0,36 ммоль, «полученный с использованием способа синтеза соединения **4a** на стр. 37 описания WO2018138356 A1») растворяли в безводном тетрагидрофуране (5,0 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли борогидрид лития (16 мг, 0,74 ммоль, Sinopharm). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16
 15 ч. Добавляли декагидрат сульфата натрия, перемешивали смесь в течение 30 мин, фильтровали и промывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле с системой проявляющих растворителей A с получением указанного в заголовке продукта **4b** (110 мг, выход: 100%).

МС m/z (ESI): 307,8 [M+1].

20

Стадия 2

трет-бутил-4-(5-(2-((метилсульфонил)окси)этил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-
карбоксилат **4c**

Соединение **4b** (140 мг, 0,46 ммоль), метансульфонилхлорид (70 мг, 0,61 ммоль, Sinopharm) и триэтиламин (90 мг, 0,89 ммоль) растворяли в дихлорметане (5,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2,0 ч. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл), а экстракцию проводили дихлорметаном (20 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта **4c** (175 мг, выход: 99,7%). Продукт был использован непосредственно на следующей стадии без очистки.

МС m/z (ESI): 385,9 [M+1].

Стадия 3

трет-бутил-4-(5-(2-йодэтил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат **4d**

Неочищенное соединение **4c** (175 мг, 0,45 ммоль) и йодид натрия (200 мг, 1,33 ммоль, адамас) растворяли в ацетоне (10 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **4d** (140 мг, выход: 73,9%).

МС m/z (ESI): 417,8 [M+1].

Стадия 4

трет-бутил-4-(5-(2-(2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил)-1,5,7,8-
тетрагидро-6H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин-6-ил)этил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-
карбоксилат **4e**

Соединение **4d** (70 мг, 0,17 ммоль), соединение **1** (30 мг, 0,094 ммоль) и карбонат цезия (100 мг, 0,31 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) растворяли в диметилсульфоксиде (3,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4,0 ч. Добавляли этилацетат (30 мл) добавляли в реакционную смесь, и смесь промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 2). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали тонкослойной хроматографией на силикагеле с системой проявляющих растворителей А с получением указанного в заголовке продукта **4e** (40 мг, выход: 70%).

МС m/z (ESI): 610,3 [M+1].

Стадия 5

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-6-(2-(6-(пиперазин-4-ил)пиридин-3-ил)этил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*] [1,7] нафтиридин **4**

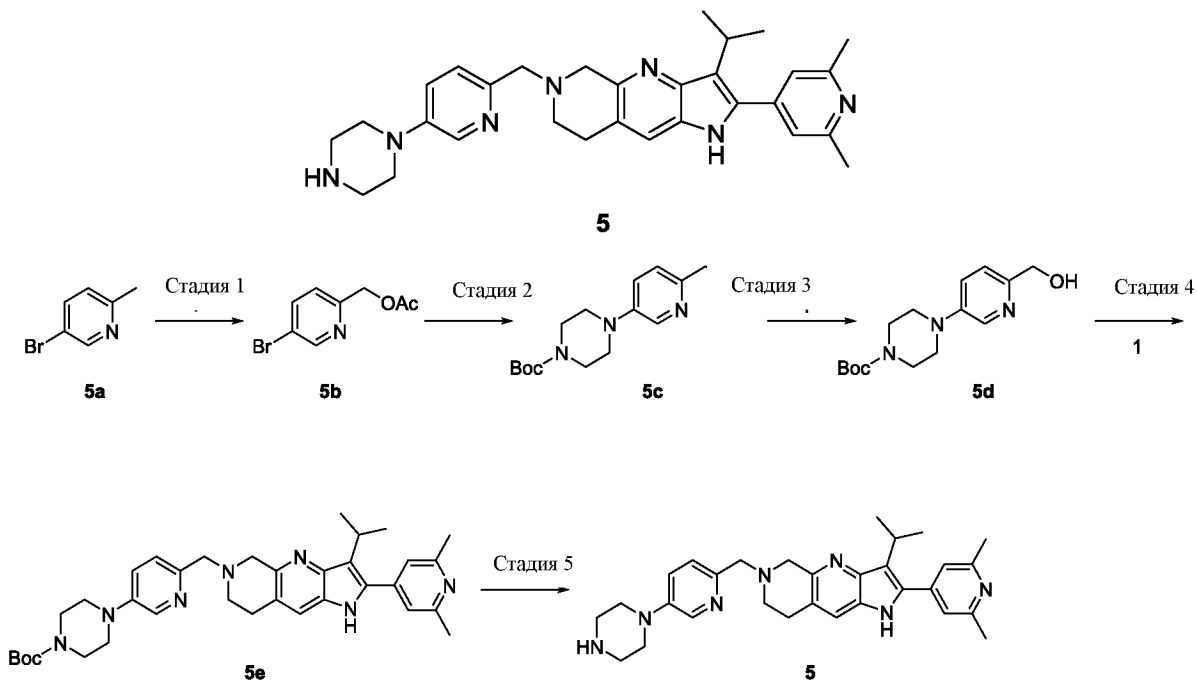
Соединение **4e** (70,0 мг, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а к остатку добавляли 7 М раствор аммиака и метанола (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Sharpsil-T Prep C18, 5 мкм 30 × 150 мм; подвижные фазы: А- вода (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 30-95% ацетонитрила, 18 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **4** (25,0 мг, выход: 42,7%).

МС m/z (ESI): 510,3 [M+1].

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.50-3.48 (m, 4H), 3.42 (m, 1H), 3.11 (t, 2H), 2.99-2.97 (m, 4H), 2.93 (t, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.85-2.81 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.55 (d, 6H).

Пример 5

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-6-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)метил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин **5**



Стадия 1

(5-бромпиридин-2-ил)митацетат **5b**

5-бром-2-метилпиридин **5a** (4,0 г, 23,3 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) растворяли в дихлорметане (50 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (6,1 г, 35,3 ммоль, Sinopharm). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл), а органическую фазу концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в уксусном ангидриде (16 мл), а смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,0 ч. Для остановки реакции добавляли этанол, а реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната калия (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл × 2). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **5b** (2,1 г, выход: 39,2%).

МС m/z (ESI): 229,6 [M+1].

Стадия 2

трет-бутил-4-(6-(ацетоксиметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат **5c**

Соединение **5b** (1,0 г, 4,35 ммоль), трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (1,62 г, 8,7 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), карбонат цезия (4,3 г, 13,2 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), трис(дибензилиденацтон)дипалладий(0) (399 мг, 0,44 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (542 мг, 0,87 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) растворяли в толуоле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **5c** (1,2 г, выход: 82,3%).

МС m/z (ESI): 335,9 [M+1].

Стадия 3

трет-бутил-4-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат **5d**

Соединение **5c** (390 мг, 1,16 ммоль) и моногидрат гидроксида лития (150 мг, 3,57 ммоль, Sinopharm) растворяли в тетрагидрофуране (9,0 мл) и воде (3,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **5d** (240 мг, выход: 70,4%).

МС m/z (ESI): 294,0 [M+1].

