(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202490333 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.03

(22) Дата подачи заявки
2022.08.10

(51) Int. Cl. ***C07D 413/00*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

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

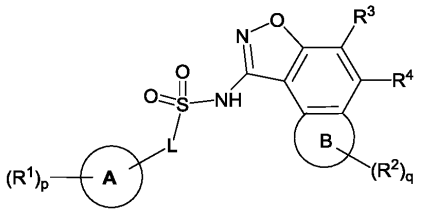
(31) **202110913249.1; 202111142090.4; 202111500231.5**
(32) **2021.08.10; 2021.09.28; 2021.12.09**
(33) **CN**
(86) **PCT/CN2022/111395**
(87) **WO 2023/016484 2023.02.16**

(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) Предложены сульфонамидное производное, представленное общей формулой (I), способ его получения, фармацевтическая композиция, содержащая указанное производное, и его применение в качестве терапевтического агента, в особенности в качестве ингибитора лизинацетилтрансферазы (KAT), и применение указанного выше для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения рака.



202490333 A1

202490333 A1

СУЛЬФОНАМИДНОЕ ПРОИЗВОДНОЕ, СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение касается области фармацевтики и относится к сульфамидному производному, способу его получения и его применению в фармацевтике. В частности, настоящее изобретение относится к сульфамидному производному, представленному общей формулой (I), способу его получения, фармацевтической композиции, содержащей данное производное, и к его применению в качестве ингибитора KAT для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения рака.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Лизинацетилтрансферазы (KAT) относятся к классу ферментов, которые катализируют перенос ацетильных групп от ацетил-кофермента А (КоА) на ε-аминогруппы остатков лизина в белковых субстратах. Ацетилирование остатков лизина влияет на функцию белков и, таким образом, играет важную регуляторную роль в образовании структур хромосом, регуляции транскрипции генов, способности связываться с ДНК, активности и стабильности ферментов, белковых взаимодействиях и внутриклеточной локализации. KAT подразделяют на несколько подсемейств, самым многочисленным из которых является подсемейство MYST (MOZ (белок с цинковыми пальцами, ассоциированный с моноцитарным лейкозом), YBF2/SAS3, SAS2, TIP60 (белок с молекулярной массой 60 кДа, взаимодействующий с белком Tat вируса иммунодефицита человека), включающее в себя KAT5 (TIP60), KAT6A (MOZ; MYST3), KAT6B (MORF (MOZ-родственный фактор) monocytic leukemia zinc-finger protein-related factor); MYST4), KAT7 (HBO; MYST2) и KAT8 (MOF; MYST1). KAT6A/B, как основной член семейства MYST, играет важнейшую роль в развитии, поддержании стволовых клеток в кроветворной и иммунной системах, развитии и прогрессировании опухолей и лекарственной устойчивости.

Анализ базы данных TCGA (Атлас ракового генома) показывает, что KAT6A и KAT6B амплифицируются в различных опухолях. Ген KAT6A расположен на участке хромосомы в ампликоне 8p11-p12 и амплифицируется в 10-15% случаев рака молочной железы. Число его копий положительно коррелирует с экспрессией мРНК и связано с неблагоприятными прогнозами. И KAT6A, и KAT6B экспрессируются в очень высокой степени при раке молочной железы. Дальнейший анализ подтипов

показывает, что между высоким уровнем экспрессии KAT6A/B и уровнем экспрессии альфа-рецепторов эстрогенов (ERα) существует определенная корреляция, которая показывает, что KAT6A/B может быть перспективной мишенью для ER^+/HER2(рецептор эпидермального фактора роста человека, 2 типа)$^-$ рака молочной железы.

Имеется сообщение, что если ген KAT6A в линии клеток люминального рака молочной железы SUM-52, в которой KAT6A амплифицируется, был подвергнут нокдауну, то наблюдали значительно подавление клоногенеза по сравнению с неонкогенной клеточной линией MCF10A. Анализ последовательностей РНК показывает, что после нокдауна KAT6A снижался уровень экспрессии некоторых генов, включая гены, связанные с рецепторами 1 эстрогенов (ESR1) и с путем выработки гормонов стресса. Дальнейшие исследования показывают, что нокдаун гена KAT6A подавляет клоногенез в линиях клеток ER^+ рака молочной железы T47D и CAMA1, в которых KAT6A экспрессируется в высокой степени; однако этот эффект не наблюдается в клеточных линиях MCF7 и SKBR3, в которых KAT6A экспрессируется слабо. В результате нокдауна KAT6A в T47D и CAMA1 снижается уровень экспрессии ERα, а в результате сверхэкспрессии KAT6A дикого типа в MCF7 и LY2 уровень экспрессии ERα повышается. Однако, эти эффекты не наблюдаются у мутантов, у которых отсутствует активность КАТ, что указывает на важность функции КАТ. Сверхэкспрессия ERα в T47D возвращает функцию подавления клоногенеза, вызванного нокдауном KAT6A, и это указывает на то, что функционирование KAT6A может быть опосредовано регуляцией экспрессии ERα. В соответствии с этим было обнаружено, что обогащение по KAT6A связано с промоторной областью гена ESR1. В экспериментах по эффективности *in vivo* с использованием модельных линий T47D также наблюдали подавление развития опухолей и снижение уровня ERα, вызванное нокдауном KAT6A. В результате нокдауна либо KAT6A, либо KAT6B в линии T47D снижается уровень экспрессии ERα и подавляется клоногенез, и нокдаун KAT6A более эффективен, чем нокдаун KAT6B. Если нокдауну подвергают оба гена, то такой эффект будет более существенным, что указывает на аддитивный эффект. CTx-648, селективный ингибитор KAT6A/B, проявляет противоопухолевую активность при ER^+ раке молочной железы как *in vitro*, так и *in vivo*, и имеется определенная корреляция между уровнем экспрессии KAT6A и восприимчивостью к CTx-648. В ER^+ клетках рака молочной железы, экспрессирующих KAT6A в высокой степени, CTx-648 может снижать уровень экспрессии ERα, и ацетилирование гистона H3 по остатку лизина 23 (H3K23Ac) можно использовать в качестве фармакодинамического

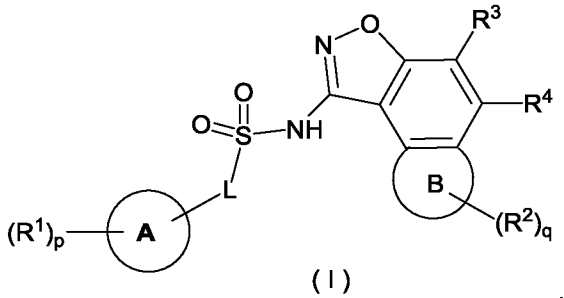
биомаркера для ингибиторов KAT6. В заключение, для клинической разработки имеет значение применение ингибиторов KAT6A/B в виде монотерапии или в комбинации с существующими терапевтическими средствами для лечения $ER^+/HER2^-$ рака молочной железы, такими как фулвестрант или ингибиторы циклинзависимой киназы (CDK) 4/6, а также селективный негативный регулятор рецепторов эстрогенов (SERD) или селективный ковалентно связывающийся антагонист рецепторов эстрогенов (SERCA).

Помимо $ER^+/HER2^-$ рака молочной железы ингибиторы KAT6A/B также возможно могут быть применены для лечения глиомы головного мозга, В-клеточной лимфомы, рака печени, рака яичников и т.д., в качестве расширения показаний к их применению.

Патентные заявки, в которых описаны ингибиторы KAT6, включают WO2016198507A1, WO2019243491A1, WO2019043139A1, WO2019108824A1, WO2020216701A1, WO2020002587A1, WO2020254946A1, WO2020254989A1 и так далее.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



(I) ,

где:

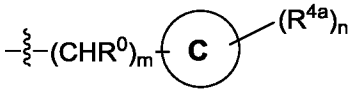
кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

кольцо B представляет собой циклоалкил или гетероциклил;

L представляет собой химическую связь, алкилен или гетероалкилен, при этом алкилен или гетероалкилен независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый R^1, каждый R^2 и R^3 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила,

гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NHC(O)OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_rR^6$ и $-S(O)_rNR^7R^8$, при этом каждый из алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^4 представляет собой атом водорода или  ;

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

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси и циклоалкила;

все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси, гетероциклилокси и $-NR^9R^{10}$;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый алкенил, алкинил, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила,

гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

или R^7 и R^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; или R^9 и R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; при этом гетероциклильная группа возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2, 3 или 4;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

r равно 0, 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

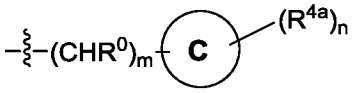
кольцо A выбрано из группы, состоящей из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

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

L представляет собой химическую связь, алкилен или гетероалкилен, при этом алкилен или гетероалкилен независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый R^1, каждый R^2 и R^3 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NHC(O)OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_rR^6$ и $-S(O)_rNR^7R^8$, при этом каждый из алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси,

галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^4 представляет собой атом водорода или  ;

кольцо C представляет собой арил или гетероарил;

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси и циклоалкила;

все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси, гетероциклилокси и $-NR^9R^{10}$;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый алкенил, алкинил, алкил, циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

или R^7 и R^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; или R^9 и R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; при этом гетероциклильная группа возможно замещена одним или более заместителями,

выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2, 3 или 4;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

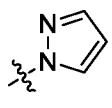
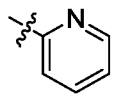
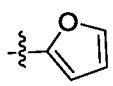
n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

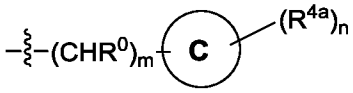
r равно 0, 1 или 2.

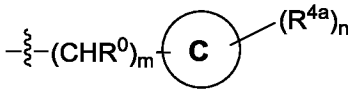
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и 3-8-членного циклоалкила; предпочтительно, R^3 представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), 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 представляет собой 5-10-членный гетероарил или 6-10-членный арил; более предпочтительно, кольцо C представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; наиболее предпочтительно, кольцо C представляет собой пиразолил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил либо 5- или 6-членный гетероарил; предпочтительно, кольцо C выбрано из группы, состоящей из пиразолила, пиридинила, фуранила и тетрагидрофуранила; более предпочтительно, кольцо C представляет собой пиразолил.

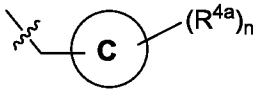
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо C выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  и .

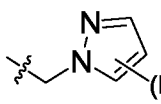
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R^0, R^{4a}, m и n являются такими, как определено в общей формуле (I).

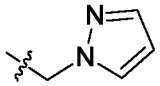
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ; кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил или 6-10-членный арил; R^0, R^{4a}, m и n являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и 3-8-членного циклоалкила; предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена и C_{1-6}алкила; предпочтительно, R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси и Cl; более предпочтительно, R^0 представляет собой атом водорода.

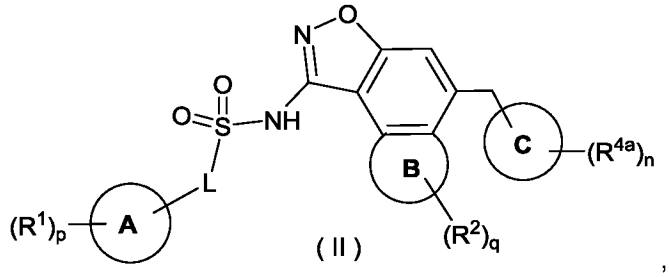
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где m равно 0 или 1, предпочтительно 1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ; кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил; R^{4a} и n являются такими, как определено в общей формуле (I);

предпочтительно, R^4 представляет собой  ; R^{4a} и n являются такими, как определено в общей формуле (I);

более предпочтительно, R^4 представляет собой  .

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединением, представленным общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой солью является соединение, представленное общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль:

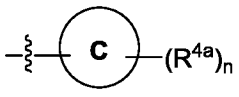


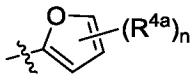
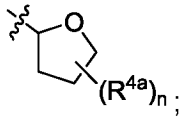
(II) ,

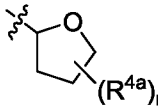
где:

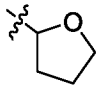
кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил;

кольцо A, кольцо B, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ; кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил либо 5- или 6-членный гетероарил; R^{4a} и n являются такими, как определено в общей формуле (I);

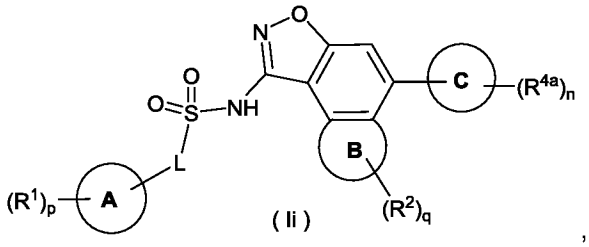
предпочтительно, R^4 представляет собой  или  ; R^{4a} и n являются такими, как определено в общей формуле (I);

также предпочтительно, R^4 представляет собой  ; R^{4a} и n являются такими, как определено в общей формуле (I);

более предпочтительно, R^4 представляет собой  ;

еще более предпочтительно, R^4 представляет собой или .

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединением, представленным общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой солью является соединение, представленное общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль:

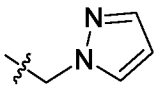
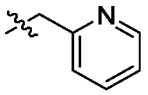
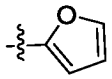
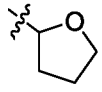
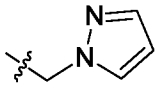


(Ii) ,

где:

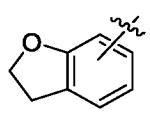
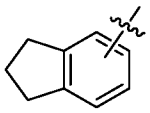
кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероциклил или 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил либо 5- или 6-членный гетероарил;

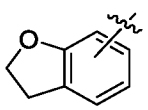
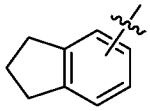
кольцо A, кольцо B, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (I).

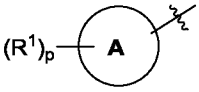
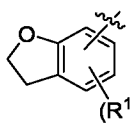
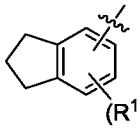
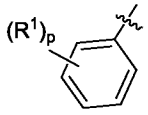
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой  ,  ,  или  ; предпочтительно, R^4 представляет собой  .

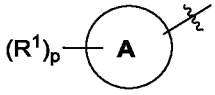
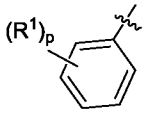
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, и 6-10-членный арил предпочтительно представляет собой фенил или нафтил; 5-10-членный гетероарил предпочтительно представляет собой пиридинил, хинолинил и бензоксазолил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, и 6-10-членный арил предпочтительно выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила,

 и  ; 5-10-членный гетероарил предпочтительно представляет собой пиридинил, хинолинил или бензоксазолил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил и предпочтительно выбрано из группы, состоящей из фенила,  и  ; кольцо A более предпочтительно представляет собой фенил.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из  ,  и  ; p1 равно 0, 1, 2 или 3; R^1 и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой  ; R^1 и p являются такими, как определено в общей формуле (I).

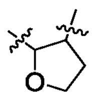
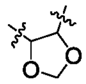
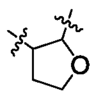
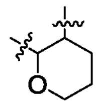
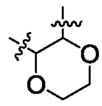
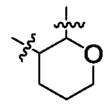
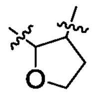
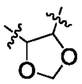
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой 3-8-членный гетероциклил или 3-8-членный циклоалкил;

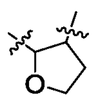
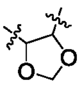
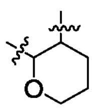
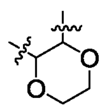
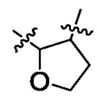
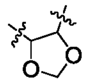
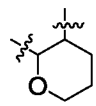
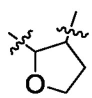
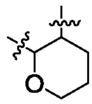
предпочтительно, кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил или 4-7-членный циклоалкил;

более предпочтительно, кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил;

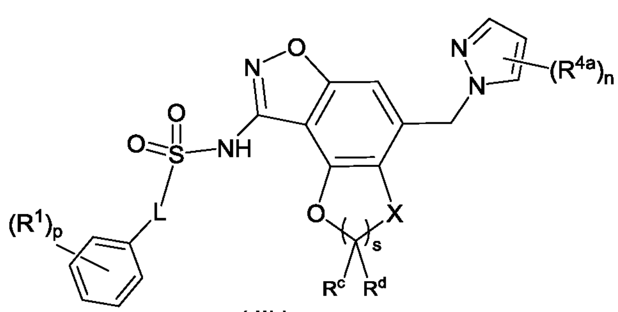
еще более предпочтительно, кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил, при этом 4-7-членный гетероциклил содержит 1-3 атома кислорода;

наиболее предпочтительно, кольцо B представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, при этом 5- или 6-членный гетероциклил содержит 1 или 2 атома кислорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  ,  ,  и  , и предпочтительно представляет собой  или  ; кольцо B может быть замещено радикалом R^2 по любому замещаемому положению.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B выбрано из группы, состоящей из  ,  ,  и  ; предпочтительно, кольцо B выбрано из группы, состоящей из  ,  и  ; более предпочтительно, кольцо B представляет собой  или  ; кольцо B может быть замещено радикалом R^2 по любому замещаемому положению.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединением, представленным общей формулой (I) или общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой солью является соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль:



(III)

,

где:

X выбран из группы, состоящей из O, CR^aR^b и C=O;

все R^a, R^b, R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну группу C=O;

s равно 0, 1, 2 или 3;

L, R^1, R^{4a}, p и n являются такими, как определено в общей формуле (I).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 3-8-членного циклоалкилокси и 3-8-членного гетероциклилокси; или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну группу C=O;

предпочтительно, все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну группу C=O;

более предпочтительно, все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси;

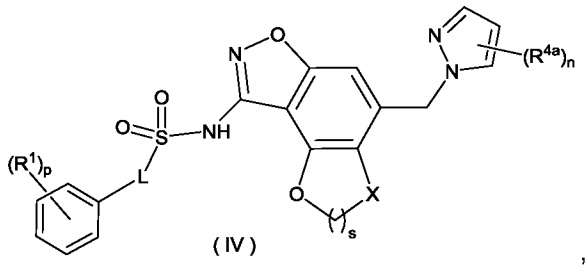
еще более предпочтительно, все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена;

даже еще более предпочтительно, все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора;

наиболее предпочтительно, R^c и R^d оба представляют собой атомы водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения соединением, представленным общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой солью является соединение,

представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль:



(IV)

,

где:

L, X, R^1, R^{4a}, p, n и s являются такими, как определено в общей формуле (III).

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O или CR^aR^b; все R^a и R^b являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 3-8-членного циклоалкилокси и 3-8-членного гетероциклилокси; предпочтительно, все R^a и R^b являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; более предпочтительно, все R^a и R^b являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^a и R^b оба представляют собой атомы водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O или CH_2; предпочтительно, X представляет собой CH_2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где s равно 1 или 2, предпочтительно 1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^c и R^d являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; и/или X представляет собой O или CH_2; и/или s равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено

соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой O или CH_2; и/или s равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 0, 1 или 2; предпочтительно, q равно 0.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где q равно 1.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; более предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^1 представляет собой метокси.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкила, $-NR^7R^8$, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I);

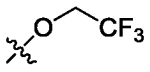
предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси,

C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, -C(O)OCH_3 и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил;

также предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил;

более предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси;

наиболее предпочтительно, все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет метокси.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (IIi), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, атома фтора, атома хлора, метила, этила, изопропила, метокси, этокси, трифторметокси, монометиламино, диметиламино и  ; предпочтительно, R^1 представляет собой метокси.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II) или общей формулой (IIi), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, оксо, 3-8-членного циклоалкилокси и 3-8-членного гетероциклилокси; предпочтительно, все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси и оксо; также предпочтительно, все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси; более предпочтительно, все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; еще более предпочтительно, все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; наиболее

предпочтительно, R^2 представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, $-NR^9R^{10}$, 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 3-8-членного циклоалкилокси и 3-8-членного гетероциклилокси, и R^9 и R^{10} являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; более предпочтительно, R^{4a} представляет собой атом водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0, 1, 2 или 3; предпочтительно, p равно 1, 2 или 3; более предпочтительно, p равно 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 0, 1 или 2; предпочтительно, p равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где L представляет собой химическую связь или C_{1-6}алкилен; предпочтительно, L выбран из группы, состоящей из химической связи, $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$; более предпочтительно, L представляет собой химическую связь или $-CH_2-$; наиболее предпочтительно, L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 1 или 2.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено

соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где n равно 0, 1, 2 или 3; предпочтительно, n равно 0.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси, и n равно 1 или 2; или каждый R^{4a} представляет собой атом водорода, и n равно 3.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{4a} представляет собой атом водорода, и n равно 3.