Стадия 4

трет-бутил 4-(6-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил)-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-ил)метил)пиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат **5e**

5 Соединение **5d** (150 мг, 0,51 ммоль), метансульфонилхлорид (60 мг, 0,52 ммоль, Sinopharm) и триэтиламин (55 мг, 0,54 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2,0 ч. Реакционный раствор добавляли по каплям к раствору соединения **1** (80 мг, 0,25 ммоль) и карбоната калия (100 мг, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл), и данную реакционную смесь перемешивали при 10 70°C в течение 2,0 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью тонкослойной хроматографии на силикагеле системой проявляющих растворителей А с получением указанного в заголовке продукта **5e** (100 мг, выход: 67,2%).

15 MS *m/z* (ESI): 596,3 [M+1].

Стадия 5

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил) -3-изопропил-6- ((5- (пиперазин-1-ил) пиридин-2-ил) метил) -5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*] [1,7]нафтиридин **5**

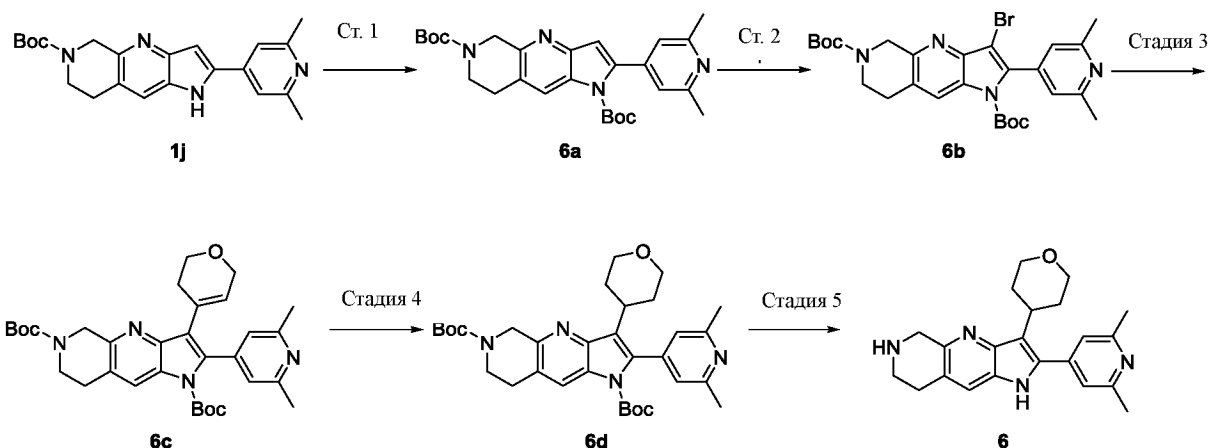
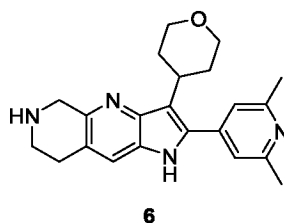
20 Соединение **5e** (100,0 мг, 0,17 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и трифторуксусной кислоте (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а к остатку добавляли 7 М раствор аммиака и метанола (5 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной 25 хроматографии (колонок: Sharpsil-T Prep C18, 5 мкм 30 × 150 мм; подвижные фазы: А- вода (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 26-95% ацетонитрила, 18 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл / мин) с получением указанного в заголовке продукта **5** (15,0 мг, выход: 18,0%).

MS *m/z* (ESI): 496,3 [M+1].

30 ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.24 (d, 1H), 7.51-7.47 (m, 3H), 7.26 (s, 2H), 3.86-3.85 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.27-3.25 (m, 4H), 3.09-3.04 (m, 6H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.51 (d, 6H).

Пример 6

35 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин **6**



5

Стадия 1

Ди-трет-бутил 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7,8-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-1,6(5*H*)-дикарбоксилат **6a**

Соединение **1j** (1,59 г, 4,20 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (2,0 г, 9,16 ммоль, Assela ChemBio (Шанхай)), 4-диметиламинопиридин (100 мг, 0,81 ммоль, адамас) и триэтиламин (3,0 г, 29,7 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли воду (60 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии силикагеля с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **6a** (1,35 г, выход: 67,1%).

МС *m/z* (ESI): 479,0 [*M*+1].

Стадия 2

Ди-трет-бутил-3-бром-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7,8-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-1,6(5*H*)-дикарбоксилат **6b**

Соединение **6a** (1,35 г, 2,82 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли *N*-бромсукцинимид (600 мг, 3,37 ммоль, Assela ChemBio (Шанхай)). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **6b** (1,05 г, выход: 66,8%).

МС m/z (ESI): 556,9 [M+1].

5

Стадия 3

Ди-трет-бутил 3- (3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-7,8-дигидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*][1,7]нафтиридин-1,6(5*H*)-дикарбоксилат **6c**

Соединение **6b** (100 мг, 0,18 ммоль), сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-борной кислоты (50 мг, 0,24 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] палладия(II) дихлорид (20 мг, 0,03 ммоль, Bide Pharmatech Ltd.) и безводный трикалийфосфат (120 мг, 0,57 ммоль) растворяли в диоксане (3,0 мл) и воде (1,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (15 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **6c** (90 мг, выход: 89,5%).

МС m/z (ESI): 561,0 [M+1].

20

Стадия 4

Ди-трет-бутил-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,8-дигидро-1*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7] нафтиридин-1,6(5*H*) -дикарбоксилат **6d**

Соединение **6c** (90 мг, 0,16 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли палладий на углероде (100 мг, 0,094 ммоль, чистота 10%, адамас). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке продукта **6d** (80 мг, выход: 88,6%). Данный продукт был непосредственно использован на следующей стадии без очистки.

30

МС m/z (ESI): 563,0 [M+1].

Стадия 5

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*] [1,7] нафтиридин **6**

Неочищенное соединение **6d** (80,0 мг, 0,14 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и трифторуксусной кислоте (2 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а к остатку добавляли 7 М раствор аммиака и метанола (5 мл). Смесь концентрировали при

пониженном давлении, а остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонок: Sharpsil-T Prep C18, 5 мкм 30 × 150 мм; подвижные фазы: А- вода (10 ммоль бикарбоната аммония); В-ацетонитрил, 28-95% ацетонитрила, 18 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **6** (14 мг, выход: 27,2%).

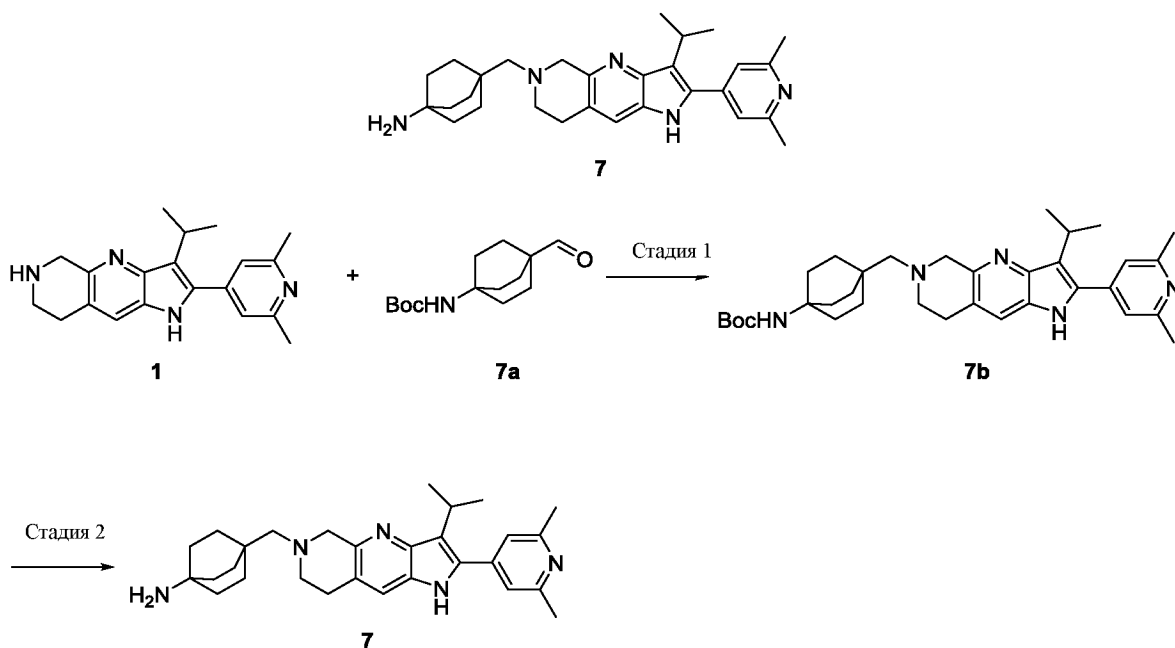
МС m/z (ESI): 363,3 $[M+1]$.

^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.49 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.08-4.05 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 2H), 3.06-3.04 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 1.66-1.62 (m, 2H).

10

Пример 7

4-((2-(2,6-Диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин-6-ил)метил)бицикло[2.2.2]октил-1-амин **7**



15

Стадия 1

трет-бутил-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин-6-ил)метил)бицикло[2.2.2]окт-1-ил)карбамат **7b**

Соединение **1** (1,05 г, 3,28 ммоль) и трет-бутил(4-формилбицикло[2.2.2]окт-1-ил)карбамат **7a** (1,60 г, 6,32 ммоль), «полученные с использованием способа синтеза промежуточного соединения А на стр. 67 описания WO2013003383A1») растворяли в 1,2-дихлорэтано (20 мл) и *N,N*-диметилформамиде (4,0 мл) и добавляли 1 каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,0 часов. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,50 г, 7,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при

25

пониженном давлении. К остатку добавляли воду (50 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 4). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **7b** (1,05 г, выход: 57,4%).

МС m/z (ESI): 558,3 [M+1].

Стадия 2

4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин-6-ил)метил)бицикло[2.2.2]октил-1-амин **7**

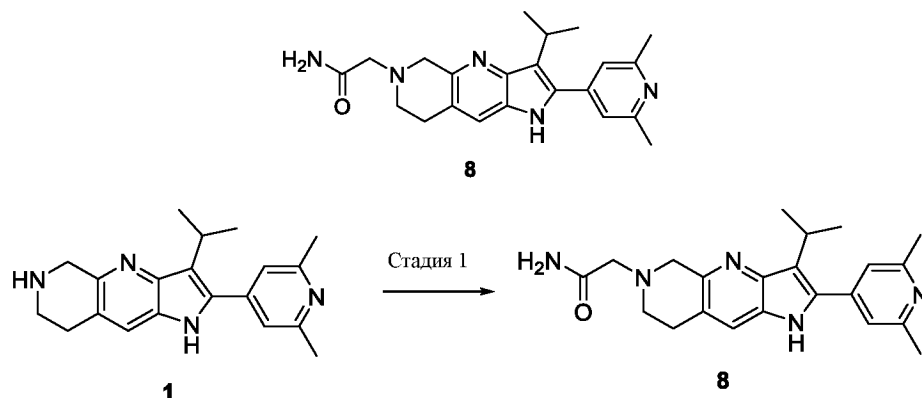
Соединение **7b** (1,05 г, 0,11 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и трифторуксусной кислоте (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли 7М раствор аммиака и метанола (20 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонок: Waters XBridge C18, 5 мкм, 30 ммоль × 150 мм; подвижные фазы: А-водная фаза (0,5% гидроксида аммония): В- ацетонитрил (0,5% гидроксида аммония), 80-95% ацетонитрила, 18 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **7** (330 мг, выход: 38,3%).

МС m/z (ESI): 458,3 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 7.45 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.30 (s, 2H), 1.66-1.62 (m, 6H), 1.60-1.57 (m, 6H), 1.53 (d, 6H).

Пример 8

2-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6H-пирроло[3,2-b][1,7]нафтиридин-6-ил)ацетамид **8**



Соединение **1** (300 мг, 0,94 ммоль), 2-бромацетамид (200 мг, 1,45 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) и 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (500 мг, 1,99 ммоль, адамас) растворяли в дихлорметане (10 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,0 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном

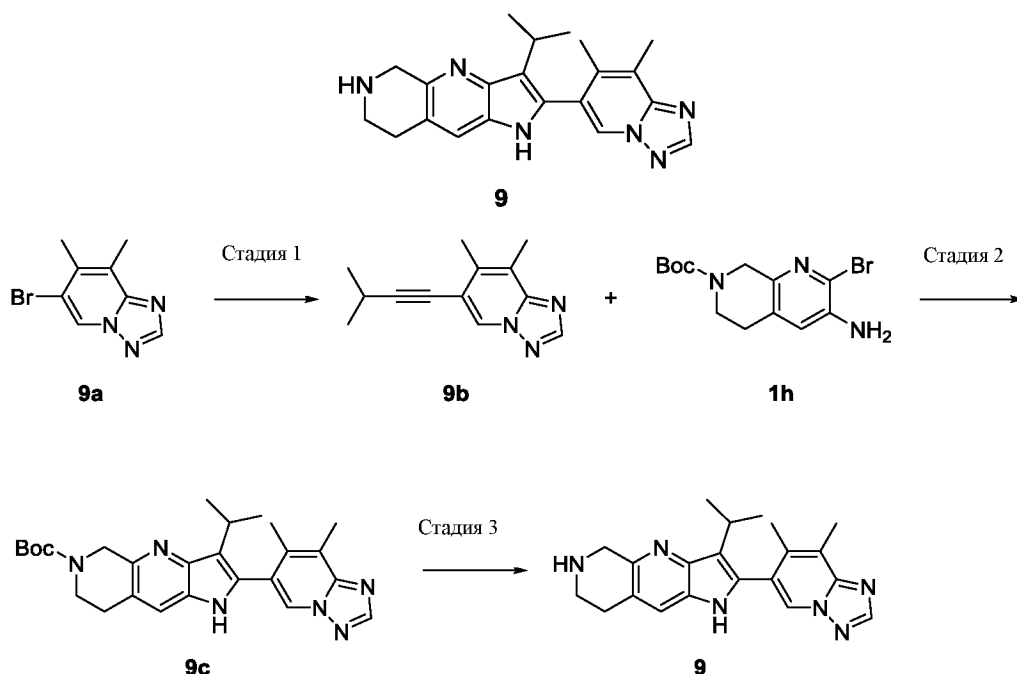
давлении, а остаток очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Boston Phlex Prep C18, 5 мкм 30 × 150 мм; подвижные фазы: А-водная фаза (10 ммоль бикарбоната аммония): В-ацетонитрил, 20-80% ацетонитрил, 20 мин градиентного элюирования, скорость потока: 30 мл/мин) с получением указанного в заголовке продукта **8** (120 мг, выход: 34%).