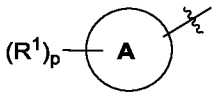
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6}алкила, 3-8-членного циклоалкила, 3-12-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила, при этом C_{1-6}алкил, 3-8-членный циклоалкил, 3-12-членный гетероциклил, 6-10-членный арил и 5-10-членный гетероарил каждый независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и 3-8-членного циклоалкила;

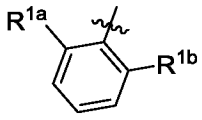
предпочтительно, R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила и 3-8-членного циклоалкила.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^7 и R^8 являются

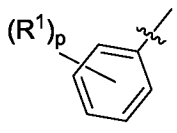
одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; более предпочтительно, R^7 и R^8 представляют собой атомы водорода.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (IIi), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, 3-8-членного циклоалкила и 3-12-членного гетероциклила; предпочтительно, R^9 и R^{10} представляют собой атомы водорода.

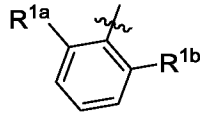
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложены соединения, представленные общей формулой (I), общей формулой (II) и общей формулой (IIi), или их фармацевтически приемлемые соли, где 

представляет собой 

; R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; более предпочтительно, R^{1a} представляет собой C_{1-6}алкокси, и/или R^{1b} представляет собой C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} оба представляют собой метокси.

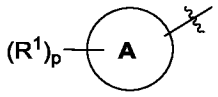
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где 

представляет собой

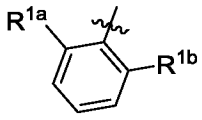


; R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; более предпочтительно, R^{1a} представляет собой C_{1-6}алкокси, и/или R^{1b} представляет собой C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} оба представляют собой метокси.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, предложены соединения, представленные общей формулой (I), общей формулой (II) и общей формулой (Ii), или их фармацевтически приемлемые соли, где

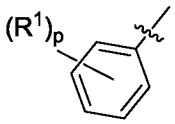
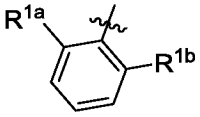


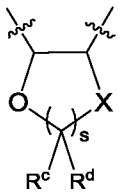
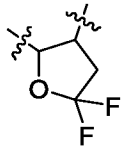
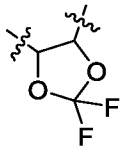
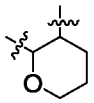
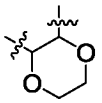
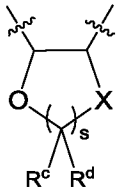
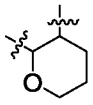
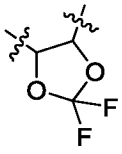
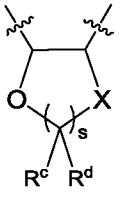
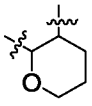
представляет собой



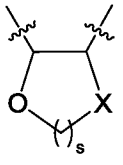
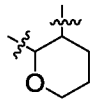
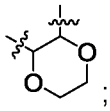
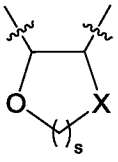
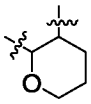
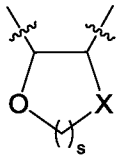
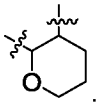
; R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; более предпочтительно, R^{1a} представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкокси, и/или R^{1b} представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} оба представляют собой метокси; или R^{1a} представляет собой атом водорода, а R^{1b} представляет собой метокси.

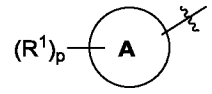
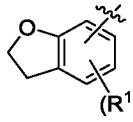
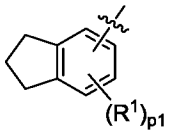
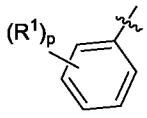
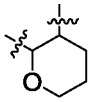
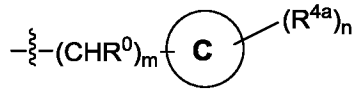
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III) или общей формулой (IV), или

его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой  ; R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, оксо, 3-8-членного циклоалкила, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)NR^7R^8$ и $-S(O)_rR^6$, и r, R^5, R^6, R^7 и R^8 являются такими, как определено в общей формуле (I); предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; более предпочтительно, R^{1a} представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкокси, и/или R^{1b} представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкокси; наиболее предпочтительно, R^{1a} и R^{1b} оба представляют собой метокси; или R^{1a} представляет собой атом водорода, а R^{1b} представляет собой метокси.

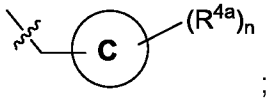
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой , ,  ,  ,  или  ; предпочтительно,  выбран из группы, состоящей из ,  , и  ; более предпочтительно,  представляет собой или  .

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено

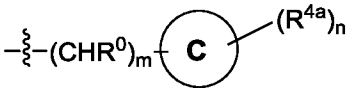
соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из , ,  и  ; предпочтительно,  выбран из группы, состоящей из ,  и ; более предпочтительно,  представляет собой или  .

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где  выбран из группы, состоящей из  ,  и  ; L представляет собой химическую связь; кольцо B представляет собой или  ; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; q равно 0, 1 или 2; R^3 представляет собой атом водорода; R^4 представляет собой  ; кольцо C представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил либо 5- или 6-членный гетероарил; m равно 0 или 1; n равно 0; R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси и Cl; все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, $C_{1\text{-}6}$алкила, $C_{1\text{-}6}$галогеналкила, $C_{1\text{-}6}$алкокси, $C_{1\text{-}6}$галогеналкокси и $-NR^7R^8$; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или $C_{1\text{-}6}$алкил; p равно 0, 1

или 2; p1 равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и $-C(O)OCH_3$; p равно 1, 2 или 3; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси; q равно 1; R^3 представляет собой атом водорода; R^4 представляет собой 

; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; n равно 1 или 2; кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил; кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил; и L представляет собой химическую связь или $-CH_2-$.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-C(O)OCH_3$ и $-NR^7R^8$; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; p равно 0, 1, 2, 3 или 4; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси; q равно 0, 1, 2, 3 или 4; R^3 представляет собой атом водорода; R^4 представляет собой 

; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; n равно 0, 1, 2, 3 или 4; m равно 0 или 1; кольцо C выбрано из группы, состоящей из 3-8-членного циклоалкила, 3-8-членного гетероциклила, 6-10-членного арила и 5-10-членного гетероарила; R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена и C_{1-6}алкила; кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил; и L представляет собой

химическую связь или -CH_2-.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и -C(O)OCH_3; p равно 1, 2 или 3; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси; q равно 1; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; n равно 1 или 2; кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил; кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил; и L представляет собой химическую связь или -CH_2-.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; p равно 0, 1, 2 или 3; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; q равно 0, 1 или 2; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; n равно 0, 1, 2 или 3; кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил; кольцо C представляет собой 5- или 6-членный гетероарил; и L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; p равно 0, 1, 2 или 3; все R^2 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; q

равно 0, 1 или 2; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси; n равно 0, 1, 2 или 3; кольцо A представляет собой 6-10-членный арил; кольцо B представляет собой 4-7-членный гетероциклил; кольцо C представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил либо 5- или 6-членный гетероарил; и L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и -C(O)OCH_3; p равно 1, 2 или 3; X представляет собой O или CH_2; R^c и R^d оба представляют собой атомы водорода; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси, и n равно 1 или 2; или каждый R^{4a} представляет собой атом водорода, и n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь или -CH_2-.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; p равно 0, 1, 2 или 3; X представляет собой O или CH_2; все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; каждый R^{4a} представляет собой атом водорода; n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-6}алкокси; p равно 2; X представляет собой O или CH_2; все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; каждый R^{4a} представляет собой атом водорода; n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически

приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из C_{1-6}алкокси; p равно 1 или 2; X представляет собой CH_2; все R^c и R^d являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или атом фтора; n равно 0; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила и -C(O)OCH_3; p равно 1, 2 или 3; X представляет собой O или CH_2; все R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси, и n равно 1 или 2; или каждый R^{4a} представляет собой атом водорода, и n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь или -CH_2-.

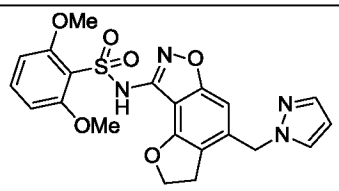
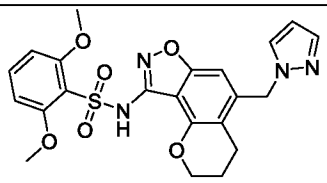
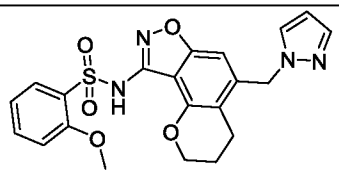
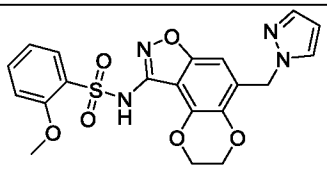
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; p равно 0, 1, 2 или 3; X представляет собой O или CH_2; каждый R^{4a} представляет собой атом водорода; n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

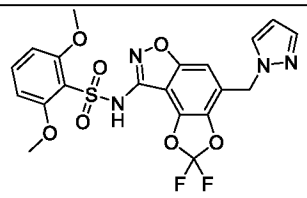
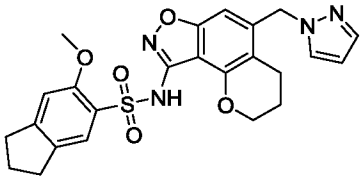
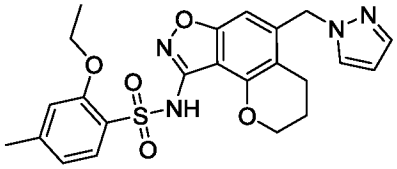
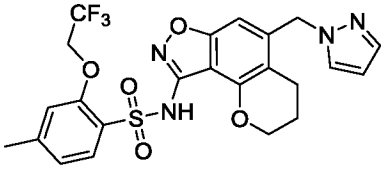
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси; p равно 1 или 2; X представляет собой CH_2; каждый R^{4a} представляет собой атом водорода; n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

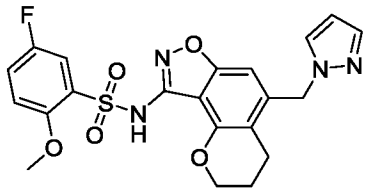
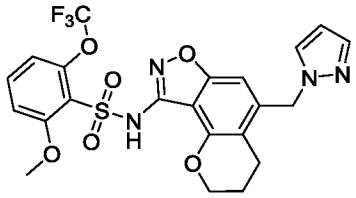
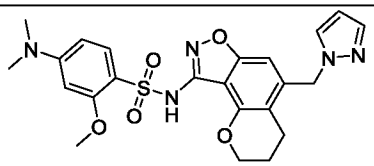
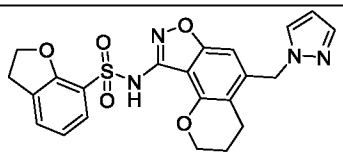
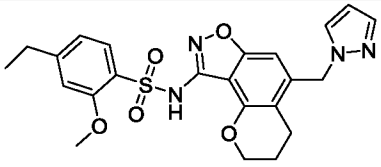
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси; p равно 2; X представляет собой O или CH_2; каждый R^{4a} представляет собой атом водорода; n равно 3; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

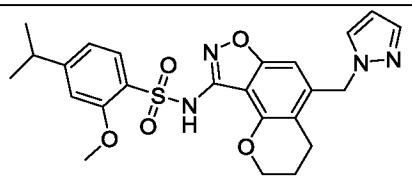
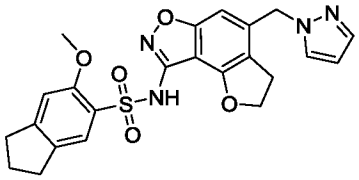
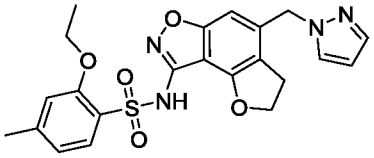
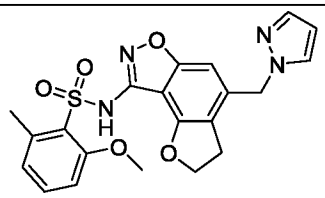
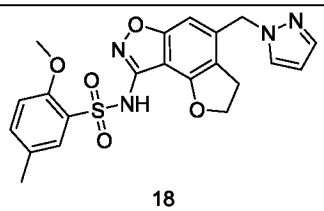
В некоторых воплощениях настоящего изобретения предложено соединение, представленное общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемая соль, где все R^1 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси; p равно 1 или 2; X представляет собой CH_2; n равно 0; s равно 1 или 2; и L представляет собой химическую связь.

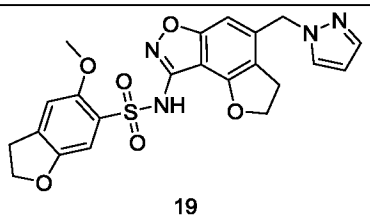
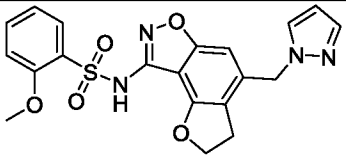
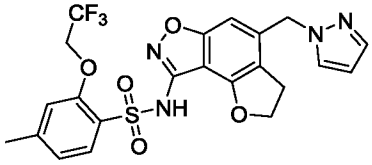
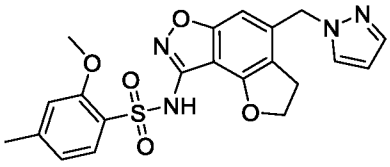
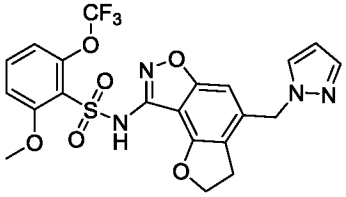
Таблица A. Типичные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются приведенными ниже соединениями.

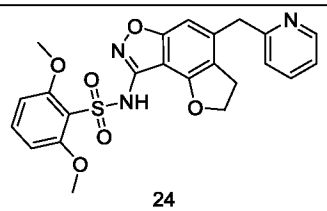
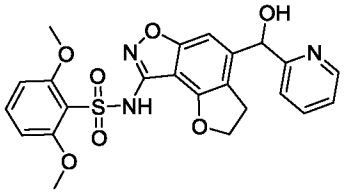
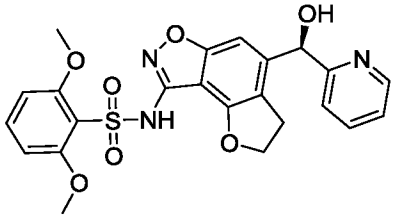
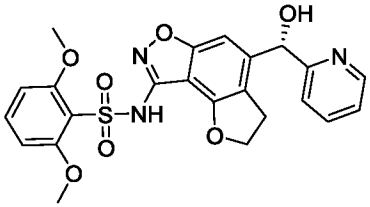
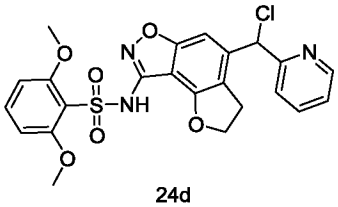
№ примера	Структуры и названия соединений
1	 **1**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **1**
2	 **2**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **2**
3	 **3**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **3**
4	 **4**

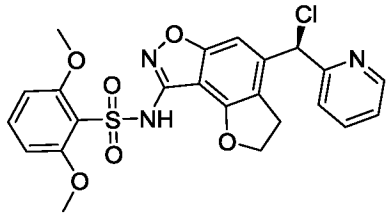
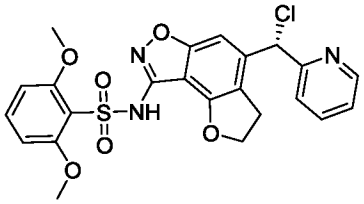
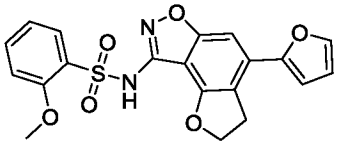
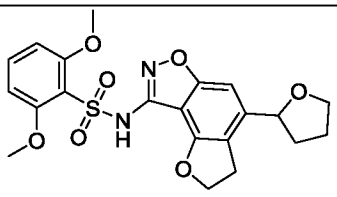
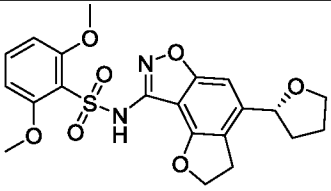
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **4**
5	 **5**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **5**
6	 **6**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонамид **6**
7	 **7**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-этокси-4-метилбензолсульфонамид **7**
8	 **8**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонамид **8**

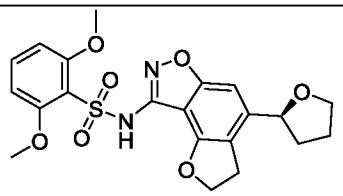
9	 **9**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-5-фтор-2-метоксибензолсульфонамид **9**
10	 **10**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонамид **10**
11	 **11**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-(диметиламино)-2-метоксибензолсульфонамид **11**
12	 **12**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид **12**
13	 **13**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-этил-2-метоксибензолсульфонамид **13**

14	 **14**
	N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-изопропил-2-метоксибензолсульфонамид **14**
15	 **15**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонамид **15**
16	 **16**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-этокси-4-метилбензолсульфонамид **16**
17	 **17**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-6-метилбензолсульфонамид **17**
18	 **18**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-5-метилбензолсульфонамид **18**

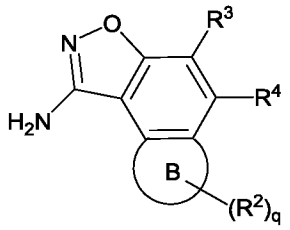
19	 **19**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-5-метокси-2,3-дигидробензофуран-6-сульфонамид **19**
20	 **20**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **20**
21	 **21**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонамид **21**
22	 **22**
	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-4-метилбензолсульфонамид **22**
23	 **23**

	N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонамид **23**
24	 **24**
	2,6-диметокси-*N*-(4-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **24**
24c	 **24c**
	(±)-*N*-(4-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24c**
	
	(*R*)-*N*-(4-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид
	
	(*S*)-*N*-(4-(гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид
24d	 **24d**

	(±)-*N*-(4-(хлор(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24d**
	
	(*R*)-*N*-(4-(хлор(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид
	
	(*S*)-*N*-(4-(хлор(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид
25	 **25**
	N-(4-(фуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **25**
26	 **26**
	2,6-диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26**
26-1	 **26-1**

	(*R*)-2,6-диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26-1**
26-2	 **26-2**
	(*S*)-2,6-диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26-2**

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IA), или его соли:

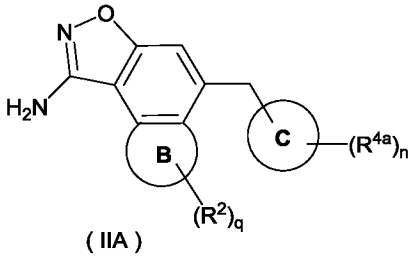


(IA) ,

где:

кольцо B, R^2, R^3, R^4 и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIA), или его соли:

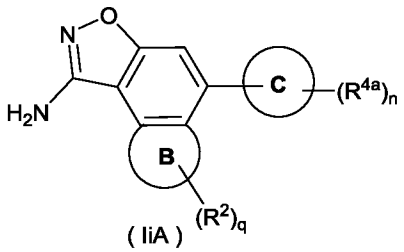


(IIA) ,

где:

кольцо B, кольцо C, R^2, R^{4a}, q и n являются такими, как определено в общей формуле (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IiA), или его соли:

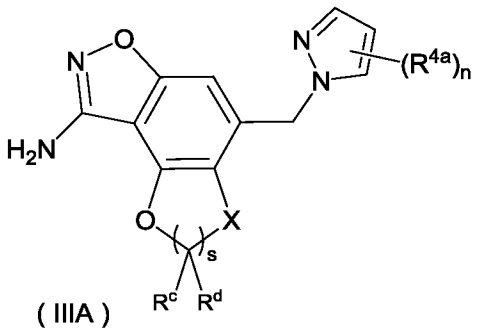


(IiA)

где:

кольцо B, кольцо C, R^2, R^{4a}, q и n являются такими, как определено в общей формуле (Ii).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIIA), или его соли:

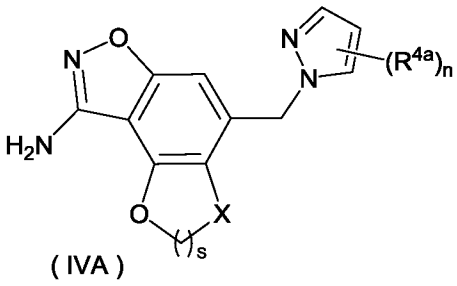


(IIIA) ,

где:

X, R^{4a}, R^c, R^d, n и s являются такими, как определено в общей формуле (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IVA), или его соли:

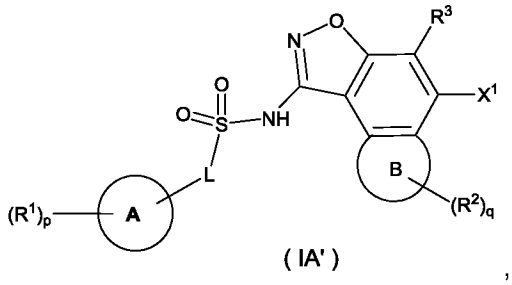


(IVA) ,

где:

X, R^{4a}, n и s являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IA'), или его соли:



(IA')

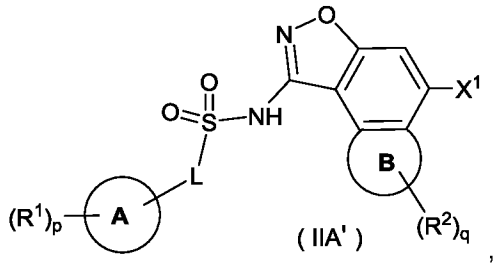
,

где:

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, кольцо B, R^1, R^2, R^3, L, p и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIA'), или его соли:



(IIA')

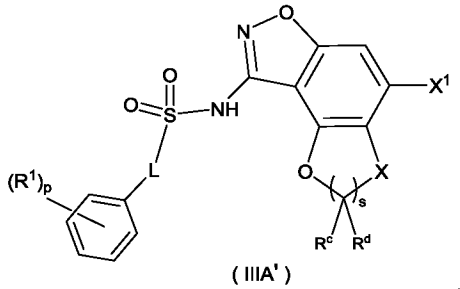
,

где:

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, кольцо B, R^1, R^2, L, p и q являются такими, как определено в общей формуле (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, представленному общей формулой (IIIA'), или его соли:



(IIIA')

,

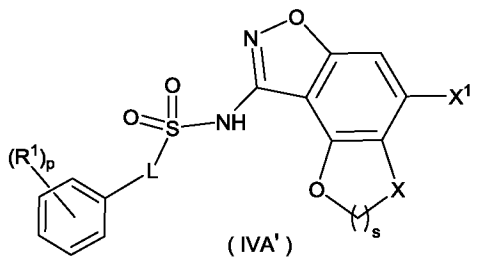
где:

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

R^1, R^c, R^d, s, p, X и L являются такими, как определено в общей формуле (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению,

представленному общей формулой (IVA'), или его соли:



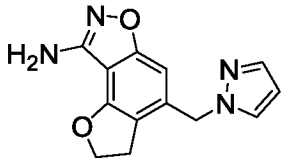
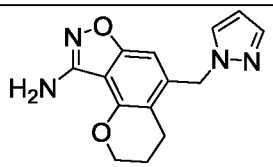
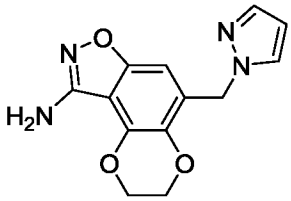
(IVA') ,

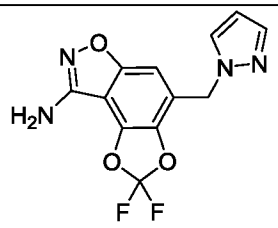
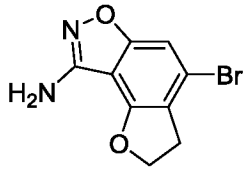
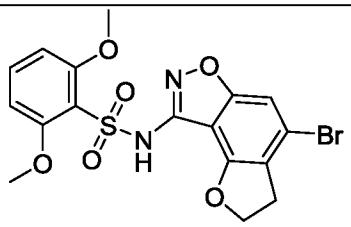
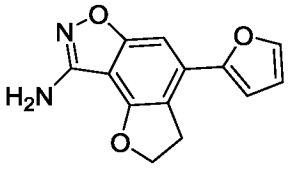
где:

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

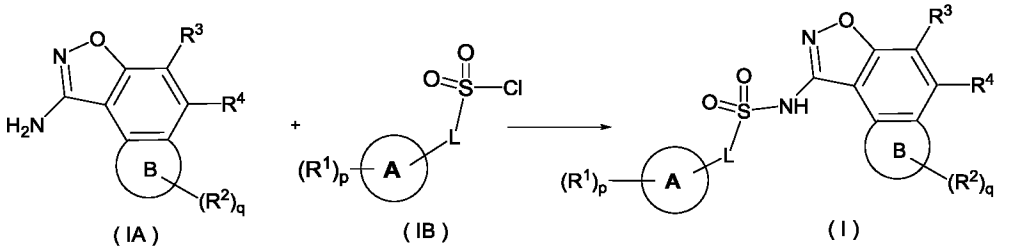
R^1, s, p, X и L являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Таблица B. Типичные промежуточные соединения по настоящему изобретению включают, но не ограничиваются приведенными ниже соединениями.

№ соединения	Структуры и названия соединений
1n	 **1n**
	4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **1n**
2g	 **2g**
	5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-амин **2g**
4h	 **4h**
	5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-9-амин **4h**

5f	 **5f**
	4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-8-амин **5f**
24a	 **24a**
	4-бром-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **24a**
24b	 **24b**
	N-(4-бром-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24b**
25c	 **25c**
	4-(фуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **25c**

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



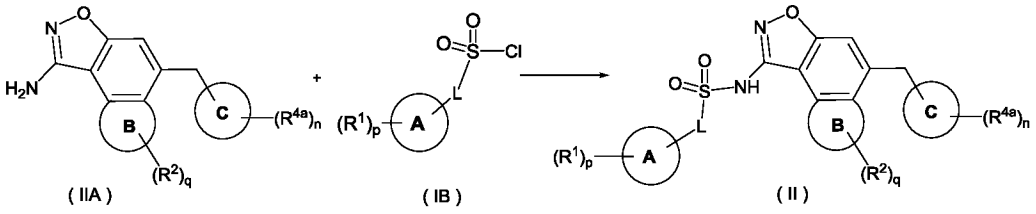
(IA) (IB) (I)

приведение во взаимодействие соединения, представленного общей формулой (IA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, L, радикалы от R^1 до R^4, p и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

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



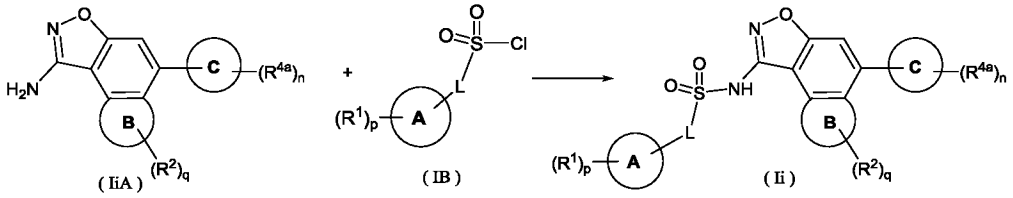
(IIA) (IB) (II)

приведение во взаимодействие соединения, представленного общей формулой (IIA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, кольцо C, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (II).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему следующую стадию:



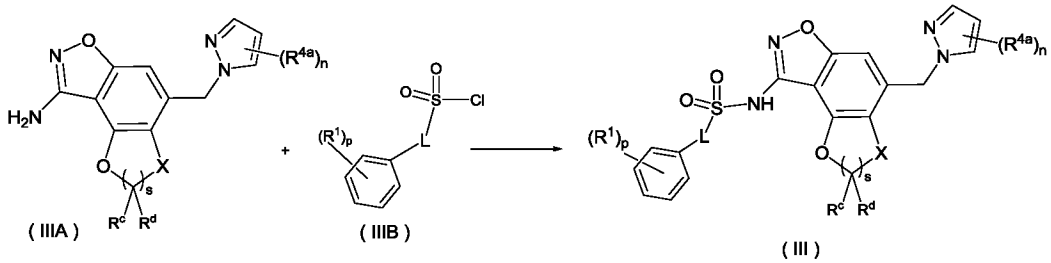
(IiA) (IB) (Ii)

приведение во взаимодействие соединения, представленного общей формулой (IiA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, кольцо C, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (Ii).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему следующую стадию:



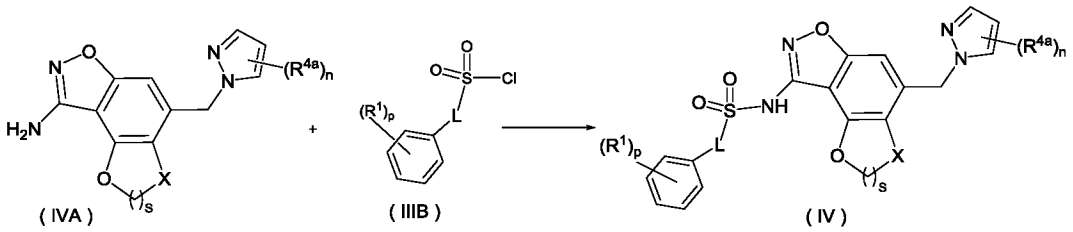
(IIIA) (IIIB) (III)

приведение во взаимодействие соединения, представленного общей формулой (IIIA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IIIB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

L, X, R^1, R^{4a}, R^c, R^d, p, n и s являются такими, как определено в общей формуле (III).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему следующую стадию:

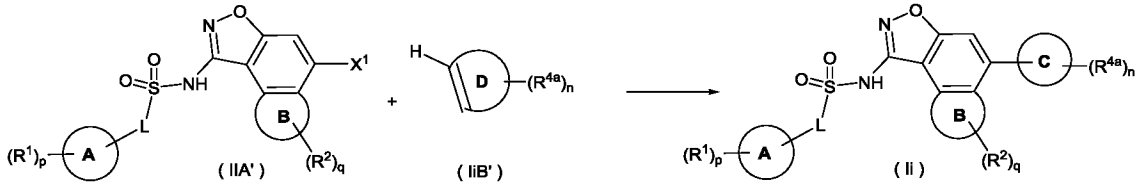


приведение во взаимодействие соединения, представленного общей формулой (IVA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IIIB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

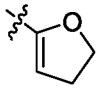
X, L, R^1, R^{4a}, p, n и s являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли, включающему следующую стадию:



проведение реакции сочетания соединения, представленного общей формулой (IIA'), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IiB'), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо D представляет собой 3-8-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере одну двойную связь в составе кольца, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере одну двойную связь в составе кольца, и более предпочтительно  ;

кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероциклил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил и более предпочтительно ;

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, кольцо B, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (Ii).

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению, представленное общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединение из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения лекарственного средства для ингибирования KAT, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения KAT-опосредуемого заболевания, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения рака, при этом рак предпочтительно выбран из группы, состоящей из рака легкого (например, немелкоклеточного рака легкого (NCSLC) или мелкоклеточного рака легкого (SCLC)), мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, рака головного мозга, меланомы, рака анального канала, рака печени, рака молочной железы, рака фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака влагалища, рака вульвы, лимфомы Ходжкина, рака пищевода, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака щитовидной железы, рака

паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака пениса, рака яичка, рака предстательной железы, лейкоза, В-клеточной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака уретры, рака мочеточника, почечноклеточной карциномы, рака почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли спинного мозга, глиобластомы, глиомы головного мозга, аденомы гипофиза и плоскоклеточной карциномы; предпочтительно, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого (например, NSCLC или SCLC), рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, глиомы головного мозга, В-клеточной лимфомы, рака печени и лейкоза, при этом рак молочной железы предпочтительно представляет собой ER^+ рак молочной железы или $ER^+/HER2^-$ рак молочной железы; рак легкого (например, NSCLC или SCLC) предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого; рак предстательной железы предпочтительно представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования KAT, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, ингибирующего эффективного количества соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения KAT-опосредуемого заболевания, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически и/или профилактически эффективного количества соединения, представленного общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii),

общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединения из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, при этом рак предпочтительно выбран из группы, состоящей из рака легкого (например, NSCLC или SCLC), мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, рака головного мозга, меланомы, рака анального канала, рака печени, рака молочной железы, рака фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака влагалища, рака вульвы, лимфомы Ходжкина, рака пищевода, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака пениса, рака яичка, рака предстательной железы, лейкоза, B-клеточной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака уретры, рака мочеточника, почечноклеточной карциномы, рака почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли спинного мозга, глиобластомы, глиомы головного мозга, аденомы гипофиза и плоскоклеточной карциномы; предпочтительно, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого (например, NSCLC или SCLC), рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, глиомы головного мозга, B-клеточной лимфомы, рака печени и лейкоза, при этом рак молочной железы предпочтительно представляет собой ER^+ рак молочной железы или $ER^+/HER2^-$ рак молочной железы; рак легкого (например, NSCLC или SCLC) предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого; рак предстательной железы предпочтительно представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в качестве лекарственного средства для ингибирования KAT, при этом KAT предпочтительно представляет

собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в ингибировании KAT, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в качестве ингибитора KAT, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в лечении и/или предупреждении KAT-опосредуемого заболевания, при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

Настоящее изобретение также относится к соединению, представленному общей формулой (I), общей формулой (II), общей формулой (Ii), общей формулой (III) или общей формулой (IV), или соединению из Таблицы A, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей перечисленное выше, для применения в лечении и/или предупреждении рака, при этом рак предпочтительно выбран из группы, состоящей из рака легкого (например, NSCLC или SCLC), мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, рака головного мозга, меланомы, рака анального канала, рака печени, рака молочной железы, рака фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака влагалища, рака вульвы, лимфомы Ходжкина, рака пищевода, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака

пениса, рака яичка, рака предстательной железы, лейкоза, В-клеточной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака уретры, рака мочеточника, почечноклеточной карциномы, рака почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли спинного мозга, глиобластомы, глиомы головного мозга, аденомы гипофиза и плоскоклеточной карциномы; предпочтительно, рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого (например, NSCLC или SCLC), рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, глиомы головного мозга, В-клеточной лимфомы, рака печени и лейкоза, при этом рак молочной железы предпочтительно представляет собой ER^+ рак молочной железы или $ER^+/HER2^-$ рак молочной железы; рак легкого (например, NSCLC или SCLC) предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого; рак предстательной железы предпочтительно представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения KAT6 представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак представляет собой рак молочной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак молочной железы представляет собой ER^+ рак молочной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак молочной железы представляет собой $ER^+/HER2^-$ рак молочной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак молочной железы представляет собой локально распространенный или метастатический $ER^+/HER2^-$ рак молочной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак легкого (например, NSCLC или SCLC) представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения, рак легкого (например, NSCLC или SCLC) представляет собой локально распространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак предстательной железы представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

В некоторых воплощениях настоящего изобретения рак предстательной железы представляет собой локально распространенный или метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы.

Для удобства в данном описании можно использовать некоторые хорошо известные сокращения, в том числе: положительный по рецептору эстрогенов (ER^+), негативный по рецептору эпидермального фактора роста человека, 2 типа ($HER2^-$), немелкоклеточный рак легкого (NSCLC) и кастрационно-резистентный рак предстательной железы (CRPC).

На основе активного соединения может быть приготовлена композиция в форме, пригодной для введения любым подходящим путем, и для получения композиции по настоящему изобретению традиционными способами используют один или несколько фармацевтически приемлемых носителей. Таким образом, на основе активного соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены разнообразные лекарственные формы для перорального введения, введения посредством инъекции (например, внутривенной, внутримышечной или подкожной) или введения посредством ингаляции или инсуффляции. На основе соединений по настоящему изобретению также может быть приготовлена лекарственная форма, такая как таблетки, твердые или мягкие капсулы, водные или масляные суспензии, эмульсии, инъекционные формы, диспергируемые порошки или гранулы, суппозитории, пастилки или сиропы.

Как правило, активное соединение предпочтительно находится в форме стандартной дозы или в форме однократной дозы, которая может быть введена пациентом самостоятельно. Стандартная доза соединения или композиции по настоящему изобретению может содержаться в таблетке, капсуле, облатке, флаконе, порошке, грануле, пастилке, суппозитории, применяемом для повторного растворения порошке или жидкой композиции. Подходящая стандартная доза может составлять 0,1-1000 мг.

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

Таблетка содержит активный ингредиент и нетоксичный фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, которое используют для смешивания и который подходит для получения таблетки. Таким вспомогательным веществом может быть инертное вспомогательное вещество, гранулирующий агент, разрыхлитель, связующее вещество и смазывающее вещество. Такая таблетка может не иметь покрытия, или на нее может быть нанесено покрытие методами,

известными для маскировки вкуса лекарственного средства или для замедления распадаемости и всасывания лекарственного средства в желудочно-кишечном тракте, и это таким образом обеспечивает возможность длительного высвобождения лекарственного средства в течение более продолжительного периода времени.

Также может быть предусмотрена пероральная композиция в мягкой желатиновой капсуле, где активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем или с растворимым в воде носителем либо масляным разбавителем.

Водная суспензия содержит активное вещество и вспомогательное вещество, которое используют для смешивания и которое подходит для получения водной суспензии. Таким вспомогательным веществом является суспендирующий агент, диспергирующее вещество или увлажняющий агент. Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, один или несколько красителей, одно или несколько корригирующих веществ 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. Для получения приятной на вкус композиции можно добавлять подсластители и корригирующие вещества. Для предохранения композиций также могут быть добавлены антиоксиданты.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению также может быть в форме эмульсии типа масло-в-воде. Масляной фазой может быть растительное масло или минеральное масло либо их смесь. Подходящие эмульгаторы могут представлять собой фосфолипиды природного происхождения, и эмульсия также может содержать подсластитель, корригирующее вещество, консервант и антиоксидант. Такая композиция также может содержать средство паллиативной терапии, консервант, краситель и антиоксидант.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме стерильного инъекционного водного раствора. Приемлемые разбавители или растворители, которые могут быть использованы, включают воду, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Стерильная инъекционная композиция может представлять собой стерильную инъекционную микроэмульсию типа масло-в-воде, при этом активный ингредиент растворен в масляной фазе. Инъекционную форму или микроэмульсию можно вводить локально в кровоток пациента в больших количествах. Альтернативно, может оказаться желательным вводить раствор и микроэмульсию таким способом, который позволит

поддерживать постоянной концентрацию в кровотоке соединения по настоящему изобретению. Для поддержания такой постоянной концентрации можно использовать устройство непрерывной внутривенной доставки. Примером такого устройства является насос для внутривенных инъекций Deltec CADD-PLUS™ 5400.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии для внутримышечного и подкожного введения. Суспензия может быть приготовлена согласно предшествующему уровню техники с использованием подходящих диспергирующих веществ или увлажняющих агентов и суспендирующих агентов. Стерильная инъекционная композиция также может представлять собой стерильную инъекционную форму или суспензию, приготовленную в парентерально приемлемом нетоксичном разбавителе или растворителе. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно можно использовать стерильное нелетучее масло. Для этой цели можно использовать любую смесь нелетучих масел. Кроме того, для получения инъекционных форм также могут быть использованы жирные кислоты.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить в форме суппозитория для ректального введения. Такая фармацевтическая композиция может быть приготовлена путем смешивания лекарственного средства с подходящим не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при температуре окружающей среды, но жидким в прямой кишке, и поэтому будет расплавляться в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство.