МС m/z (ESI): 378,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,14 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,34 (s, 6H), 3,31 (m, 1H), 3,11 (s, 2H), 3,01-2,99 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 2H), 1,50 (d, 6H).

Пример 9

2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1H-пирроло [3,2-*b*] [1,7] нафтиридин **9**



Стадия 1

7,8-диметил-6-(3-метилбут-1-ин-1-ил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин **9b**

6-бром-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин **9a** (760 мг, 3,36 ммоль, «полученный с использованием способа синтеза промежуточного продукта F-4 на стр. 140 описания заявки на патент WO2018005586A1») и 3-метил-1-ин (500 мг, 7,34 ммоль, Acros), йодид меди (130 мг, 0,682 ммоль, Alfa), бис(трифенилфосфин) палладия(II) дихлорид (240 мг, 0,341 ммоль, adamas) и триэтиламин (1,0 г, 10,0 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 30 ч в атмосфере азота. Воду (50 мл) добавляли для остановки реакции, и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при

пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов А с получением указанного в заголовке продукта **9b** (650 мг, выход: 90,6%).

МС m/z (ESI): 214,0 [M+1].

5

Стадия 2

трет-бутил-2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-карбоксилат **9c**

Соединение **1h** (1,0 г, 3,05 ммоль) и соединение **9b** (650 мг, 3,05 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли безводный хлорид лития (130 мг, 3,07 ммоль), карбонат калия (1,27 г, 9,20 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (360 мг, 0,31 ммоль, адамас). Проводили реакцию при 115 °С в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (60 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл × 3). Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением указанного в заголовке продукта **9c** (700 мг, выход: 49,9%).

МС m/z (ESI): 461,0 [M+1].

20

Стадия 3

2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-пирроло [3,2-*b*][1,7] нафтиридин **9**

Соединение **9c** (700 мг, 1,52 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с системой элюентов В с получением неочищенного продукта. Данный неочищенный продукт очищали хиральной хроматографией (колонка: CHIRALPAK IF 20 × 250 мм, подвижные фазы: А-гексан, В-этанол (с содержанием 10 ммоль NH₃), скорость потока: 20 мл/мин, длина волны детектирования 214 и 254 нм) с получением указанного в заголовке продукта **9** (120 мг, 21,9%).

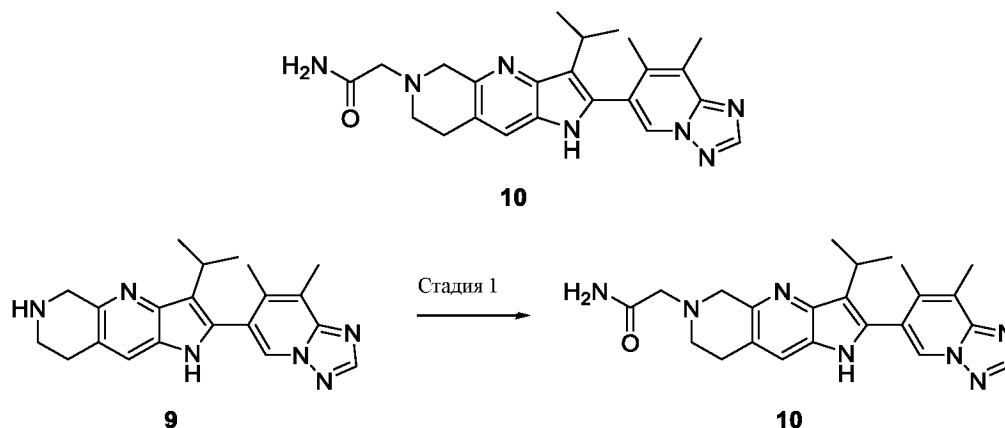
МС m/z (ESI): 361,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11.30 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.39-3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.14-3.12 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.37 (d, 6H).

35

Пример 10

2-(2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1,5,7,8-тетрагидро-6*H*-пирроло[3,2-*b*][1,7]нафтиридин-6-ил)ацетамид **10**



Соединение **9** (85 мг, 0,24 ммоль), 2-бромацетамид (60 мг, 0,43 ммоль, Accela ChemBio (Шанхай)) и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (120 мг, 0,48 ммоль, адамас) растворяли в дихлорметане (5,0 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6,0 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а остаток очищали хиральной хроматографией (колонка: CHIRALPAK IF 20 × 250 мм, подвижные фазы: А-гексан, В-этанол (с содержанием 10 ммоль NH₃), скорость потока: 20 мл/мин, длина волны детектирования 214 и 254 нм) с получением указанного в заголовке продукта **10** (20 мг, 20,3%).

МС m/z (ESI): 418,0 [M+1].

¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.34 (d, 6H).

Биологическая оценка

Настоящее изобретение будет дополнительно описано и объяснено ниже со ссылкой на примеры испытаний, но данные примеры не предназначены для ограничения объема настоящего раскрытия.

Пример испытаний 1. Ингибирующее действие соединений, описанных в настоящем документе, на путь активации TLR7 человека

I. Материалы и инструменты

1. Клетка HEK-Blue™ hTLR7 (Invivogen)
2. Резиквимод (R848, Invivogen)
3. Среда для обнаружения щелочной фосфатазы (Quanti-Blue Detection, Invivogen)
4. Бластицидин (Invivogen)
5. Зеоцин (Invivogen)
6. Нормоцин (Invivogen)
7. DMEM с высоким содержанием глюкозы (GE Healthcare)
8. Фетальная бычья сыворотка (FBS, Gibco)
9. Фосфатно-буферный раствор (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd.)

10. Стерильная очищенная вода (производства Shanghai Hengrui)
11. Центрифужная пробирка объемом 15 мл (Corning)
12. 96-луночный планшет для составления рецептур (Corning)
13. 96-луночный планшет для культивирования клеток с плоским дном (Corning)
- 5 14. Клеточный инкубатор с постоянной температурой (Thermo scientific)
15. Инкубатор с постоянной температурой (Shanghai Yiheng Scientific Instruments Co., Ltd.)
16. Считыватель микропланшетов PHERAstar FS (BMG Labtech)
- II. Процедуры

10 Клетки HEK-Blue™hTLR7 были приобретены у компании Invivogen. Данные клетки представляют собой клетки HEK293, трансфицированные геном человеческого Toll-подобного рецептора 7 (TLR7) и репортерным геном секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Репортерный ген щелочной фосфатазы (SEAP) регулируется минимальным промотором IFN-β, включающим 5 сайтов связывания NF-κB и AP-1. При активации TLR7

15 агонистом секреция SEAP индуцируется через нисходящие NF-κB и AP-1. После добавления соединения-антагониста происходит ингибирование вышеописанного пути и снижение секреции SEAP. Активность соединений в отношении пути TLR7 оценивали путем измерения OD620 через SEAP субстрат.

Проводили серийные разведения 20 ммоль тестируемых соединений, растворенных в 100% ДМСО, до 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,128, 0,0256 мкм с использованием холостых лунок, содержащих 100% ДМСО. Затем данные соединения и 100% ДМСО 20-кратно разводили в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной FBS (полная среда, также применяется ниже). Резиквимод разбавляли до 10 мкм стерильной водой. 10 мкМ резиквимода, разбавленного

25 в стерильной воде, добавляли в 96-луночный культуральный планшет в количестве 20 мкл/лунка. Вышеуказанные соединения, разбавленные в полной среде и 100% ДМСО, затем добавляли в лунки, содержащие резиквимод, в количестве 20 мкл/лунка. В лунки отрицательного контроля добавляли 20 мкл стерильной воды и 20 мкл 100% ДМСО, разведенного в полной среде.