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

Специалистам в данной области техники хорошо известно, что доза вводимого лекарственного средства зависит от ряда факторов, включая, но не ограничиваясь этим, активность конкретного используемого соединения, возраст пациента, массу тела пациента, состояние здоровья пациента, поведение пациента, режим питания пациента, время введения, путь введения, скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств, тяжесть заболевания и тому подобное. Кроме того, оптимальная схема лечения, как например, способ

введения, суточная доза соединения или тип фармацевтически приемлемых солей, может быть уточнена в соответствии с традиционными схемами лечения.

Описание терминов

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

Термин “алкил” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе, представляющей собой алкильную группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. C_{1-20}алкил), предпочтительно 1-12 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C_{1-12}алкил) и более предпочтительно 1-6 атомов углерода (т.е. C_{1-6}алкил). 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, *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 разветвленные изомеры и тому подобное. Алкил может быть замещенным или незамещенным и при наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкилен” относится к насыщенной алифатической углеводородной группе с прямой или разветвленной цепью, которая представляет собой остаток, образованный из исходного алкана в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома углерода или от двух разных атомов углерода, и имеет 1-20 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. является C_{1-20}алкиленом), предпочтительно имеет 1-12 атомов

углерода (т.е. является C_{1-12}алкиленом) и более предпочтительно имеет 1-6 атомов углерода (т.е. является C_{1-6}алкиленом). Неограничивающие примеры включают метилен (-CH_2-), 1,1-этилен (-$CH(CH_3)$-), 1,2-этилен (-CH_2CH_2)-, 1,1-пропилен (-$CH(CH_2CH_3)$-), 1,2-пропилен (-$CH_2CH(CH_3)$-), 1,3-пропилен (-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-бутилен (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) и тому подобное. Алкилен может быть замещенным или незамещенными при наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероалкилен” означает, что одна или несколько групп -CH_2- в алкилене заменены на одно или более чем одно, выбранное из группы, состоящей из N, O, S, S(O) и $S(O)_2$, при этом алкил является таким, как определено выше; гетероалкилен может быть замещенным или незамещенным и при наличии замещения заместитель может быть введен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

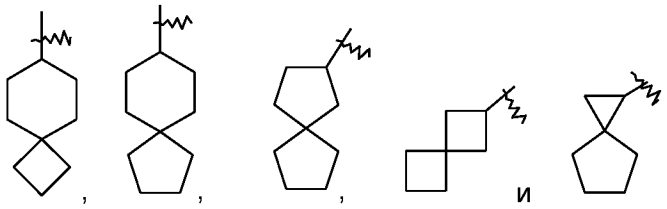
Термин “алкенил” относится к алкил-содержащему соединению, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь в молекуле, при этом алкил является таким, как определено выше, и имеющему 2-12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C_{2-12}алкенилу). Алкенил предпочтительно представляет собой алкенильную группу, имеющую 2-6 атомов углерода (т.е. C_{2-6}алкенил). Алкенил может быть замещенным или незамещенными при наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “алкинил” относится к алкил-содержащему соединению, имеющему по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь в молекуле, при этом алкил является таким, как определено выше, и имеющему 2-12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. C_{2-12}алкинилу). Алкинил предпочтительно представляет собой алкинильную группу, имеющую 2-6 атомов углерода (т.е. C_{2-6}алкинил). Алкинил может быть замещенным или незамещенным и при наличии у него замещения заместитель предпочтительно выбран из одного или

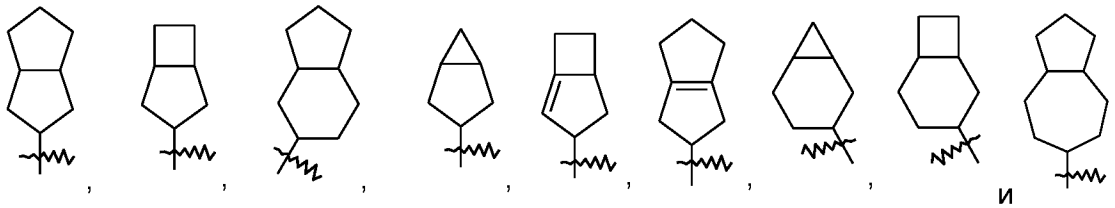
более чем одного из алкокси, галогена, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “циклоалкил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или полициклическому углеводородному заместителю, при этом циклоалкильное кольцо содержит 3-20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов углерода (т.е. является 3-20-членным циклоалкилом), предпочтительно 3-12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов углерода (т.е. является 3-12-членным циклоалкилом), предпочтительно 3-8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8) атомов углерода (т.е. является 3-8-членным циклоалкилом), также предпочтительно 4-7 (например, 4, 5, 6 и 7) атомов углерода (т.е. является 4-7-членным циклоалкилом) и более предпочтительно 3-6 (например, 3, 4, 5 и 6) атомов углерода (т.е. является 3-6-членным циклоалкилом). Неограничивающие примеры моноциклического циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклогептатриенил, циклооктил и тому подобное. Полициклический циклоалкил включает спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил.

Термин “спироциклоалкил” относится к 5-20-членной (т.е. содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов в кольце, т.е. к 5-20-членной спироциклоалкильной) полициклической группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом углерода (называемый спиро-атомом) и которая может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным спироциклоалкилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным спироциклоалкилом). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спироциклоалкил может представлять собой моноспироциклоалкил, биспироциклоалкил или полиспироциклоалкил, предпочтительно моноспироциклоалкил и биспироциклоалкил 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 или 5-членный/6-членный моноспироциклоалкил. Неограничивающие примеры спироциклоалкила включают:

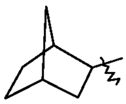
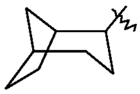
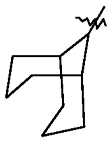
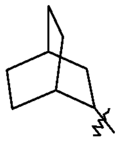
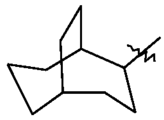


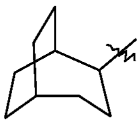
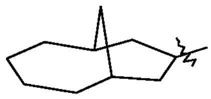
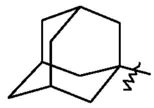
Термин “конденсированный циклоалкил” относится к 5-20-членной (например, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов в кольце, т.е. к 5-20-членной конденсированной циклоалкильной) состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, причем каждое из колец в такой системе имеет общую с другими кольцами пару соседних атомов углерода, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным конденсированным циклоалкилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным конденсированным циклоалкилом). В зависимости от количества входящих в состав колец он может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный циклоалкил, предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный, 6-членный/5-членный и 6-членный/6-членный бициклический конденсированный циклоалкил. Неограничивающие примеры конденсированного циклоалкила включают:

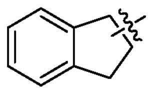
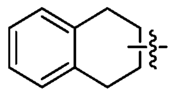
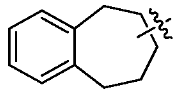
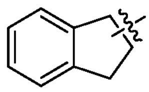
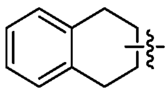


Термин “мостиковый циклоалкил” относится к 5-20-членной (например, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов углерода, т.е. к 5-20-членной мостиковой циклоалкильной) состоящей полностью из атомов углерода полициклической группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома углерода, не соединенные напрямую, и которая может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным мостиковым циклоалкилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным мостиковым

циклоалкилом). В зависимости от количества входящих в состав колец он может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый циклоалкил, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический и более предпочтительно бициклический или трициклический. Неограничивающие примеры мостикового циклоалкила включают:

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  и  .

Циклоалкильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше циклоалкил (в том числе моноциклический циклоалкил, спироциклоалкил, конденсированный циклоалкил и мостиковый циклоалкил) конденсирован с арильным, гетероарильным или гетероциклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является циклоалкил; неограничивающие примеры включают  ,  ,  и тому подобное; и предпочтительно  или  .

Циклоалкил может быть замещенным или незамещенными и при наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

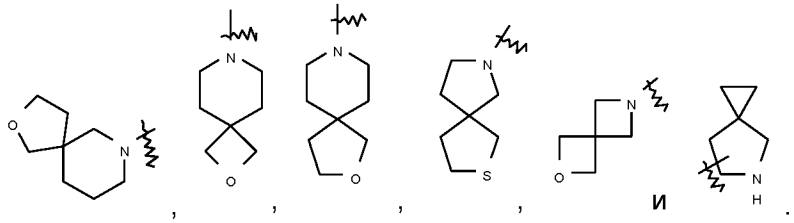
Термин “алкокси” относится к группе -O-(алкил), при этом алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкокси включают метокси, этокси, пропокси и бутокси. Группа алкокси возможно может быть замещенной или незамещенной и при наличии у нее замещения заместитель предпочтительно представляет собой одну или более чем одну из приведенных ниже групп; он независимо выбран из группы, состоящей из атома D, галогена, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкокси, гетероциклилокси,

гидрокси, гидроксиалкила, циано, амино, нитро, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила.

Термин “гетероциклил” относится к насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому либо полициклическому заместителю, содержащему 3-20 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20) атомов в кольце (т.е. к 3-20-членному гетероциклилу), причем один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы, при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), но в циклической части не содержится группировки -O-O-, -O-S- или -S-S-, а другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, он содержит 3-12 (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 и 12) атомов в кольце (т.е. является 3-12-членным гетероциклилом), среди которых 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, он содержит 3-8 (например, 3, 4, 5, 6, 7 и 8) атомов в кольце (т.е. является 3-8-членным гетероциклилом), среди которых 1-3 (например, 1, 2 и 3) представляют собой гетероатомы; также предпочтительно, он содержит 4-7 (например, 4, 5, 6 и 7) атомов в кольце (т.е. является 4-7-членным гетероциклилом), среди которых 1-3 (например, 1, 2 и 3) представляют собой гетероатомы; более предпочтительно, он содержит 3-6 (например, 3, 4, 5 и 6) атомов в кольце (т.е. является 3-6-членным гетероциклилом), среди которых 1-3 (например, 1, 2 и 3) представляют собой гетероатомы; наиболее предпочтительно, он содержит 5 или 6 атомов в кольце (т.е. является 5- или 6-членным гетероциклилом), среди которых 1-2 (например, 1 или 2) представляют собой гетероатомы. Неограничивающие примеры моноциклического гетероциклила включают пирролидинил, тетрагидропиранил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, гомопиперазинил и тому подобное. Полициклический гетероциклил включает спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил.

Термин “спирогетероциклил” относится к 5-20-членной (например, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов в кольце, т.е. к 5-20-членной спирогетероциклильной) полициклической гетероциклильной группе, в которой моноциклические кольца имеют один общий атом (называемый спиро-атомом), причем один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы; при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), а другие атомы в кольце представляют

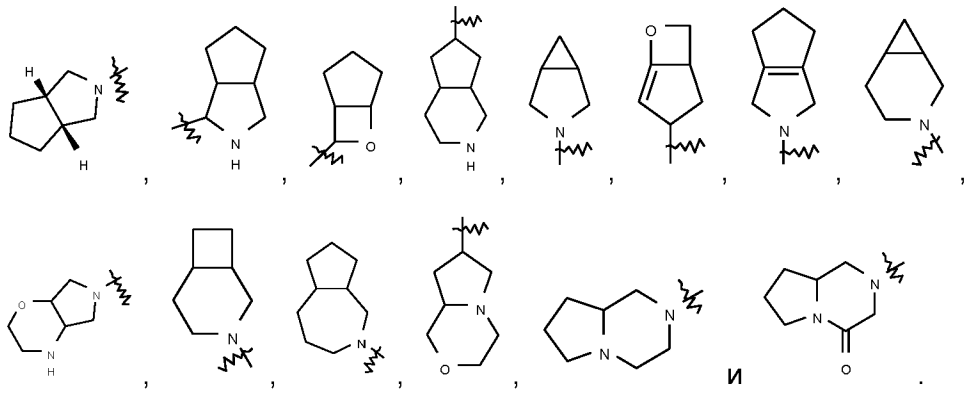
собой атомы углерода. Он может содержать одну или несколько двойных связей. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным спирогетероциклилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным спирогетероциклилом). В зависимости от количества спиро-атомов, общих для этих колец, спирогетероциклил может представлять собой моноспирогетероциклил, биспирогетероциклил или полиспирогетероциклил, 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 или 5-членный/6-членный моноспирогетероциклил. Неограничивающие примеры спирогетероциклила включают:



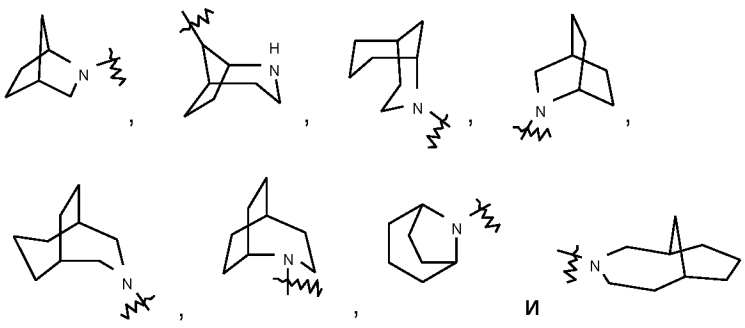
, , , , и .

Термин “конденсированный гетероциклил” относится к 5-20-членной (например, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 атомов в кольце, т.е. 5-20-членной конденсированной гетероциклильной) полициклической гетероциклильной группе, причем каждое из колец в такой системе имеет общую с другими кольцами пару соседних атомов, при этом одно или несколько колец могут содержать одну или несколько двойных связей, и один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы; при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), а другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным конденсированным гетероциклилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным конденсированным гетероциклилом). В зависимости от количества входящих в состав колец он может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический конденсированный гетероциклил, предпочтительно бициклический или трициклический и более предпочтительно 3-членный/4-членный, 3-членный/5-членный, 3-членный/6-членный, 4-членный/4-членный, 4-членный/5-членный, 4-членный/6-членный, 5-членный/4-членный, 5-членный/5-членный, 5-членный/6-членный, 6-членный/3-членный, 6-членный/4-членный,

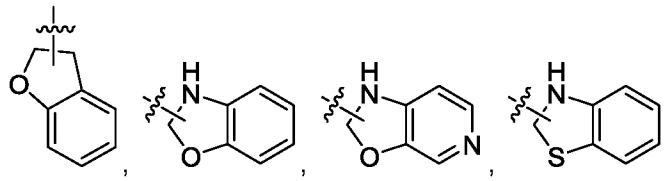
6-членный/5-членный и 6-членный/6-членный бициклический конденсированный гетероциклил. Неограничивающие примеры конденсированного гетероциклила включают:



Термин “мостиковый гетероциклил” относится к 5-14-членной (например, содержащей 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце, т.е. 5-14-членной мостиковой гетероциклильной) полициклической гетероциклильной группе, в которой любые два кольца имеют два общих атома, не соединенные напрямую, и которая может содержать одну или несколько двойных связей, причем один или несколько атомов в кольце представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из атомов азота, кислорода и серы; при этом атом серы возможно может быть замещен группой оксо (т.е. с образованием сульфоксида или сульфона), а другие атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Предпочтительно, чтобы он был 6-14-членным (т.е. 6-14-членным мостиковым гетероциклилом) и более предпочтительно был 7-10-членным (например, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 7-10-членным мостиковым гетероциклилом). В зависимости от количества входящих в состав колец он может представлять собой бициклический, трициклический, тетрациклический или полициклический мостиковый гетероциклил, предпочтительно бициклический, трициклический или тетрациклический и более предпочтительно бициклический или трициклический. Неограничивающие примеры мостикового гетероциклила включают:

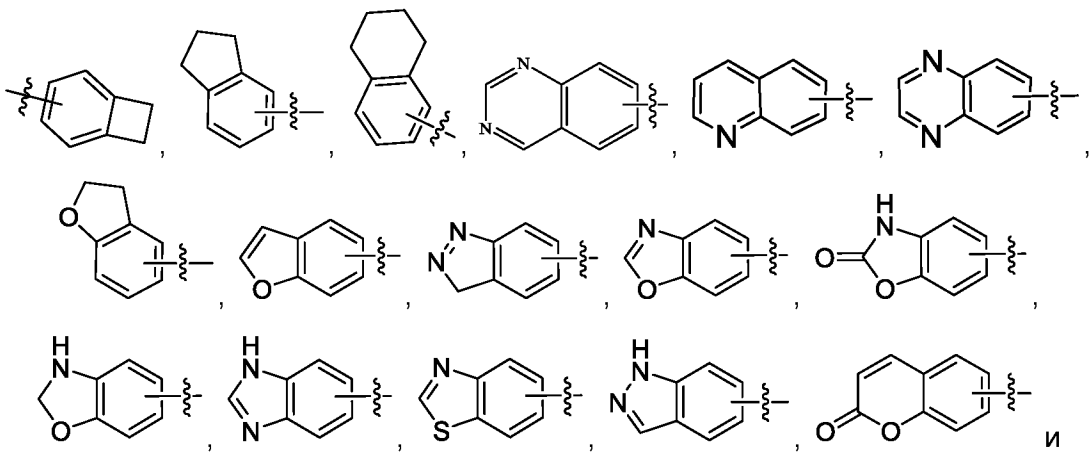


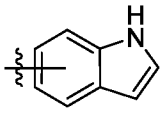
Гетероциклильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероциклил (в том числе моноциклический гетероциклил, спирогетероциклил, конденсированный гетероциклил и мостиковый гетероциклил) конденсирован с арильным, гетероарильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероциклил; его неограничивающие примеры включают:


и тому подобное.