30 Клетки HEK-Blue™ hTLR7 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной FBS, 100 мкг/мл нормоцина, 10 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл зеоцина. Были собраны клетки, которые были в хорошем состоянии роста и выросли на 70-80%. Ростовую среду отбрасывали, добавляли 5-10 мл PBS, предварительно нагретого до 37 °C, для однократной промывки клеток, и добавляли

35 2-5 мл предварительно нагретого PBS. Клетки культивировали при 37 °C в течение 1-2 мин, диспергировали пипеткой, переносили в центрифужную пробирку объемом 15 мл и проводили подсчет, а плотность клеток доводили до $4,8 \times 10^5$ /мл с полной средой. После регулировки плотности 160 мкл полученной клеточной суспензии вносили в

вышеуказанный 96-луночный планшет для культивирования клеток с получением конечного числа клеток в лунке 76500 на лунку. Конечная концентрация ресеквимода составила 1 мкМ, а конечные концентрации испытуемых соединений составляли 10000, 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64 и 0,128 нМ. Клетки культивировали в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂ в течение 20 часов. Затем 20 мкл супернатанта добавляли к 180 мкл приготовленной среды для обнаружения щелочной фосфатазы и инкубировали в темноте в инкубаторе с постоянной температурой при 37°C в течение 120 мин. Затем снимали показания оптической плотности OD₆₂₀ на считывателе микропланшетов. Скорость ингибирования рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования} = \left\{ 1 - \frac{(\text{OD}_{\text{тестируемое соедин-е}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}})}{(\text{OD}_{\text{холостая лунка}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}})} \right\} \times 100\%$$

Кривые ингибирования были построены с помощью программного обеспечения Graphpad Prism на основании концентраций соединений и соответствующих скоростей ингибирования, а концентрации соединений, при которых скорость ингибирования достигала 50%, т.е. значения IC₅₀, были рассчитаны и показаны в таблице 1.

Таблица 1. Измеренные значения IC₅₀ соединений по настоящему изобретению для пути TLR7 человека

№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1	7,7
2	29,9
3	14,9
4	6,8
5	5,7
7	7,1
8	18,2
9	4,9
10	21,5

Закключение: соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующим действием на путь TLR7

Пример испытаний 2. Ингибирующее действие соединений, описанных в настоящем документе, на путь TLR8 человека

I. Материалы и инструменты

1. Клетка HEK-Blue™ hTLR8 (Invivogen)
2. Ресеквимод (R848, Invivogen)

3. Среда для обнаружения щелочной фосфатазы (Quanti-Blue Detection, Invivogen)
4. Бластицидин (Invivogen)
5. Зеоцин (Invivogen)
6. Нормоцин (Invivogen)
- 5 7. DMEM с высоким содержанием глюкозы (GE Healthcare)
8. Фетальная бычья сыворотка (FBS, Gibco)
9. Фосфатно-буферный раствор (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd.)
- 10 10. Стерильная очищенная вода (производства Shanghai Hengrui)
11. Центрифужная пробирка объемом 15 мл (Corning)
12. 96-луночный планшет для составления рецептур (Corning)
13. 96-луночный планшет для культивирования клеток с плоским дном (Corning)
14. Клеточный инкубатор с постоянной температурой (Thermo scientific)
- 15 15. Инкубатор с постоянной температурой (Shanghai Yiheng Scientific Instruments Co., Ltd.)
16. Считыватель микропланшетов PHERAstar FS (BMG Labtech)

II. Процедуры

Клетки HEK-Blue™hTLR8 были приобретены у компании Invivogen. Данные клетки представляют собой клетки HEK293, трансфицированные геном человеческого Toll-подобного рецептора 8 (TLR8) и репортерным геном секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Репортерный ген щелочной фосфатазы (SEAP) регулируется минимальным промотором IFN- β , включающим 5 сайтов связывания NF- κ B и AP-1. При активации TLR8 агонистом секреция SEAP индуцируется через нисходящие NF- κ B и AP-1. После добавления соединения-антагониста происходит ингибирование вышеописанного пути и снижение секреции SEAP. Активность соединений в отношении пути TLR8 оценивали путем измерения OD620 через SEAP субстрат.

Проводили серийные разведения 20 ммоль тестируемых соединений, растворенных в 100% ДМСО, до 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,128, 0,0256 мкм с использованием холостых лунок, содержащих 100% ДМСО. Затем данные соединения и 100% ДМСО 20-кратно разводили в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной FBS (полная среда, также применяется ниже). Резиквимод разбавляли до 60 мкм стерильной водой. 60 мкм резиквимода, разбавленного в стерильной воде, добавляли в 96-луночный культуральный планшет в количестве 20 мкл/лунка. Затем вышеуказанные соединения, разбавленные в полной среде и 100% ДМСО, вносили в лунки, содержащие резиквимод, в количестве 20 мкл/лунка. В лунки отрицательного контроля вносили 20 мкл стерильной воды и 20 мкл 100% ДМСО, разведенного в полной среде.

Клетки HEK-Blue™ hTLR8 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной FBS, 100 мкг/мл нормоцина, 10 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл зеоцина. Были собраны клетки, которые находились в хорошем состоянии роста и выросли на 70-80%. Ростовую среду отбрасывали, добавляли 5-10 мл PBS, предварительно нагретого при 37 °С, для однократной промывки клеток, и добавляли 2-5 мл предварительно нагретого PBS. Клетки культивировали при 37° С в течение 1-2 мин, диспергировали пипеткой, переносили в центрифужную пробирку объемом 15 мл и проводили подсчет, а плотность клеток доводили до $4,8 \times 10^5$ /мл с полной средой. После регулировки плотности 160 мкл полученной клеточной суспензии вносили в вышеуказанный 96-луночный планшет для культивирования клеток с получением конечного числа клеток в лунке 76500 на лунку. Конечная концентрация ресеквимода составила 6 мкм, а конечные концентрации испытуемых соединений составляли 10000, 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64 и 0,128 нм. Клетки культивировали в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂ в течение 20 часов. Затем 20 мкл супернатанта добавляли к 180 мкл приготовленной среды для обнаружения щелочной фосфатазы и инкубировали в темноте в инкубаторе с постоянной температурой при 37°С в течение 120 мин. Затем снимали показания оптической плотности OD₆₂₀ на считывателе микропланшетов. Скорость ингибирования рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования} = \{1 - (\text{OD}_{\text{тестируемое соедин-е}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}}) / (\text{OD}_{\text{холостая лунка}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}})\} \times 100\%$$

Кривые ингибирования были построены с помощью программного обеспечения Graphpad Prism на основании концентраций соединений и соответствующих скоростей ингибирования, а концентрации соединений, при которых скорость ингибирования достигала 50%, т.е. значения IC₅₀, были рассчитаны и представлены в таблице 2.

Таблица 2. Измеренные значения IC₅₀ соединений по настоящему изобретению для пути TLR8 человека

№ примера	
1	0,8
2	30,4
4	1,8
5	2,5
6	10,5
7	2,2
8	18,8
9	0,6

10	8,2
----	-----

Закключение: соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующим действием на путь TLR8

Пример испытаний 3. Ингибирующее действие соединений, описанных в настоящем документе, на путь TLR9 человека

I. Материалы и инструменты

1. Клетка HEK-Blue™ hTLR9 (Invivogen)
2. CpG ODN2006 (Invivogen)
3. Среда для обнаружения щелочной фосфатазы (Quanti-Blue Detection, Invivogen)
4. Бластицидин (Invivogen)
5. Зеоцин (Invivogen)
6. Нормоцин (Invivogen)
7. DMEM с высоким содержанием глюкозы (GE Healthcare)
8. Фетальная бычья сыворотка (FBS, Gibco)
9. Фосфатно-буферный раствор (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd.)
10. Стерильная очищенная вода (производства Shanghai Hengrui)
11. Центрифужная пробирка объемом 15 мл (Corning)
12. 96-луночный планшет для составления рецептур (Corning)
13. 96-луночный планшет для культивирования клеток с плоским дном (Corning)
14. Клеточный инкубатор с постоянной температурой (Thermo scientific)
15. Инкубатор с постоянной температурой (Shanghai Yiheng Scientific Instruments Co., Ltd.)
16. Считыватель микропланшетов PHERAstar FS (BMG Labtech)

II. Процедуры

Клетки HEK-Blue™hTLR8 были приобретены у компании Invivogen. Данные клетки представляют собой клетки HEK293, трансфицированные геном человеческого Toll-подобного рецептора 9 (TLR9) и репортерным геном секретируемой щелочной фосфатазы (SEAP). Репортерный ген щелочной фосфатазы (SEAP) регулируется минимальным промотором IFN-β, включающим 5 сайтов связывания NF-kB и AP-1. При активации TLR9 агонистом секреция SEAP индуцируется через нисходящие NF-kB и AP-1. После добавления соединения-антагониста происходит ингибирование вышеописанного пути и снижение секреции SEAP. Активность соединений в отношении пути TLR9 оценивали путем измерения OD620 через SEAP субстрат.

Проводили серийные разведения 20 ммоль тестируемых соединений, растворенных в 100% ДМСО, до 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,128, 0,0256 мкм с использованием холостых лунок, содержащих 100% ДМСО. Затем данные соединения и

100% ДМСО 20-кратно разводили в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% инактивированной FBS (полная среда, также применяется ниже). CpG ODN2006 разбавляли до 10 мкм стерильной водой. 10 мкм CpG ODN2006, разбавленного в стерильной воде, вносили в 96-луночный культуральный планшет в количестве 20 мкл/лунка. Затем вышеуказанные соединения, разбавленные в полной среде и 100% ДМСО, вносили в лунки, содержащие CpG ODN2006, в количестве 20 мкл/лунка. В лунки отрицательного контроля вносили 20 мкл стерильной воды и 20 мкл 100% ДМСО, разведенного в полной среде.

Клетки HEK-Blue™ hTLR9 культивировали в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% FBS, 100 мкг/мл нормоцина, 10 мкг/мл бластицидина и 100 мкг/мл зеоцина. Были собраны клетки, которые находились в хорошем состоянии роста и выросли на 70-80%. Ростовую среду отбрасывали, добавляли 5-10 мл PBS, предварительно нагретого при 37 °С, для однократной промывки клеток, и добавляли 2-5 мл предварительно нагретого PBS. Клетки культивировали при 37° С в течение 1-2 мин, диспергировали пипеткой, переносили в центрифужную пробирку объемом 15 мл и проводили подсчет, а плотность клеток доводили до $4,8 \times 10^5$ /мл с использованием среды DMEM с высоким содержанием глюкозы, содержащей 10% FBS. После регулировки плотности 160 мкл полученной клеточной суспензии вносили в вышеуказанный 96-луночный планшет для культивирования клеток с получением конечного числа клеток в лунке 76500 на лунку. Конечная концентрация CpG ODN2006 составила 6 мкм, а конечные концентрации испытуемых соединений составляли 10000, 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64 и 0,128 нм. Клетки культивировали в инкубаторе при 37 °С, 5% CO₂ в течение 20 часов. Затем 20 мкл супернатанта добавляли к 180 мкл приготовленной среды для обнаружения щелочной фосфатазы и инкубировали в темноте в инкубаторе с постоянной температурой при 37°C в течение 120 мин. Затем снимали показания оптической плотности OD₆₂₀ на считывателе микропланшетов. Скорость ингибирования рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Скорость ингибирования} = \{1 - (\text{OD}_{\text{тестируемое соедин-е}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}}) / (\text{OD}_{\text{холостая лунка}} - \text{OD}_{\text{лунка с негативным контролем}})\} \times 100\%$$

Кривые ингибирования были построены с помощью программного обеспечения Graphpad Prism на основании концентраций соединений и соответствующих скоростей ингибирования, а концентрации соединений, при которых скорость ингибирования достигала 50%, т.е. значения IC₅₀, были рассчитаны и представлены в таблице 3.

Таблица 3. Измеренные значения IC₅₀ соединений по настоящему изобретению для пути TLR9 человека

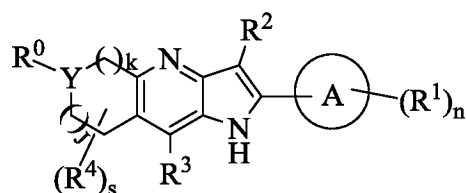
№ примера.	IC ₅₀ (нм)
------------	-----------------------

4	74
5	87
7	90

Заключение: соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующим действием на путь TLR9.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



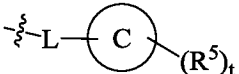
(I)

где:

Y представляет собой CR^{4a} или атом азота;

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

R⁰ выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, -NR⁹R^L, нитро,

гидрокси, гидроксиалкила и , где алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, -NR⁷R⁸, -C(O)NR⁷R⁸, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

L выбран из группы, состоящей из химической связи, NR^L, атома кислорода, атома серы и алкилена, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R⁹ и R^L являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

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

каждый из R¹ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила,

каждый из R⁵ является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, оксо, галогеналкила, галогеналкокси, циано, амина, -NR^cR^d, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где каждый из алкила, алкенила, алкинила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, оксо, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила,

галогеналкокси, циано, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7R^8$, $-S(O)_2R^9$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^6 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^c , R^d , R^7 , и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^c и R^d 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, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

или R^7 и R^8 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, amino, нитро, гидроксид, гидроксидалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R^9 выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, гидроксидалкила, циано, amino, гидроксид, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

J равно 0, 1 или 2;

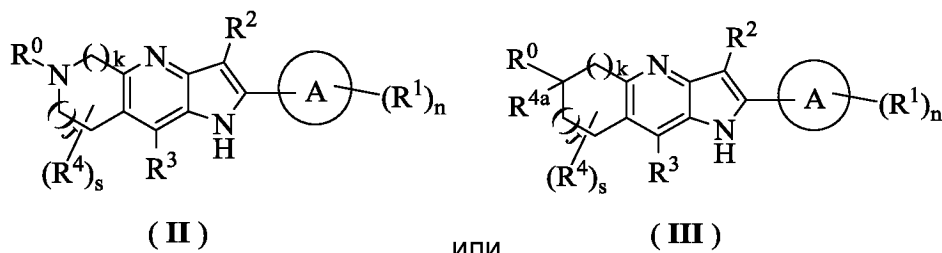
k равно 0, 1 или 2;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

s равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

t равно 0, 1, 2, 3, или 4.