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

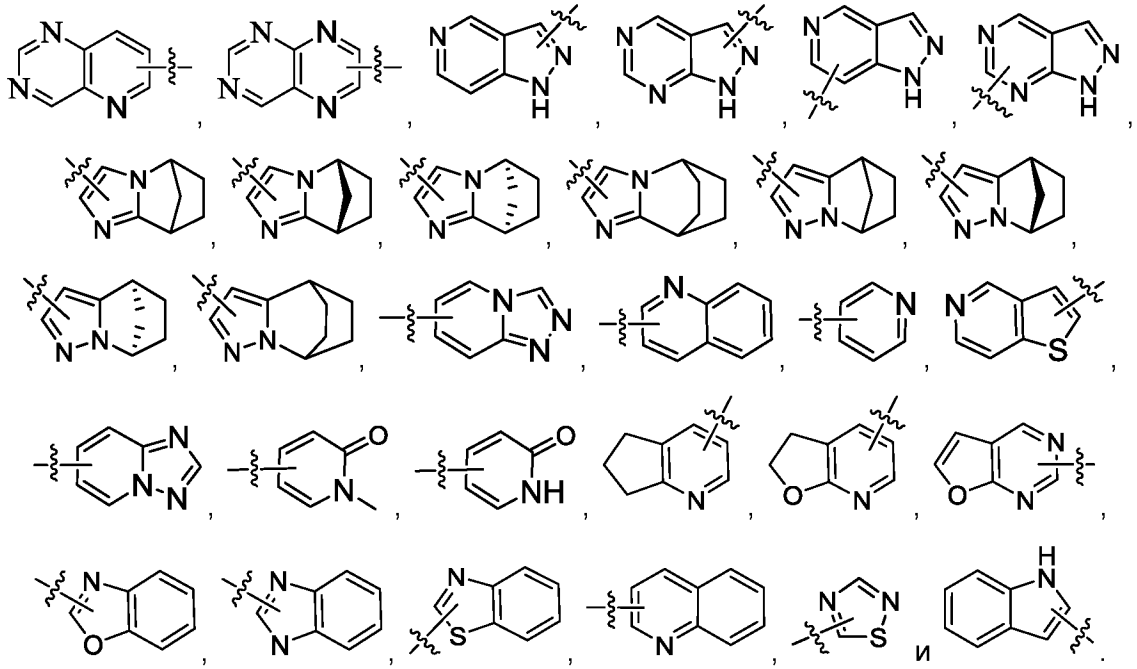
Термин “арил” относится к 6-14-членной (например, содержащей 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце, т.е. 6-14-членной арильной) состоящей полностью из атомов углерода моноциклической или конденсированной полициклической (фраза “конденсированной полициклической” описывает кольца, которые имеют общие пары соседних атомов углерода) группе, имеющей сопряженную π-электронную систему. Арил предпочтительно является 6-10-членным (т.е. 6-10-членным арилом), таким как фенил и нафтил. Арильное кольцо включает кольца, в которых описанное выше арильное кольцо конденсировано с гетероарильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является арильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:


и

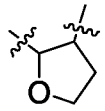
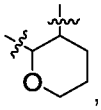
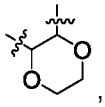
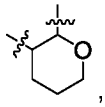
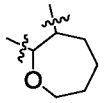
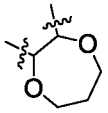
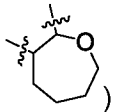


Арил может быть замещенным или незамещенным и при наличии замещения он может быть замещен по любому доступному месту присоединения, и заместитель предпочтительно выбран из одного или более чем одного из галогена, алкила, алкокси, галогеналкила, галогеналкокси, циклоалкилокси, гетероциклилокси, гидрокси,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

Термин “гетероарил” относится к гетероароматической системе, содержащей 1-4 (например, 1, 2, 3 и 4) гетероатома и 5-14 атомов в кольце (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 или 14 атомов в кольце, т.е. к 5-14-членному гетероарилу), при этом гетероатомы выбраны из группы, состоящей из атомов кислорода, серы и азота. Предпочтительно, чтобы гетероарил был 5-10-членным (например, 5-, 6-, 7-, 8-, 9- или 10-членным, т.е. 5-10-членным гетероарилом) и более предпочтительно был 5-членным или 6-членным (т.е. 5- или 6-членным гетероарилом), например, представлял собой фуранил, тиенил, пиридинил, пирролил, N-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, имидазолил, пиразолил, триазолил или тетразолил. Гетероарильное кольцо включает кольца, в которых описанный выше гетероарил конденсирован с арильным, гетероциклильным или циклоалкильным кольцом, при этом кольцом, связанным с исходной структурой, является гетероарильное кольцо; его неограничивающие примеры включают:



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

Описанные выше циклоалкил, гетероциклил, арил и гетероарил включают остатки, образованные в результате удаления одного атома водорода от атома в кольце их исходной структуры, либо остатки, образованные в результате удаления двух атомов водорода от одного и того же атома в кольце или двух разных атомов в кольце их исходной структуры, т.е. “двухвалентный циклоалкил”, “двухвалентный гетероциклил” (например,  , , ,  ,  ,  ,  ,  или ), “арилен” или “гетероарилен”.

Термин “циклоалкилалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими циклоалкильными группами, при этом циклоалкил и алкил являются такими, как определено выше.

Термин “гетероциклилалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими гетероциклильными группами, при этом гетероциклил и алкил являются такими, как определено выше.

Термин “гетероарилалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими гетероарильными группами, при этом гетероарил и алкил являются такими, как определено выше.

Термин “циклоалкилокси” относится к группе циклоалкил-O-, при этом циклоалкил является таким, как определено выше.

Термин “гетероциклилокси” относится к группе гетероциклил-O-, при этом гетероциклил является таким, как определено выше.

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

Термин “галогеналкил” относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами галогена, при этом алкил является таким, как определено выше.

Термин “галогеналкокси” относится к группе алкокси, замещенной одним или

несколькими атомами галогена, при этом группа алкокси является такой, как определено выше.

Термин “алкоксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими группами алкокси, при этом алкил и алкокси являются такими, как определено выше.

Термин “гидроксиалкил” относится к алкильной группе, замещенной одной или несколькими группами гидрокси, при этом алкил является таким, как определено выше.

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

Термин “гидрокси” относится к -OH.

Термин “сульфгидрил” относится к -SH.

Термин “амино” относится к $-NH_2$.

Термин “циано” относится к -CN.

Термин “нитро” относится к $-NO_2$.

Термин “оксо” относится к “=O”.

Термин “карбонил” относится к -C=O.

Термин “альдегид” относится к -C(O)H.

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

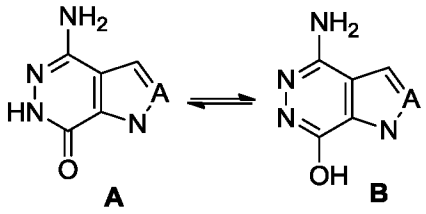
Термин “карбоксилатная группа” относится к группе -C(O)O(алкил), -C(O)O(циклоалкил), (алкил)C(O)O- или (циклоалкил)C(O)O-, при этом алкил и циклоалкил являются такими, как определено выше.

Согласно другому аспекту, соединения по настоящему изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах. Настоящее изобретение охватывает все такие соединения, в том числе *цис*- и *транс*-изомеры, (-)- и (+)-энантиомеры, (*R*)- и (*S*)-энантиомеры, диастереомеры, (*D*)-изомер, (*L*)-изомер и их рацемические смеси и другие их смеси, такие как энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси, и все они включены в объем настоящего изобретения. В заместителях, таких как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные асимметрические атомы углерода. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения. Оптически активные (R)- и (S)-энантиомеры и D- и L-изомеры могут быть получены методом хирального синтеза, с использованием хиральных реагентов или другими традиционными методами. Если желателен один из энантиомеров определенного соединения по настоящему изобретению, то он может быть получен методом асимметрического синтеза или дериватизации с использованием хирального вспомогательного вещества, при этом выполняют разделение полученной смеси

диастереомеров и отщепление группы вспомогательного вещества с получением чистого желаемого энантиомера. Альтернативно, если молекула содержит основную функциональную группу (например, амино) или кислотную функциональную группу (например, карбоксил), то, используя соответствующие оптически активные кислоту или основание, образуют диастереомерные соли, затем выполняют разделение диастереомеров традиционными методами, известными в данной области техники, и путем извлечения получают чистые изомеры. Кроме того, для разделения энантиомеров и диастереомеров обычно проводят хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы, возможно в сочетании с химической дериватизацией (например, образованием карбаматов из аминов).

В химической структуре соединения по настоящему изобретению связь “ ” означает нахождение в неконкретизированной конфигурации; а именно, если в данной химической структуре имеются хиральные изомеры, то связь “ ” может представлять собой связь “ ” или “” либо включать связи обеих конфигураций “” и “”. В химической структуре соединения, описанного в данной заявке, конфигурация связи “” не конкретизирована; то есть, она может находиться в Z-конфигурации или E-конфигурации либо включать обе конфигурации.

Соединения и промежуточные соединения по настоящему изобретению также могут существовать в разных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем настоящего изобретения. Термин “таутомер” или “таутомерная форма” относится к структурным изомерам разных энергий, взаимопревращение которых может происходить через низкий энергетический барьер. Например, протонные таутомеры (также известные как таутомеры с переносом протонов) наблюдаются при взаимопревращении, обусловленном миграцией протонов, как например, в случае кето-енольной и имин-енаминной изомерии. Представлен пример лактим-лактамного равновесия между формами A и B, как показано ниже.



Все соединения в описании настоящего изобретения можно изобразить в виде формы A или формы B. Все таутомерные формы включены в объем настоящего изобретения. Названия соединений не исключают любые таутомеры.

Настоящее изобретение также включает меченные изотопом соединения,

которые идентичны соединениям, упомянутым в данном описании, но характеризуются заменой одного или более чем одного атома на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть инкорпорированы в соединение по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{123}I, ^{125}I и ^{36}Cl.

Соединение по настоящему изобретению может содержать изотопы атомов у одного или нескольких атомов, которые составляют соединение, в несуществующей в природе пропорции. Например, соединение может быть помечено радиоактивным изотопом, таким как тритий (^{3}H). Атом водорода может быть заменен на дейтерий с образованием дейтерированного лекарственного средства, и связь, образованная между атомами дейтерия и углерода, оказывается прочнее связи, образованной между обычным атомом водорода и атомом углерода. По сравнению с недейтерированным лекарственным средством преимуществами дейтерированного лекарственного средства являются сниженные токсические и побочные эффекты, более высокая лекарственная стабильность, усиленное эффективное действие, пролонгированный биологический период полувыведения лекарственного средства и тому подобное. Подразумевается, что все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, независимо от того, являются ли они радиоактивными или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (т.е. ^{2}H), может обеспечивать некоторые терапевтические преимущества (например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или снижение требования по дозировке), вытекающие из более высокой метаболической стабильности, и поэтому может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах, при которых замена на дейтерий может быть частичной или полной, при этом частичная замена на дейтерий означает замену по меньшей мере одного атома водорода на по меньшей мере один атом дейтерия.

Если не указано иное, то когда какое-либо положение конкретно обозначено как дейтерий (D), следует понимать, что в этом положении относительное содержание дейтерия по меньшей мере в 1000 раз превышает содержание дейтерия в природе (которое составляет 0,015%) (т.е. с инкорпорированием по меньшей мере 10% дейтерия). Соединения из примеров содержат дейтерий, имеющий относительное содержание, превышающее содержание дейтерия в

природе по меньшей мере в 1000 раз, превышающим содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 2000 раз, превышающим содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 3000 раз, превышающим содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 4000 раз, превышающим содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 5000 раз, превышающим содержание дейтерия в природе по меньшей мере в 6000 раз или превышающим содержание дейтерия в природе в большее число раз. Настоящее изобретение дополнительно включает различные дейтерированные формы соединения формулы (I). Каждый доступный атом водорода, связанный с атомом углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия. Специалисты в данной области техники могут синтезировать дейтерированные формы соединения формулы (I) в соответствии с релевантными литературными источниками. При получении дейтерированных форм соединения формулы (I) можно использовать имеющиеся в продаже дейтерированные исходные вещества, или их можно синтезировать традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов, включая, но не ограничиваясь этим, дейтерированный боргидрид, содержащий три атома дейтерия боргидрид в тетрагидрофуране, дейтерированный алюмогидрид лития, дейтерированный иодэтан, дейтерированный иодметан и тому подобное.

“Возможно” или “возможный” означает, что событие или обстоятельство, описываемое далее, может произойти, но происходит не обязательно, и такое описание включает случаи, в которых данное событие или обстоятельство происходит либо не происходит. Например, “гетероциклильная группа, возможно замещенная алкилом”, означает, что алкил может присутствовать, но присутствует не обязательно, и такое описание включает случаи замещения гетероциклильной группы алкилом и случай, когда она не замещена алкилом.

Термин “замещенный” означает, что один или более, предпочтительно 1-5 атомов, более предпочтительно 1-3 атома водорода в группе независимо замещены соответствующим количеством заместителей. Специалисты в данной области техники могут определить (экспериментально или теоретически) без приложения чрезмерных усилий, возможно или невозможно такое замещение. Например, структура, в которой группа амино или гидрокси со свободным атомом водорода связана с атомом углерода, имеющим ненасыщенную связь (например, как в олефинах), может оказаться нестабильной.

Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси, содержащей одно или несколько соединений, описанных в данной заявке, либо его(их) физиологически/фармацевтически приемлемые соль или пролекарство и другие

химические компоненты и другие компоненты, например, физиологически/фармацевтически приемлемые носители и вспомогательные вещества. Подразумевается, что форма фармацевтической композиции способствует введению в организм, чтобы облегчить всасывание активного ингредиента с целью проявления биологической активности.

Термин “фармацевтически приемлемая соль” относится к солям соединения по настоящему изобретению, которые являются безопасными и эффективными для применения в организме млекопитающего и обладают необходимыми биологическими активностями. Соли могут быть получены по отдельности в ходе стадии окончательного разделения и очистки соединения или путем приведения во взаимодействие соответствующей группы с соответствующими основанием или кислотой. Основания, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические основания, такие как гидроксид натрия и гидроксид калия, и органические основания, такие как аммиак. Кислоты, обычно используемые для образования фармацевтически приемлемых солей, включают неорганические кислоты и органические кислоты.

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

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

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

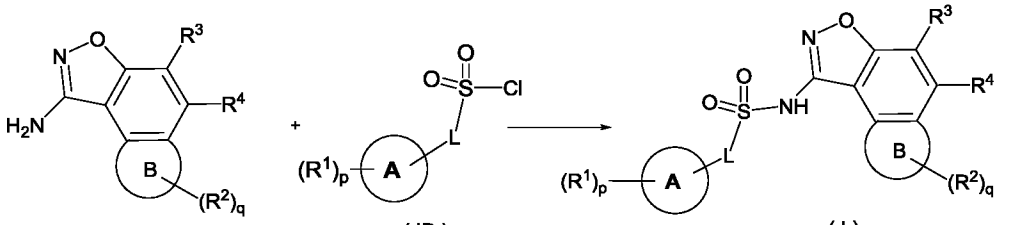
Если термин “примерно” применяют к таким параметрам, как pH, концентрация и температура, то это означает, что данный параметр может варьировать на ±10% и иногда, более предпочтительно, в пределах ±5%. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что когда параметры не являются критичными, то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

Способы синтеза соединений по настоящему изобретению

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

Схема 1

Способ получения соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:



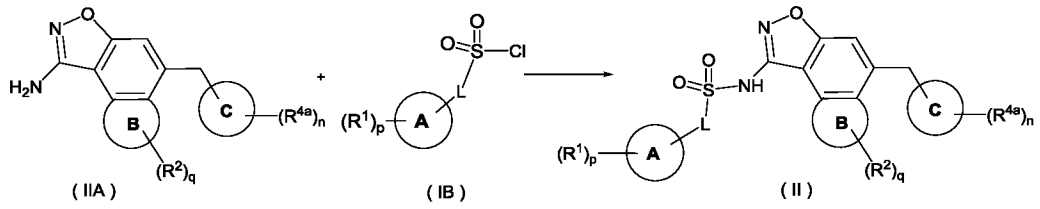
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения, представленного общей формулой (IA), или его соли с участием соединения, представленного общей формулой (IB), или его соли в присутствии основания, возможно при облучении микроволнами, с получением соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

L, кольцо A, кольцо B, радикалы от R^1 до R^4, p и q являются такими, как определено в общей формуле (I).

Схема 2

Способ получения соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:



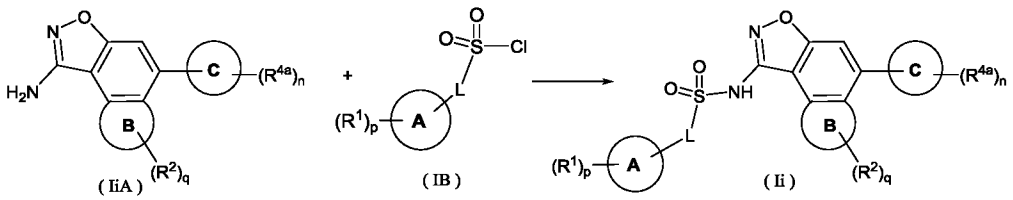
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения, представленного общей формулой (IIA), или его соли с участием соединения, представленного общей формулой (IB), или его соли в присутствии основания, возможно при облучении микроволнами, с получением соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, кольцо C, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (II).

Схема 2-1

Способ получения соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:



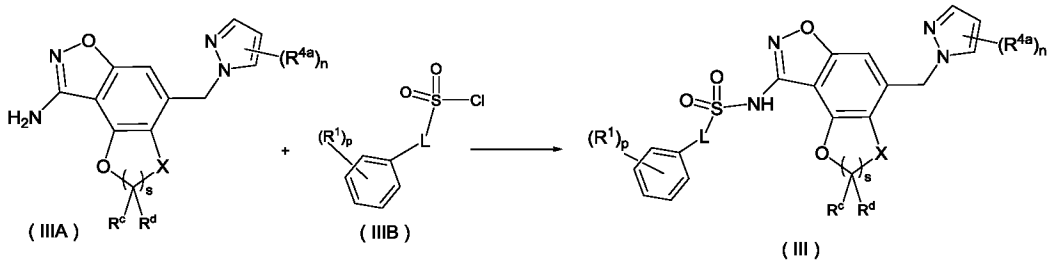
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения, представленного общей формулой (IiA), или его соли с участием соединения, представленного общей формулой (IB), или его соли в присутствии основания, возможно при облучении микроволнами, с получением соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, кольцо C, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (Ii).

Схема 3

Способ получения соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:



проведение реакции нуклеофильного замещения соединения, представленного общей формулой (IIIA), или его соли с участием соединения, представленного

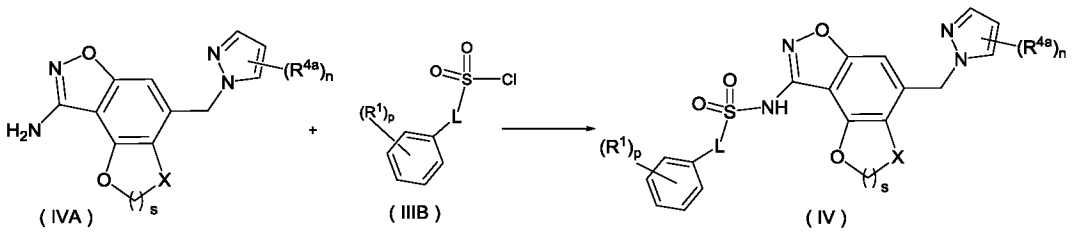
общей формулой (IIIB), или его соли в присутствии основания, возможно при облучении микроволнами, с получением соединения, представленного общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

L, X, R^1, R^{4a}, R^c, R^d, p, n и s являются такими, как определено в общей формуле (III).

Схема 4

Способ получения соединения, представленного общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:



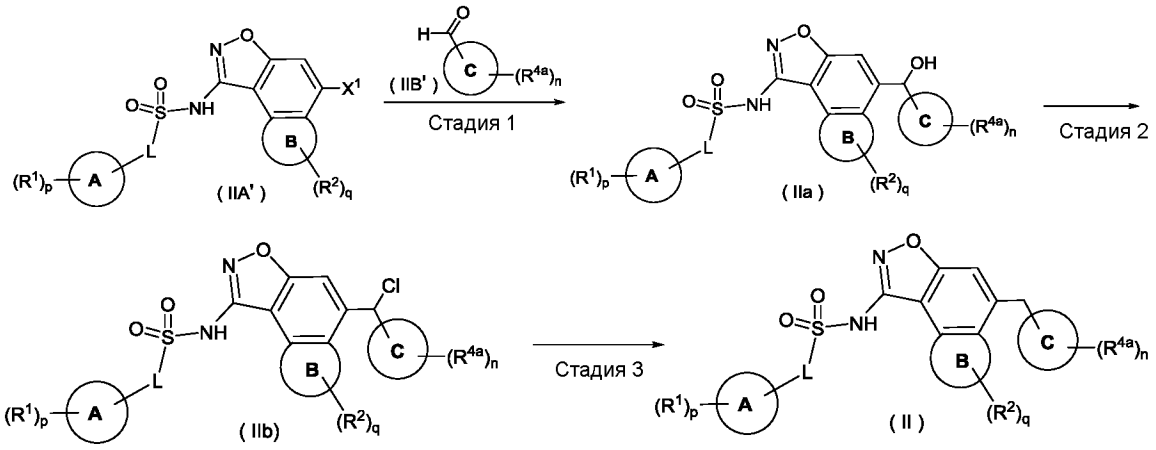
проведение реакции нуклеофильного замещения соединения, представленного общей формулой (IVA), или его соли с участием соединения, представленного общей формулой (IIIB), или его соли в присутствии основания, возможно при облучении микроволнами, с получением соединения, представленного общей формулой (IV), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

X, L, R^1, R^{4a}, p, n и s являются такими, как определено в общей формуле (IV).