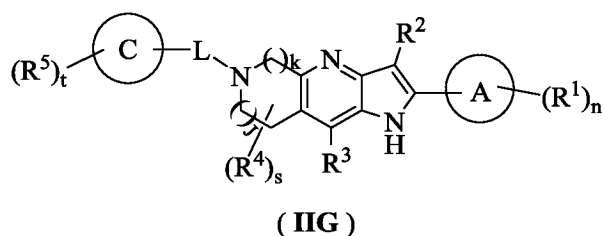
2. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое представляет собой соединение общей формулы (II) или общей формулы (III), или его фармацевтически приемлемую соль:



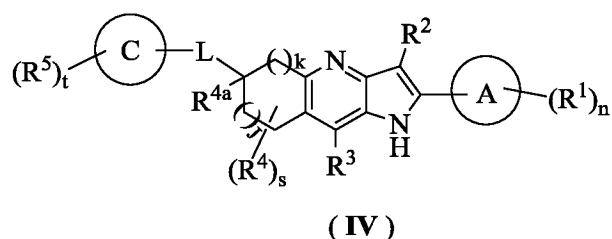
где:

кольцо A, R^0 , R^1 - R^4 , R^{4a} , J, k, n и s являются такими, как определено в п. 1.

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



или

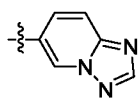


где:

кольцо A, кольцо C, L, R^1 - R^5 , R^{4a} , J, k, n, s и t являются такими, как определено в п.

1.

4. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-3, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил; предпочтительно кольцо A представляет собой пиридинил или



; более предпочтительно кольцо A представляет собой пиридинил.

5. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-4, где J равно 0 или 1, и k равно 1 или 2; предпочтительно, J равно 1, и k равно 1.

6. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-2 и 4-5, где R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6}

алкила, $-NR^9R^L$, и $\text{---}\text{L}\text{---}\text{C}\text{---}(\text{R}^5)_t$, где C_{1-6} алкил необязательно замещен одним или более $-C(O)NR^7R^8$;

L, кольцо C, R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^L и t являются такими, как определено в п.1.

7. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-6, где L представляет собой NR^L или C_{1-6} алкилен; R^L представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил; и/или кольцо С выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила.

8. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-7, где каждый из R^1 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

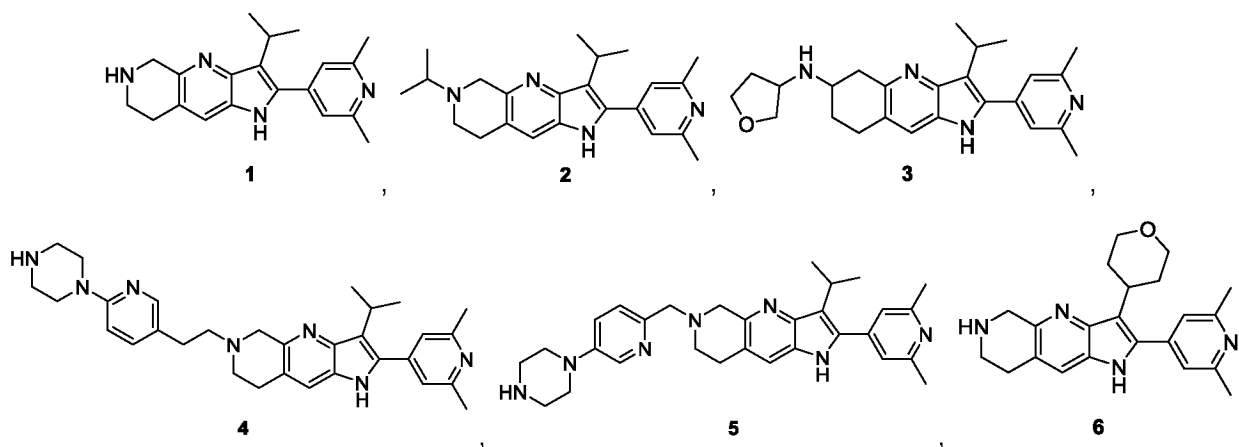
9. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-8, где R^2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и 3-12-членного гетероциклила.

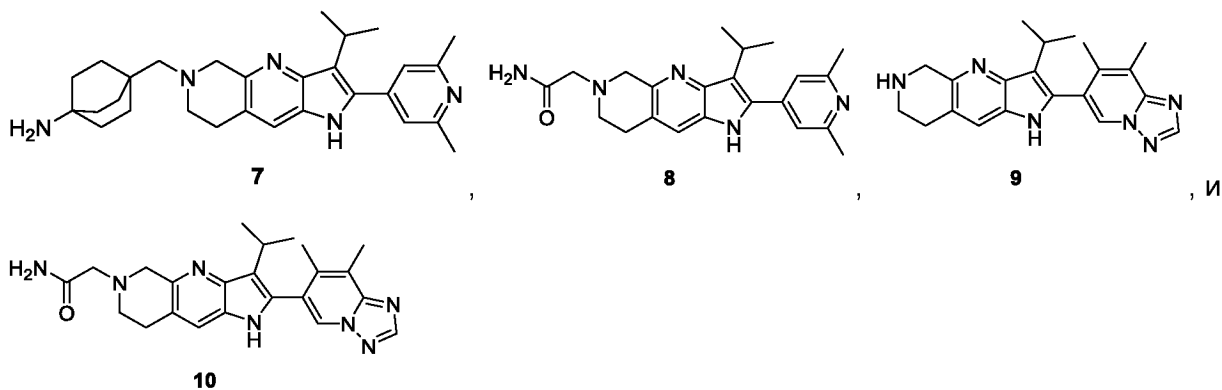
10. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-9, где R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} галогеналкила.

11. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-10, где каждый из R^4 является одинаковым или разным и независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкил.

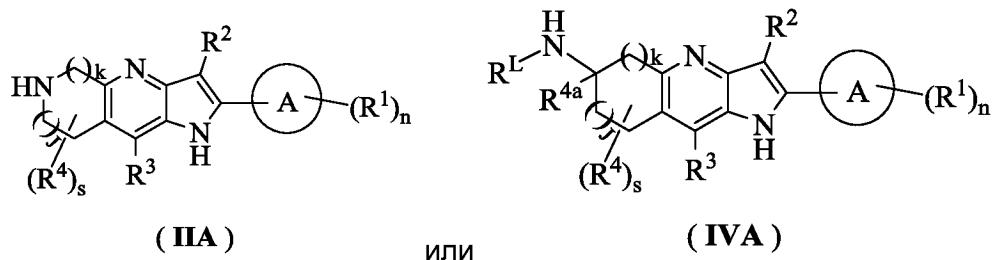
12. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-11, где каждый из R^5 является одинаковым или разным и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, $-\text{NR}^c\text{R}^d$ и 3-12-членного гетероциклила, при этом R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6} алкила и 3-12-членного гетероциклила.

13. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп.1-12, выбранное из любого из следующих соединений:





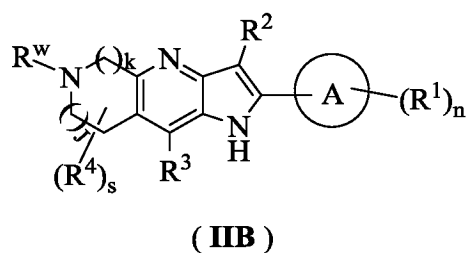
14. Соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, которое представляет собой соединение общей формулы (IIA) или (IVA) или его фармацевтически приемлемую соль:



Где:

кольцо A, R^1 - R^4 , R^{4a} , R^L , J, k, n, и s являются такими, как определено в п. 1.

15. Соединение общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемая соль

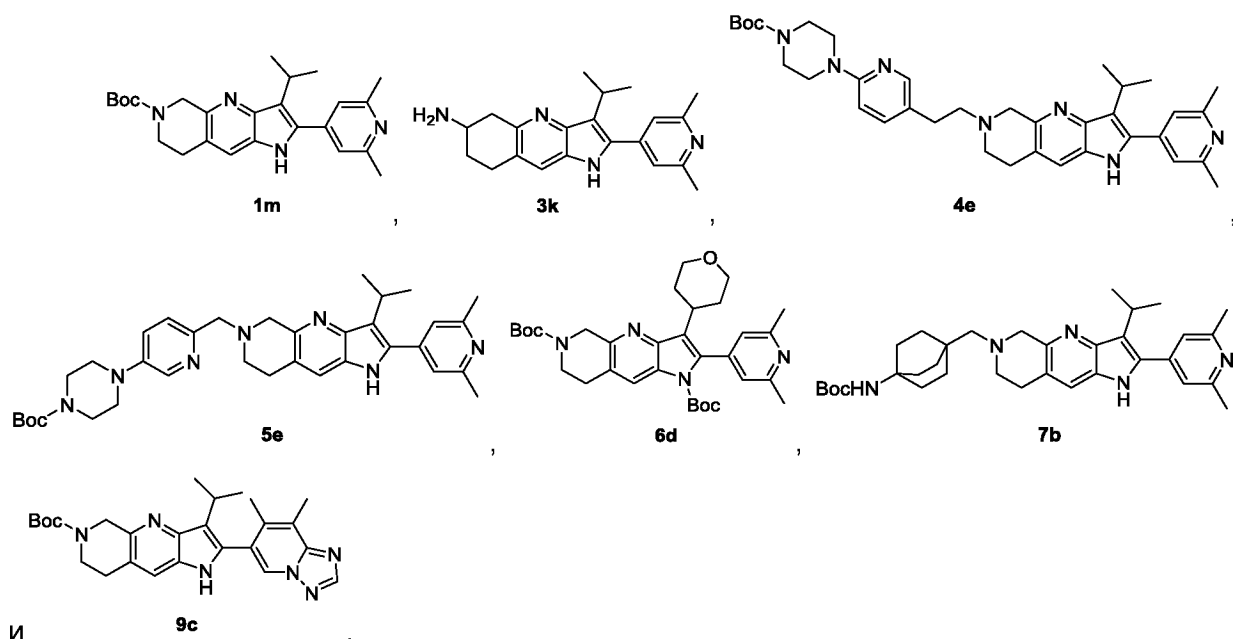


где:

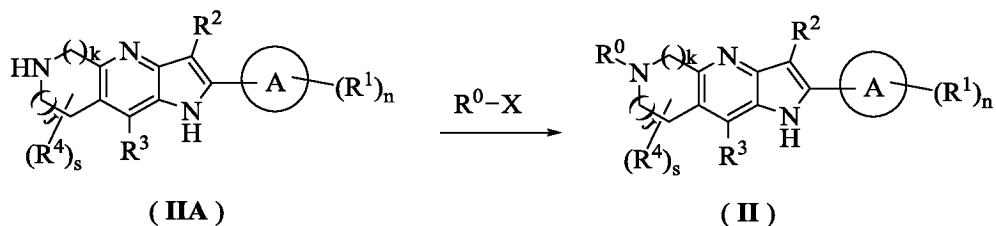
R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, R^1 - R^4 , J, k, n и s являются такими, как определено в п. 1.

16. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из любого из следующих соединений:



17. Способ получения соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли с R^0-X с получением соединения общей формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

X представляет собой уходящую группу, предпочтительно галоген и более предпочтительно бром или йод;

R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила,

галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}L\text{---}C(R^5)_t$, где алкил возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкокси, галогеналкокси, циано, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила; предпочтительно R^0 выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила,

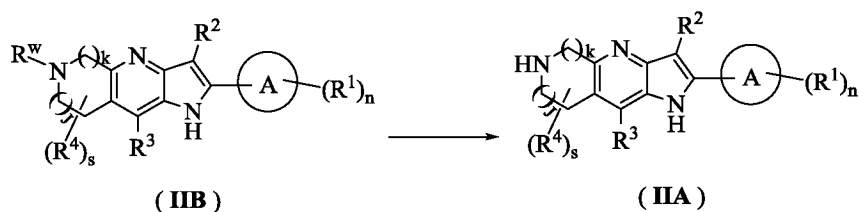
гетероалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и $\text{---}L\text{---}C(R^5)_t$;

L представляет собой химическую связь или алкилен, где алкилен возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, алкила, алкенила, алкинила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циано,

амино, нитро, гидрокси, гидроксиалкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо A, кольцо C, R^1 - R^5 , n, s, t, J и k являются такими, как определено в п. 2.

18. Способ получения соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



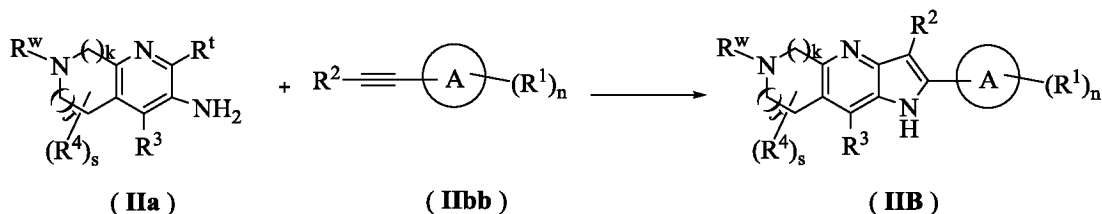
удаление защитной группы R^w у соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли с получением соединения общей формулы (IIA) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

кольцо A, R^1 - R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в п. 14

19. Способ получения соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли, который включает:



проведение реакции синтеза индолов по Лароку соединения общей формулы (IIa) или его фармацевтически приемлемой соли с соединением общей формулы (IIbb) с получением соединения общей формулы (IIB) или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

R^w представляет собой аминозащитную группу, предпочтительно трет-бутоксикарбонил;

R^t представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, R^1 - R^4 , n, s, J и k являются такими, как определено в п. 15.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-13 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

21. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9, предпочтительно для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, или для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7 и TLR8, или для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7 и TLR9.

22. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для ингибирования TLR7, TLR8 и TLR9.

23. Применение соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-13 или фармацевтической композиции по п. 20 для получения лекарственного средства для лечения и/или профилактики воспалительного или аутоиммунного заболевания.

24. Применение по п. 23, где воспалительное или аутоиммунное заболевание выбрано из группы, состоящей из системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (РС) и синдрома Шегрена.