Схема 5

Способ получения соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенные ниже стадии:



стадию 1: проведение реакции нуклеофильного присоединения с участием

соединения, представленного общей формулой (IIA'), или его соли и соединения, представленного общей формулой (IIB'), или его соли в присутствии основания (например, *н*-бутиллития) с получением соединения, представленного общей формулой (IIa), или его фармацевтически приемлемой соли;

стадию 2: проведение реакции хлорирования соединения, представленного общей формулой (IIa), или его соли (например, в присутствии PCl_3 или $SOCl_2$) с получением соединения, представленного общей формулой (IIb), или его фармацевтически приемлемой соли; и

стадию 3: проведение реакции восстановления соединения, представленного общей формулой (IIb), или его фармацевтически приемлемой соли в присутствии металла (например, цинковой пыли или порошка железа) с получением соединения, представленного общей формулой (II), или его фармацевтически приемлемой соли;

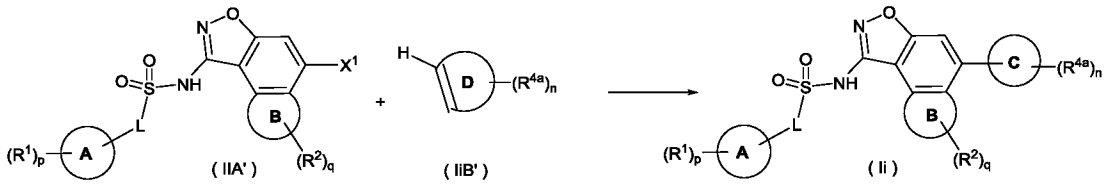
где:

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, кольцо B, кольцо C, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (II).

Схема 6

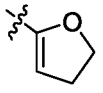
Способ получения соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению, включающий приведенную ниже стадию:

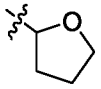


проведение реакции сочетания соединения, представленного общей формулой (IIA'), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IiB'), или его солью в присутствии основания и металлического катализатора и возможно лиганда, с получением соединения, представленного общей формулой (Ii), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо D представляет собой 3-8-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере одну двойную связь в составе кольца, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил, содержащий по меньшей мере одну двойную связь в

составе кольца, и более предпочтительно  ;

кольцо C представляет собой 3-8-членный гетероциклил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероциклил и более предпочтительно  ;

X^1 представляет собой галоген, предпочтительно бром;

кольцо A, кольцо B, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в общей формуле (Ii).

В реакциях, приведенных на схемах 1-6, основания включают органические основания и неорганические основания; органические основания включают, но не ограничиваются этим, триэтиламин, пиридин, 3,5-диметилпиридин, N,N-диизопропилэтиламин, *н*-бутиллитий, диизопропиламид лития, бис(триметилсилил)амид лития, ацетат натрия, ацетат калия, *трет*-бутилат натрия, *трет*-бутилат калия или 1,8-диазабициклоундец-7-ен; неорганические основания включают, но не ограничиваются этим, гидрид натрия, фосфат калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидроксид лития и гидроксид калия; основания, указанные на схемах 1-4, предпочтительно выбраны из группы, состоящей из пиридина, бис(триметилсилил)амида лития и 3,5-диметилпиридина; основание, указанное на схеме 5, предпочтительно представляет собой *н*-бутиллитий; основание, указанное на схеме 6, предпочтительно представляет собой карбонат калия.

Указанный на схеме 6 металлический катализатор включает, но не ограничивается этим, ацетат палладия, тетракис(трифенилфосфин)палладий, трис(дибензилиденацетон)дипалладий, [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-палладия(II) дихлорид, бис(ацетонитрил)палладия(II) хлорид и палладий/на угле, и предпочтительно представляет собой ацетат палладия.

Указанный на схеме 6 лиганд включает, но не ограничивается этим, трифенилфосфин, три(*о*-толил)фосфин и 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (BINAP), и предпочтительно представляет собой трифенилфосфин.

Реакции, приведенные на схемах 1-4, возможно проводят в присутствии катализаторов; при этом катализаторы включают, но не ограничиваются этим, 4-диметиламинопиридин и диметилсульфоксид (DMSO).

Если реакции, приведенные на схемах 1-6, проводят при облучении микроволнами, то температура реакции составляет 100-150°C, предпочтительно 120°C.

Если реакции, приведенные на схемах 1-6, проводят при облучении микроволнами, то продолжительность реакции составляет 0,5-6 ч, предпочтительно 2-3 ч и более предпочтительно 3 ч.

Реакции, приведенные на схемах 1-6, предпочтительно проводят в растворителях; при этом растворители включают, но не ограничиваются этим, диметиловый простой эфир этиленгликоля, уксусную кислоту, метанол, этанол, ацетонитрил, *н*-бутанол, толуол, тетрагидрофуран, дихлорметан, петролейный эфир, этилацетат, *н*-гексан, диметилсульфоксид, 1,4-диоксан, воду, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, 1,2-дибромэтан, пиридин и их смеси.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

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

Примеры

Структуры соединений устанавливали с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и/или масс-спектрометрии (MS). Сдвиги сигналов ЯМР (δ) приведены в 10^{-6} (млн$^{-1}$). ЯМР-анализы проводили на приборе для ядерного магнитного резонанса AVANCE NEO 500M от Bruker с использованием при проведении анализа дейтерированного диметилсульфоксида-D6 (DMSO-d_6), хлороформа-D ($CDCl_3$) и метанола-D4 (CD_3OD) в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) в качестве внутреннего стандарта.

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

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

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

Очистку с применением препаративной высокоэффективной жидкостной

хроматографии осуществляли, используя хроматограф для препаративной хроматографии Waters 2767, Waters 2767-SQ Detecor2, Shimadzu LC-20AP и Gilson GX-281.

Очистку с применением препаративной хиральной хроматографии осуществляли на хроматографе для препаративной хроматографии LC-20AP от Shimadzu.

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

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

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

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

Известные исходные вещества для осуществления настоящего изобретения могут быть синтезированы с использованием известных в данной области техники методов или в соответствии с методами, известными в данной области техники, либо могут быть приобретены у ABCR GmbH & Co. KG; Acros Organics; химической компании Aldrich, Accela ChemBio (Shanghai) Inc.; Darui Chemicals; Shanghai Titan Scientific; Aladdin; Energy Chemical, China National Pharmaceutical Group Corporation; Adamas Reagent Co., Ltd.; Sigma-Aldrich (Shanghai) Trading Co., Ltd.; Bide Pharmatech Ltd.; Shanghai Haohong Biomedical Technology Co., Ltd.; Thermo Fisher Scientific (China) Co., Ltd.; и тому подобное.

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

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

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

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

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

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

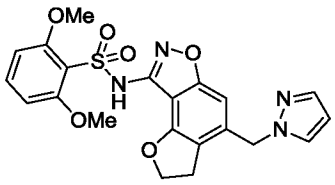
Растворы в разделе Примеры означают водные растворы, если не указано иное.

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

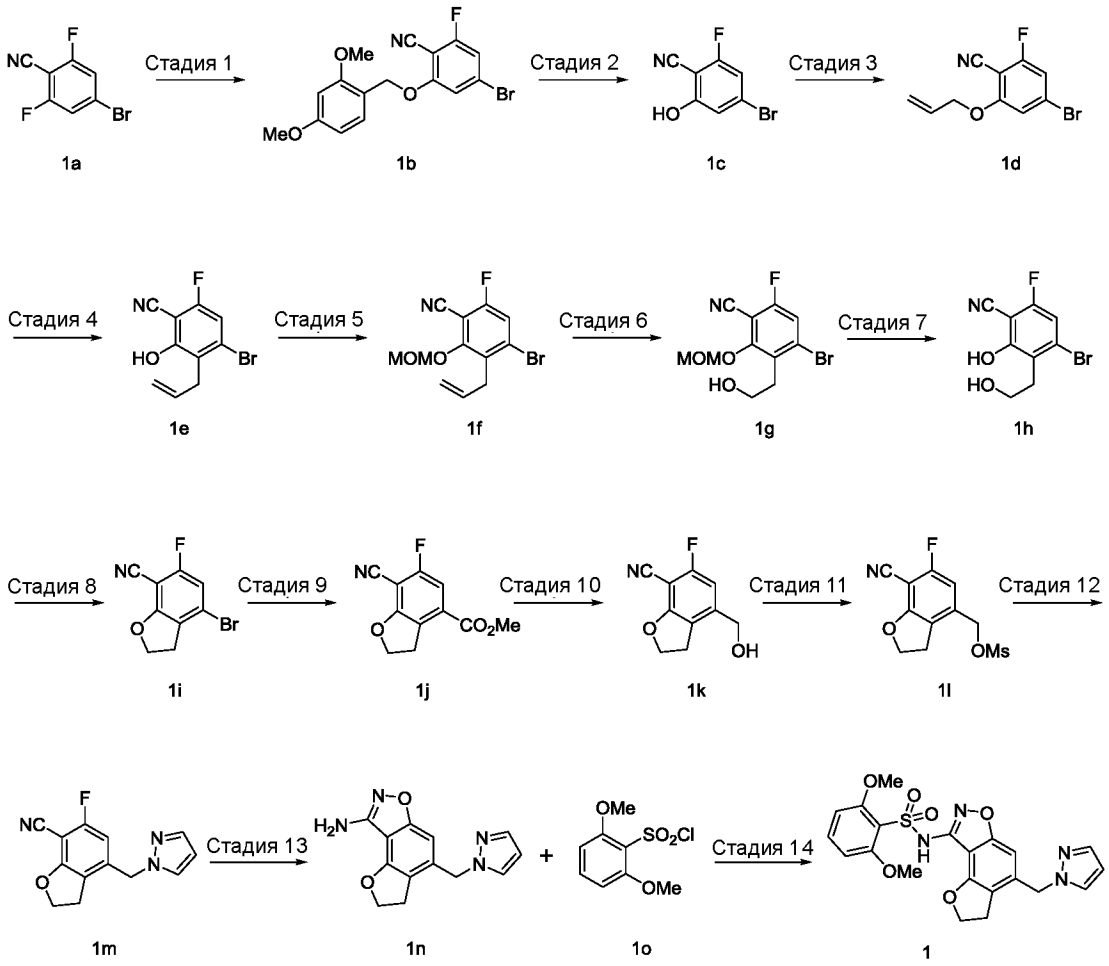
Мониторинг протекания реакций, приведенных в разделе Примеры, проводили по тонкослойной хроматографии (TLC). Растворители, использованные для проведения реакций, системы элюентов, использованные для очистки колоночной хроматографией, и система растворителей, используемая в качестве подвижной фазы в анализах с применением тонкослойной хроматографии, включают: систему A: *н*-гексан/этилацетат и систему B: дихлорметан/метанол. Соотношение объемов растворителей корректировали в соответствии с полярностью соединения или путем добавления небольшого количества основных или кислотных реагентов, таких как триэтиламин и уксусная кислота.

Пример 1

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **1**



1



Стадия 1

4-Бром-2-((2,4-диметоксибензил)окси)-6-фторбензонитрил **1b**

4-Бром-2,6-дифторбензонитрил **1a** (22 г; 101 ммоль) и 2,4-диметоксибензиловый спирт (18,5 г; 110 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (200 мл) и добавляли карбонат цезия (49 г; 150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат разбавляли этилацетатом (500 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 5). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **1b** (36,9 г; выход: 100%). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2

4-Бром-2-фтор-6-гидроксибензонитрил **1c**

Соединение **1b** (36,9 г; 100,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл) и раствор охлаждали до 0°C. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (39 г;

342 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1c** (9,7 г; выход: 44,5%).

Стадия 3

2-(Аллилокси)-4-бром-6-фторбензонитрил **1d**

Соединение **1c** (10,7 г; 49,5 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (120 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли карбонат цезия (24 г; 73,7 ммоль) и аллилбромид (11,2 г; 92,6 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении. Фильтрат разбавляли этилацетатом (400 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 3). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1d** (11,7 г; выход: 92%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.02 (dt, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.57-5.47 (m, 1H), 5.41 (dt, 1H), 4.75-4.64 (m, 2H).

Стадия 4

3-Аллил-4-бром-6-фтор-2-гидроксибензонитрил **1e**

Соединение **1d** (3,35 г; 13,1 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорбензоле (80 мл), реакционную смесь три раза продували азотом и перемешивали при 180°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (нанесение в растворенном состоянии) с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1e** (2,77 г; выход: 82,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.07 (dd, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.90 (dddd, 1H), 5.24-5.10 (m, 2H), 3.68-3.55 (m, 2H).

Стадия 5

3-Аллил-4-бром-6-фтор-2-(метоксиметокси)бензонитрил **1f**

Соединение **1e** (1 г; 3,91 ммоль) растворяли в ацетонитриле (15 мл) и добавляли карбонат калия (1,07 г; 7,74 ммоль) и бром(бромметокси)метан (MOMBr; 634 мг; 5,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл ×

3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1f** (1,11 г; выход: 94,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, 1H), 5.89 (ddt, 1H), 5.26 (d, 2H), 5.08-4.98 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.58 (s, 2H).

Стадия 6

4-Бром-6-фтор-3-(2-гидроксиэтил)-2-(метоксиметокси)бензонитрил **1g**

Соединение **1f** (1,1 г; 3,66 ммоль) растворяли в 50 мл смеси растворителей метанола и тетрагидрофурана (об.:об., 1:1) и реакционную смесь охлаждали до -78°C. Смесь барботировали осушенным озоном в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили трифенилфосфином (1,05 г; 4,0 ммоль), медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли боргидрид натрия (560 мг; 14,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (10 мл × 2). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1g** (800 мг; выход: 71,8%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.28 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.82 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.10 (t, 2H), 2.39 (s, 1H).

Стадия 7

4-Бром-6-фтор-2-гидрокси-3-(2-гидроксиэтил)бензонитрил **1h**

Соединение **1g** (800 мг; 2,63 ммоль) растворяли в метаноле (25 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли раствор хлористого водорода в диоксане (4 M; 24 ммоль; 6 мл), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1h** (680 мг; выход: 99%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.07-6.95 (m, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.14 (t, 2H).

Стадия 8

4-Бром-6-фтор-2,3-дигидробензофуран-7-карбонитрил **1i**

Соединение **1h** (680 мг; 2,61 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли трифенилфосфин (2,05 г; 7,81 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (1,58 г; 7,81 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1i** (570 мг; выход: 90%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.84 (dd, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.24 (tt, 2H).

Стадия 9

Метил-7-циано-6-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-карбоксилат **1j**

Соединение **1i** (615 мг; 2,54 ммоль) растворяли в 20 мл смеси растворителей метанола и *N,N*-диметилформамида (об.:об., 1:3) и последовательно добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (185 мг; 252 мкмоль) и триэтиламин (771 мг; 7,62 ммоль). Реакционную смесь 3 раза продували окисью углерода и перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере окиси углерода. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1j** (289 мг; выход: 51,4%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, 1H), 4.84 (td, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (td, 2H).

Стадия 10

6-Фтор-4-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбонитрил **1k**

Соединение **1j** (436 мг; 1,97 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (10 мл), реакционную смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид лития (2 M раствор; 5 ммоль; 2,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида

натрия (20 мл × 2). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1k** (350 мг; выход: 91,9%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.76 (dd, 1H), 4.81 (td, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.20 (t, 2H).

Стадия 11

(7-Циано-6-фтор-2,3-дигидробензофуран-4-ил)метилметансульфонат **1l**

Соединение **1k** (350 мг; 1,81 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (2,2 г; 21,74 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,24 г; 10,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **1l** (491 мг; выход: 99%). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 12

4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-6-фтор-2,3-дигидробензофуран-7-карбонитрил **1m**

Соединение **1l** (491 мг; 1,81 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат калия (1,25 г; 9,04 ммоль) и пиразол (369 мг; 5,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, полученный фильтрат разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1m** (361 мг; выход: 82%).

MS m/z (ESI (электрораспылительная ионизация)): 244,0 [M+1].

Стадия 13

4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **1n**

Соединение **1m** (361 мг; 1,48 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (334 мг; 4,45 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и добавляли карбонат

калия (1,0 г; 7,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **1n** (189 мг; выход: 49,7%).

MS m/z (ESI): 257,0 [M+1].

Стадия 14

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **1**

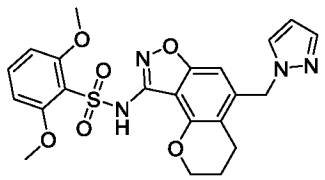
Соединение **1n** (189 мг; 737 мкмоль) и 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид **1o** (265 мг; 1,12 ммоль; полученный способом, приведенным на “схеме 15 на странице 70 описания патентной заявки WO2020254946A1”) растворяли в пиридине (8 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Xtimate C18 от Welch, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (с 0,1% муравьиной кислоты): B - ацетонитрил = 30%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **1** (44 мг; выход: 13%).

MS m/z (ESI): 457,0 [M+1].

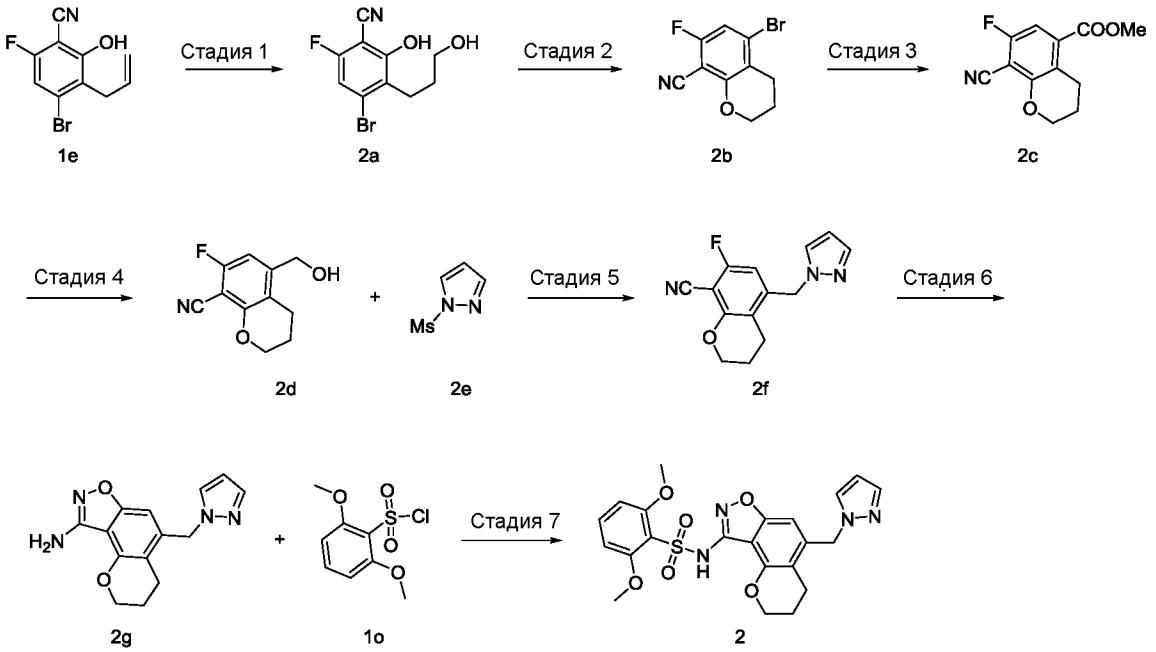
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.71 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (td, 1H), 6.74 (dd, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.36 (q, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.80 (td, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.10 (t, 2H).

Пример 2

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **2**



2



Стадия 1

4-Бром-6-фтор-2-гидрокси-3-(3-гидроксипропил)бензонитрил **2a**

Соединение **1e** (4,8 г; 18,7 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (100 мл) и по каплям добавляли раствор борана в тетрагидрофуране (1,0 М; 22 мл; 22 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 2 ч. Последовательно добавляли в условиях ледяной бани 3 М водный раствор гидроксида натрия (13 мл; 39 ммоль) и 30%-ную перекись водорода (3,0 мл). По окончании добавления смесь перемешивали в течение 10 мин. Значение pH реакционной смеси подводили до 2, используя 2 М раствор соляной кислоты, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл × 2). Органическую фазу собирали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **2a** (3,5 г; выход: 68,1%).

MS m/z (ESI): 275,8 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, 1H), 3.71 (t, 2H), 3.00-2.98 (m, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H).

Стадия 2

5-Бром-7-фторхроман-8-карбонитрил **2b**

Соединение **2a** (3,8 г; 13,9 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (80 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Добавляли

трифенилфосфин (4,4 г; 16,8 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилат (3,4 г; 16,8 ммоль), реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **2b** (3,0 г; выход: 84,5%).

MS m/z (ESI): 257,8 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.03 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H).

Стадия 3

Метил-8-циано-7-фторхроман-5-карбоксилат **2c**

Соединение **2b** (2,6 г; 10,2 ммоль) растворяли в 40 мл смеси растворителей метанола и *N,N*-диметилформамида (об.:об., 1:3) и последовательно добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия дихлорид (800 мг; 1,09 ммоль) и триэтиламин (3,0 г; 2,93 ммоль). Смесь 3 раза продували окисью углерода и перемешивали при 90°C под давлением 10 бар (10^6 Па) в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 3). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **2c** (2,1 г; выход: 87,9%).

MS m/z (ESI): 235,9 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 1H), 4.38-4.36 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.10-3.07 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H).

Стадия 4

7-Фтор-5-(гидроксиметил)хроман-8-карбонитрил **2d**

Соединение **2c** (2,1 г; 8,93 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (40 мл), реакционную смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид лития (2 M раствор; 18 ммоль; 9,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл), разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (50 мл × 2). Полученную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **2d** (1,84 г; выход: 99,5%).

MS m/z (ESI): 207,9 [M+1].

Стадия 5

5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-7-фторхроман-8-карбонитрил **2f**

Соединение **2d** (1,8 г; 8,69 ммоль) и 1-(метилсульфонил)-1*H*-пиразол **2e** (1,5 г; 10,3 ммоль; полученный способом получения “промежуточного соединения 13, приведенным на схеме 8 на странице 63 описания патентной заявки WO2020254946A1”) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и добавляли карбонат цезия (4,2 г; 12,9 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **2f** (1,9 г; выход: 85,0%).

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

Стадия 6

5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-амин **2g**

Соединение **2f** (1,9 г; 7,39 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (1,7 г; 22,2 ммоль; Adamas) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и добавляли воду (4,0 мл) и карбонат калия (6,2 г; 44,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (100 мл). Смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и сушили, получая указанный в заголовке продукт **2g** (1,65 г; выход: 82,7%).

MS m/z (ESI): 271,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.39 (s, 2H), 4.25-4.23 (m, 2H), 2.68 (t, 2H), 2.03-1.98 (m, 2H).

Стадия 7

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **2**

Соединение **2g** (200 мг; 0,740 ммоль) и соединение **1o** (300 мг; 1,27 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной

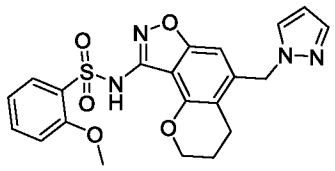
хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **2** (40 мг; выход: 11,5%).

MS m/z (ESI): 470,8 [M+1].

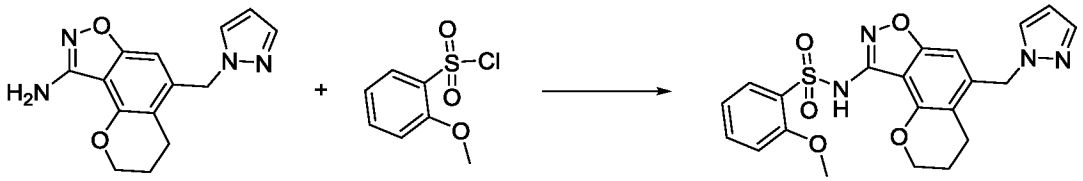
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.25 (t, 2H), 3.78 (s, 6H), 2.70 (t, 2H), 2.04-1.99 (m, 2H).

Пример 3

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **3**



3



2g **3a** **3**

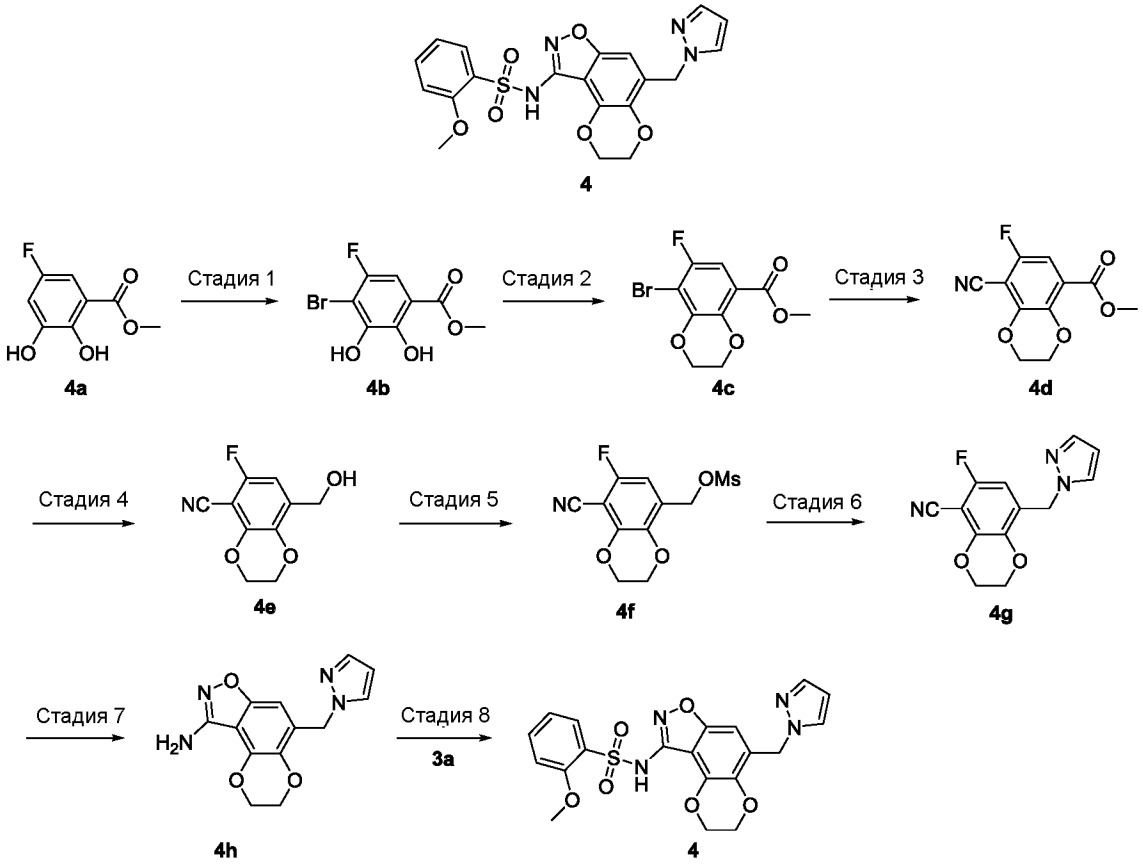
Соединение **2g** (300 мг; 1,11 ммоль) и 2-метоксибензолсульфонилхлорид **3a** (460 мг; 2,22 ммоль) растворяли в пиридине (6,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **3** (100 мг; выход: 20,5%).

MS m/z (ESI): 440,8 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.19 (t, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.01-1.96 (m, 2H).

Пример **4**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **4**



Стадия 1

Метил-4-бром-5-фтор-2,3-дигидроксибензоат **4b**

Соединение метил-5-фтор-2,3-дигидроксибензоат **4a** (2,26 г; 12,1 ммоль; полученное способом, описанным в “J. Med. Chem., 2010, 53, 7035-7047”) растворяли в дихлорметане (60 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (2,6 г; 14,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4b** (1,8 г; выход: 55,9%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 10.84 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.97 (s, 3H).

Стадия 2

Метил-8-бром-7-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбоксилат **4c**

Соединение **4b** (1,0 г; 3,77 ммоль) и 1,2-дибромэтан (1,1 г; 5,85 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и добавляли карбонат цезия (2,46 г; 7,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4c** (873 мг; выход: 79,5%).

MS m/z (ESI): 292,9 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.26 (d, 1H), 4.45-4.43 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 2H), 3.91 (s, 3H).

Стадия 3

Метил-8-циано-7-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбоксилат **4d**

Соединение **4c** (708 мг; 2,43 ммоль), цианид цинка (714 мг; 6,08 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)(2-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (306 мг; 0,365 ммоль; Bide) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4d** (503 мг; выход: 87,2%).

MS m/z (ESI): 238,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, 1H), 4.51-4.48 (m, 2H), 4.42-4.40 (m, 2H), 3.94 (s, 3H).

Стадия 4

6-Фтор-8-(гидроксиметил)-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбонитрил **4e**

Соединение **4d** (500 мг; 2,1 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (15 мл), реакционную смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид лития (2 M раствор; 4 ммоль; 2,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (1 мл), разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4e** (323 мг; выход: 73,2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 6.87 (dd, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.46-4.42 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 2H).

Стадия 5

(8-Циано-7-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-ил)метилметансульфонат **4f**

Соединение **4e** (323 мг; 1,54 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и раствор охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (780 мг; 7,71 ммоль) и метансульфонилхлорид (355 мг; 3,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл), разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **4f** (200 мг; выход: 45,1%). Продукт непосредственно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 6

8-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-6-фтор-2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-5-карбонитрил **4g**

Соединение **4f** (200 мг; 0,69 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (7 мл) и добавляли карбонат калия (240 мг; 1,73 ммоль) и пиразол (120 мг; 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали, полученный фильтрат разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4g** (155 мг; выход: 85,8%).

MS m/z (ESI): 260,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.47-4.42 (m, 2H), 4.38-4.35 (m, 2H).

Стадия 7

5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-9-амин **4h**

Соединение **4g** (155 мг; 0,6 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (135 мг; 1,8 ммоль) растворяли в 4 мл смеси растворителей *N,N*-диметилформамида и воды (об.:об., 7:1) и добавляли карбонат калия (495 мг; 3,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **4h** (110 мг; выход: 67,5%).

MS m/z (ESI): 273,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.61-7.55 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.39 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.42 (dd, 2H), 4.37 (dd, 2H).

Стадия 8

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидро-[1,4]диоксино[2',3':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **4**

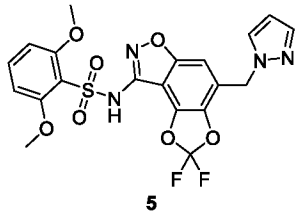
Соединение **4h** (40 мг; 0,147 ммоль) и соединение **3a** (152 мг; 0,735 ммоль) растворяли в пиридине (3,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 15%-35% (20 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **4** (25 мг; выход: 38,4%).

MS m/z (ESI): 443,0 [M+1].

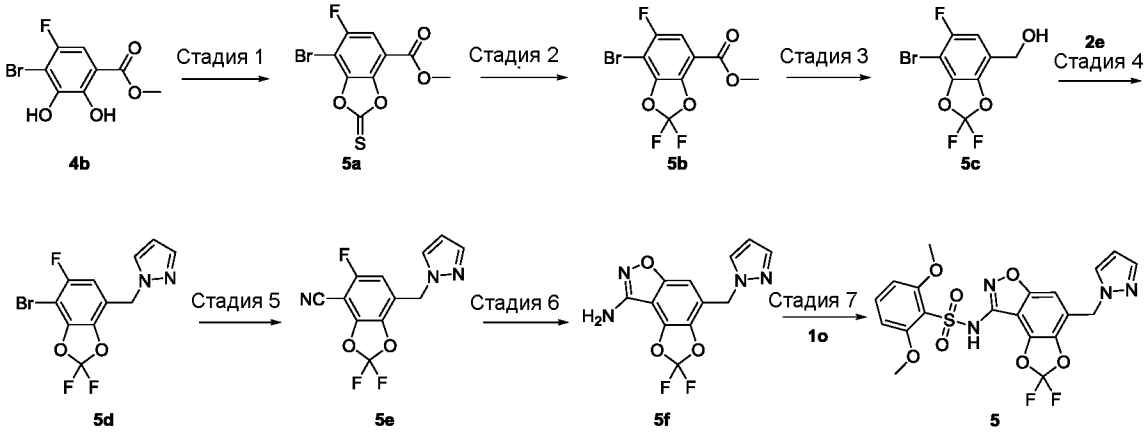
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.30 (t, 1H), 5.37 (s, 2H), 4.33 (q, 4H), 3.80 (s, 3H).

Пример **5**

N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **5**



5



Стадия 1

Метил-7-бром-6-фтор-2-тиоксобензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбоксилат **5a**

Соединение **4b** (16,7 г; 63 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (200 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Порциями добавляли *N*,*N*'-тиокарбонилдиимидазол (18 г; 101 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5a** (9,1 г; выход: 47,0%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.71 (d, 1H), 4.05 (s, 3H).

Стадия 2

Метил-7-бром-2,2,6-трифторбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбоксилат **5b**

Соединение **5a** (9,1 г; 29,6 ммоль) растворяли в дихлорметане (160 мл) при -40°C и добавляли раствор фтористого водорода в пиридине (42,3 г; 427 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при -40°C в течение 5 мин. Затем порциями добавляли *N*-иодсукцинимид (20 г; 88,9 ммоль) и реакционную смесь оставляли взаимодействовать при -40°C в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бисульфита натрия (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл × 2). Органические

фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5b** (4,8 г; выход: 51,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.49 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).

Стадия 3

(7-Бром-2,2,6-трифторбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метанол **5c**

Соединение **5b** (4,8 г; 15,3 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (150 мл), реакционную смесь 3 раза продували азотом и охлаждали до 0°C. Добавляли боргидрид лития (2 M раствор; 27,6 ммоль; 13,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (5 мл), разбавляли этилацетатом (60 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (30 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5c** (3,2 г; выход: 73,2%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.04 (d, 1H), 4.76 (d, 2H).

Стадия 4

1-((7-бром-2,2,6-трифторбензо[*d*][1,3]диоксол-4-ил)метил)-1*H*-пиразол **5d**

Соединение **5c** (3,2 г; 11,2 ммоль) и соединение **2e** (1,8 г; 12,3 ммоль) растворяли в ацетонитрил (55 мл) и добавляли карбонат цезия (5,5 г; 16,9 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5d** (2.61 г; выход: 69,3%).

MS m/z (ESI): 336,9 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.35 (t, 1H), 5.33 (s, 2H).

Стадия 5

7-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,2,5-трифторбензо[*d*][1,3]диоксол-4-карбонитрил **5e**

Соединение **5d** (1,6 г; 4,77 ммоль) и цианид меди (3,2 г; 11,2 ммоль) растворяли в *N*-метилпирролидиноне (50 мл) и реакционную смесь оставляли взаимодействовать при 200°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (60 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида натрия (60 мл × 2). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5e** (465 мг; выход: 34,6%).

MS m/z (ESI): 282,0 [M+1].

Стадия 6

4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-8-амин **5f**

Соединение **5e** (1 г; 3,55 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (800 мг; 10,66 ммоль) растворяли в 20 мл смеси растворителей *N,N*-диметилформамида и воды (об.:об. = 7:1) и добавляли карбонат калия (2,95 г; 21,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **5f** (60 мг; выход: 5,7%).

MS m/z (ESI): 295,0 [M+1].

Стадия 7

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,2-дифтор-[1,3]диоксоло[4',5':5,6]бензо[1,2-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **5**

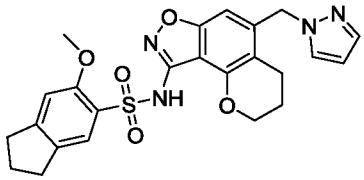
Соединение **5f** (60 мг; 0,20 ммоль) и соединение **1o** (144 мг; 0,61 ммоль) растворяли в ацетонитриле (5 мл) и добавляли диметилсульфоксид (1 мг; 0,01 ммоль) и 3,5-диметилпиридин (87 мг; 0,81 ммоль). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при 35°C в течение 2 суток. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: C18 от Welch, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 25%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **5** (55 мг; выход: 54,5%).

MS m/z (ESI): 495,0 [M+1].

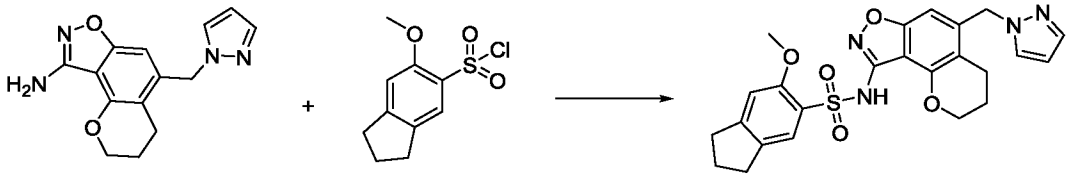
^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.65-7.41 (m, 2H), 7.29 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.65 (t, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.99-3.89 (s, 6H).

Пример **6**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонамид **6**



6



2g **6a** **6**

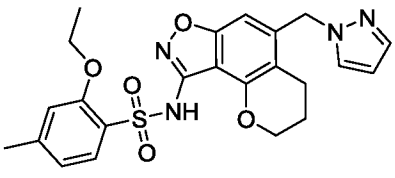
Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и 6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонилхлорид **6a** (200 мг; 0,811 ммоль; полученный способом получения “промежуточного соединения I108, приведенным на странице 114 описания патентной заявки WO2019243491A1”) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **6** (30 мг; выход: 33,7%).

MS m/z (ESI): 480,8 [M+1].

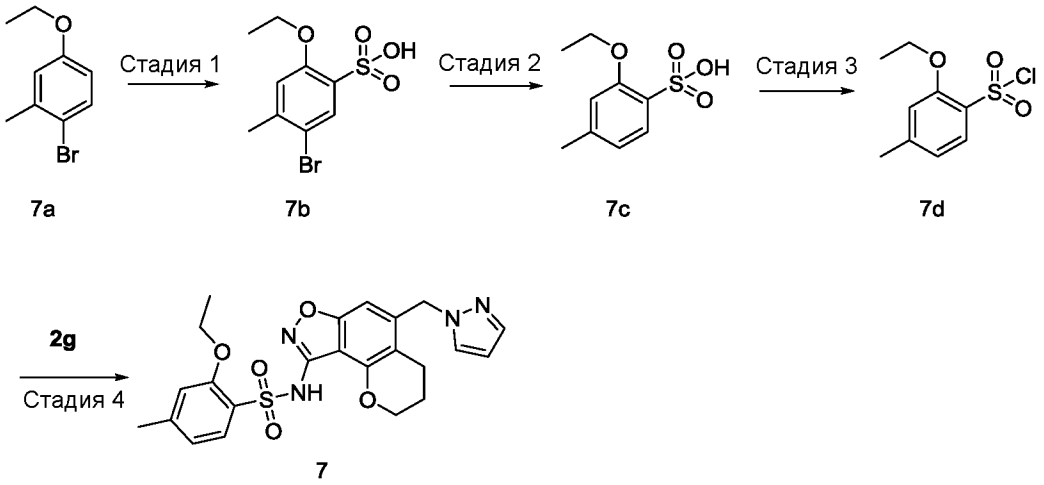
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.24 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.89 (t, 2H), 2.83 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.04-1.99 (m, 4H).

Пример **7**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-этокси-4-метилбензолсульфонамид **7**



7



Стадия 1

5-Бром-2-этокси-4-метилбензолсульфоновая кислота **7b**

Соединение 1-бром-4-этокси-2-метилбензол **7a** (2,0 г; 9,30 ммоль) растворяли в концентрированной серной кислоте (3,6 мл) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части воды, промывали циклогексаном (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл) и затем эфиром (20 мл), собирали и сушили под вакуумом, получая указанный в заголовке продукт **7b** (2,5 г; выход: 91,1%).

MS m/z (ESI): 295,1 [M-1].

Стадия 2

2-Этокси-4-метилбензолсульфоновая кислота **7c**

Соединение **7b** (2,5 г; 8,47 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли палладий на угле (226 мг; влаги 50%). Смесь барботировали газообразным водородом, нагревали до 70°C и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **7c** (1,8 г; выход: 98,3%).

MS m/z (ESI): 215,1 [M-1].

Стадия 3

2-Этокси-4-метилбензолсульфонилхлорид **7d**

Соединение **7c** (200 мг; 0,92 ммоль) добавляли в колбу и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (771 мг; 6,48 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на

колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **7d** (200 мг; выход: 92,1%).

Стадия 4

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-этокси-4-метилбензолсульфонамид **7**

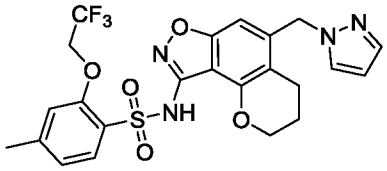
Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и соединение **7d** (100 мг; 0,426 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **7** (30 мг; выход: 34,6%).

MS m/z (ESI): 468,8 [M+1].

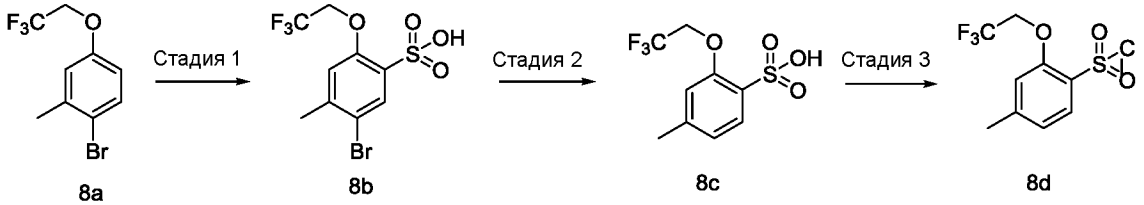
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.32 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.10 (q, 2H), 2.70 (t, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.26 (t, 3H).

Пример **8**

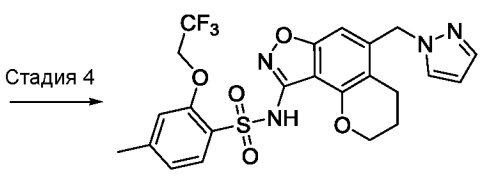
N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонамид **8**



8



8a **8b** **8c** **8d**



8

Стадия 1

5-бром-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфоновая кислота **8b**

1-Бром-2-метил-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензол **8a** (1,2 г; 4,46 ммоль; полученный способом получения “промежуточного соединения A30, приведенным на странице 71 описания патентной заявки WO2020069322A1”) растворяли в концентрированной серной кислоте (2 мл) и раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (20 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части воды, промывали циклогексаном (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (20 мл) и затем эфиром (20 мл), собирали и сушили под вакуумом, получая указанный в заголовке продукт **8b** (1,5 г; выход: 96,3%).

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

Стадия 2

4-Метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфоновая кислота **8c**

Соединение **8b** (1,7 г; 4,87 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли палладий на угле (130 мг; влаги 50%). Смесь барботировали газообразным водородом, нагревали до 70°C и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **8c** (1,3 г; выход: 98,8%).

MS m/z (ESI): 269,2 [M-1].

Стадия 3

4-Метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонилхлорид **8d**

Соединение **8c** (500 мг; 1,85 ммоль) помещали в колбу и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (1,55 г; 13,02 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **8d** (400 мг; выход: 74,9%).

MS m/z (ESI): 287,2 [M-1].

Стадия 4

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонамид **8**

Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и соединение **8d** (130 мг; 0,450 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь

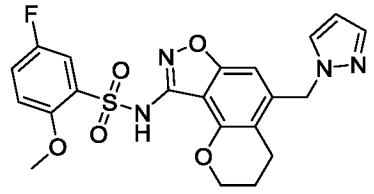
охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **8** (10 мг; выход: 10,3%).

MS m/z (ESI): 522,8 [M+1].

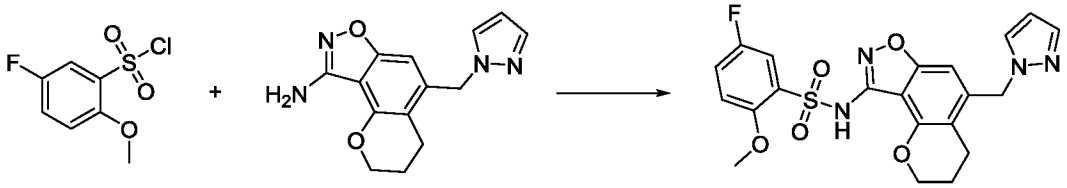
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.39 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.41 (s, 2H), 4.89 (d, 2H), 4.21 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.01-1.98 (m, 2H).

Пример **9**

N-(5-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-5-фтор-2-метоксибензолсульфонамид **9**



9



9a **2g** **9**

Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и 5-фтор-2-метоксибензолсульфонилхлорид **9a** (200 мг; 0,890 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 30%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **9** (15 мг; выход: 17,6%).

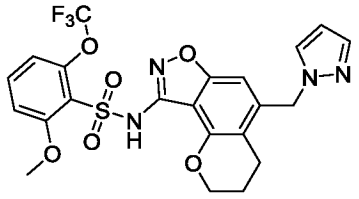
MS m/z (ESI): 458,9 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.79 (s,

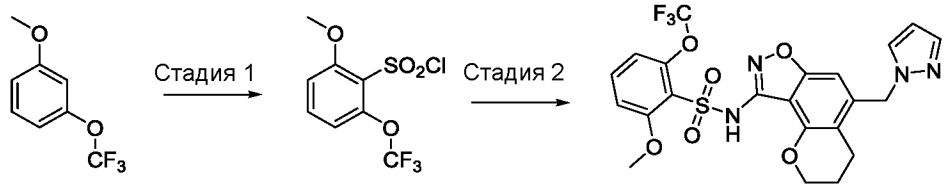
3H), 2.69 (t, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H).

Пример **10**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонамид **10**



10



10a **10b** **10**

Стадия 1

2-Метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид **10b**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл добавляли 1-метокси-3-(трифторметокси)бензол **10a** (500 мг; 2,55 ммоль), безводный тетрагидрофуран (10 мл) и тетраметилэтилендиамин (616 мг; 5,30 ммоль). Смесь охлаждали до -78°C в атмосфере азота и по каплям добавляли *н*-бутиллитий (1,3 мл; 2,5 М раствор; 3,25 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще 1 ч и добавляли сульфурилхлорид (0,3 мл; 3,71 ммоль). По окончании добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **10b** (200 мг; выход: 26,9%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.70 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (dt, 1H), 4.10 (s, 3H).

Стадия 2

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2-метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонамид **10**

Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и соединение **10b** (200 мг; 0,688 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь

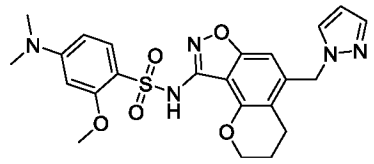
охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт 10 (3,0 мг; выход: 3,09%).

MS m/z (ESI): 524,8 [M+1].

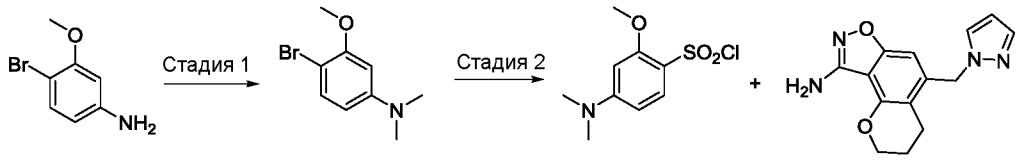
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.66 (d, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.40-6.38 (m, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.28-4.26 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.12-2.07 (m, 2H).

Пример **11**

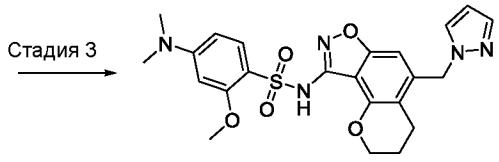
N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-(диметиламино)-2-метоксибензолсульфонамид **11**



11



11a **11b** **11c** **2g**



11

Стадия 1

4-Бром-3-метокси-*N,N*-диметиланилин **11b**

В колбу емкостью 100 мл добавляли 4-бром-3-метоксианилин **11a** (2,0 г; 9,90 ммоль), 37%-ный водный раствор формальдегида (9,0 г; 97,8 ммоль), уксусную кислоту (9,0 г; 150 ммоль) и ацетонитрил (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли цианоборгидрид натрия (800 мг; 12,7 ммоль) в условиях ледяной бани. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу концентрировали и

полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **11b** (930 мг; выход: 40,8%).

MS m/z (ESI): 230,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.33 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.24 (dd, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.97 (s, 6H).

Стадия 2

4-(Диметиламино)-2-метоксибензолсульфонилхлорид **11c**

В трехгорлую колбу емкостью 100 мл добавляли соединение **11b** (900 мг; 3,91 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (15 мл). Смесь охлаждали до -70°C в атмосфере азота и по каплям добавляли *н*-бутиллитий (2,0 мл; 2,5 M раствор; 5,0 ммоль). По окончании добавления смесь перемешивали при -70°C в течение еще 1 ч. Смесь барботировали диоксидом серы собственного приготовления в течение 10 мин и затем перемешивали в течение 30 мин. Далее добавляли *N*-хлорсукцинимид (700 мг; 5,24 ммоль). По окончании добавления смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли взаимодействовать в течение 30 мин. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **11c** (50 мг; выход: 5,11%).

MS m/z (ESI): 232,0 [M-Cl+OH+1].

Стадия 3

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-(диметиламино)-2-метоксибензолсульфонамид **11**

Соединение **2g** (40 мг; 0,148 ммоль) и соединение **11c** (50 мг; 0,200 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 10%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **11** (2,0 мг; выход: 2,79%).

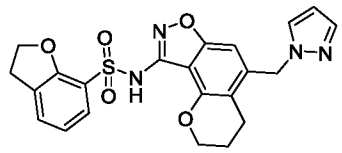
MS m/z (ESI): 483,9 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7.72 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.43-6.38 (m, 2H), 6.33 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.03 (s, 6H),

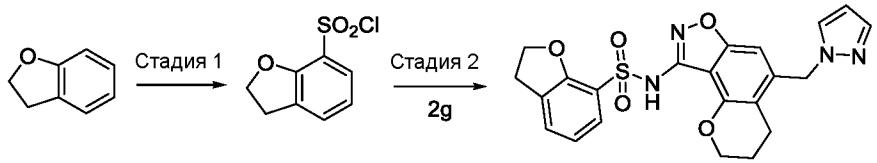
2.70 (t, 2H), 2.18-2.12 (m, 2H).

Пример **12**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид **12**



12



12a **12b** **12**

Стадия 1

2,3-Дигидробензофуран-7-сульфонилхлорид **12b**

В колбу емкостью 100 мл добавляли 2,3-дигидробензофуран **12a** (2,0 г; 16,6 ммоль), комплекс триоксида серы и *N,N*-диметилформамида (3,0 г; 19,6 ммоль) и 1,2-дихлорэтан (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли тионилхлорид (2,2 г; 18,5 ммоль). По окончании добавления смесь нагревали до 70°C и оставляли взаимодействовать в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органическую фазу концентрировали и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **12b** (3,2 г; выход: 87,9%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.89-7.86 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.78 (t, 2H), 3.35 (t, 2H).

Стадия 2

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-2,3-дигидробензофуран-7-сульфонамид **12**

Соединение **2g** (50 мг; 0,185 ммоль) и соединение **12b** (200 мг; 0,915 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной

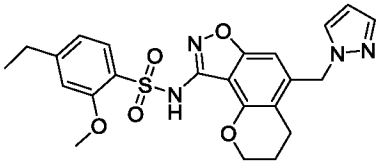
хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 30%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **12** (20,0 мг; выход: 23,9%).

MS m/z (ESI): 452,9 [M+1].

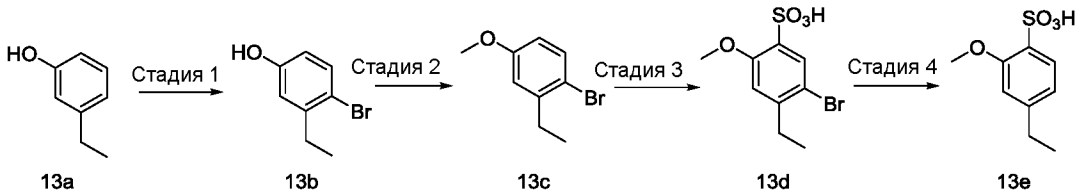
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.32 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.64 (t, 2H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.17-1.95 (m, 2H).

Пример **13**

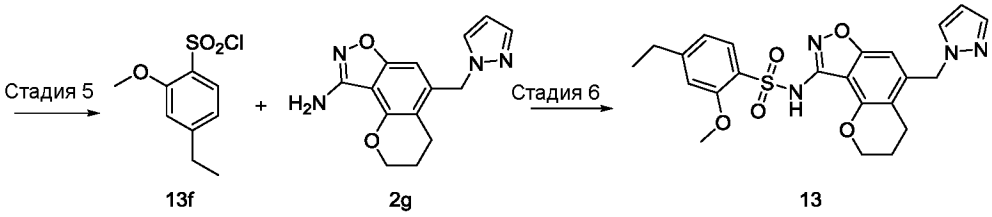
N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-этил-2-метоксибензолсульфонамид **13**



13



13a **13b** **13c** **13d** **13e**



13f **2g** **13**

Стадия 1

4-Бром-3-этилфенол **13b**

Соединение 3-этилфенол **13a** (4,0 г; 32,7 ммоль; Adamas) растворяли в дихлорметане (30 мл) и добавляли трибромид тетрабутиламмония (16,0 г; 33,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали with 1 M разбавленной соляной кислотой (50 мл), водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **13b** (6,3 г; выход: 95,7%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.58 (dd, 1H), 4.83 (s,

1H), 2.71 (q, 2H), 1.23 (t, 3H).

Стадия 2

1-Бром-2-этил-4-метоксибензол **13c**

Соединение **13b** (3,0 г; 14,9 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (40 мл) и добавляли карбонат калия (4,1 г; 29,7 ммоль) и иодметан (2,6 г; 18,3 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (100 мл) и затем насыщенным водный раствором хлорида натрия (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **13c** (2,5 г; выход: 77,9%).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.74 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

Стадия 3

5-Бром-4-этил-2-метоксибензолсульфоновая кислота **13d**

Соединение **13c** (2,5 г; 11,6 ммоль) медленно добавляли в концентрированную серную кислоту (6,0 мл) в условиях ледяной бани и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (90 мл) и значение pH реакционной смеси подводили до 3, используя 20%-ный водный раствор гидроксида натрия. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и сушили, получая указанный в заголовке продукт **13d** (1,5 г; выход: 43,7%).

MS m/z (ESI): 293,1 [M-1].

Стадия 4

4-Этил-2-метоксибензолсульфоновая кислота **13e**

Соединение **13d** (1,5 г; 5,08 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли палладий на угле (600 мг; 10%-ный; влаги 50%). Смесь барботировали газообразным водородом, реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **13e** (1,1 г; выход: 100%).

MS m/z (ESI): 215,2 [M-1].

Стадия 5

4-Этил-2-метоксибензолсульфонилхлорид **13f**

Соединение **13e** (400 мг; 1,85 ммоль) помещали в колбу и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (4,0 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при

85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **13f** (200 мг; выход: 46,1%).

MS m/z (ESI): 215,2 [M-Cl+OH-1].

Стадия 6

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-этил-2-метоксибензолсульфонамид **13**

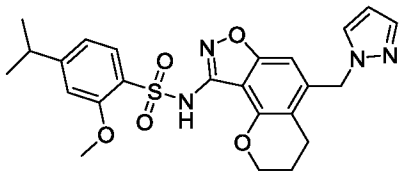
Соединение **13f** (200 мг; 0,852 ммоль) и соединение **2g** (60 мг; 0,222 ммоль) растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 15%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **13** (15,0 мг; выход: 14,4%).

MS m/z (ESI): 468,9 [M+1].

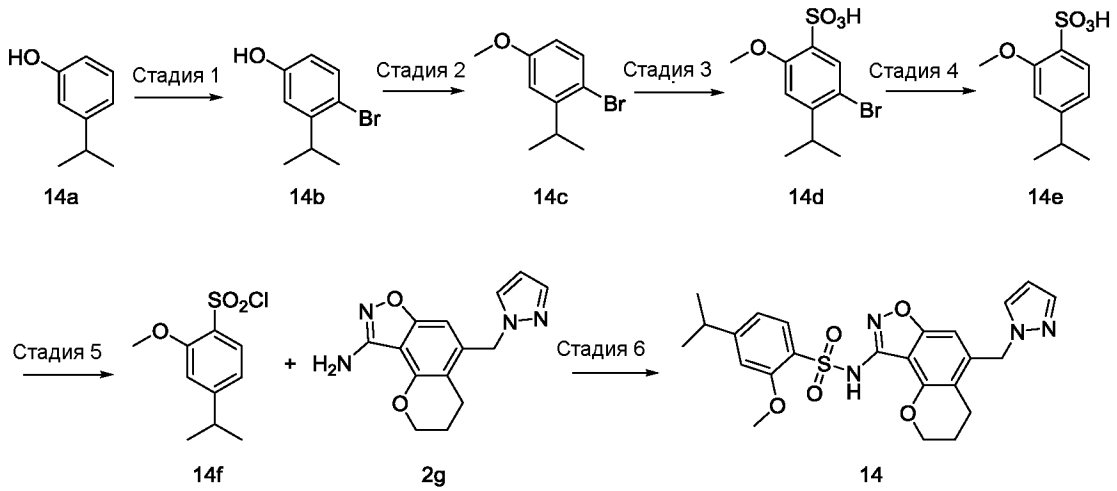
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.77 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.31 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.24-4.18 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.69 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.19 (t, 3H).

Пример **14**

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-изопропил-2-метоксибензолсульфонамид **14**



14



Стадия 1

4-Бром-3-изопропилфенол **14b**

Соединение 3-изопропилфенол **14a** (2,0 г; 14,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл) и метаноле (10 мл) и добавляли трибромид тетрабутиламмония (7,1 г; 14,7 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали разбавленной соляной кислотой (1 М; 50 мл), водой и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **14b** (2,9 г; ^{1}H ЯМР-анализ показал, что примерно 20% продукта представлено в виде изомера с атомом Br в *пара*-положении изопропильной группы; общий выход: 95,7%; который непосредственно использовали на следующей стадии).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.31 (m, 1H), 1.24 (d, 6H).

Стадия 2

1-Бром-2-изопропил-4-метоксибензол **14c**

Соединение **14b** (2,9 г; 13,5 ммоль) растворяли в *N*,*N*-диметилформамиде (30 мл) и добавляли карбонат калия (3,7 г; 26,8 ммоль) и иодметан (2,28 г; 16,1 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (100 мл) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **14c** (2,4 г; ^{1}H ЯМР-анализ показал, что примерно 10% продукта представлено в виде изомера с атомом Br в *пара*-

положении изопропильной группы; общий выход: 77,7%; который непосредственно использовали на следующей стадии).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.33 (m, 1H), 1.25 (d, 6H).

Стадия 3

5-Бром-4-изопропил-2-метоксибензолсульфоновая кислота **14d**

Соединение **14c** (2,4 г; 10,5 ммоль) медленно добавляли в концентрированную серную кислоту (6,0 мл) в условиях ледяной бани и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (90 мл) и значение pH реакционной смеси подводили до 3, используя 20%-ный водный раствор гидроксида натрия. Смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и сушили, получая указанный в заголовке продукт **14d** (2,4 г; выход: 74,1%).

MS m/z (ESI): 307,1 [M-1].

Стадия 4

4-Изопропил-2-метоксибензолсульфоновая кислота **14e**

Соединение **14d** (2,4 г; 7,76 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и добавляли палладий на угле (1,0 г; 10%; влаги 50%). Смесь барботировали Газообразным водородом, нагревали до 60°C и оставляли взаимодействовать в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **14e** (1,3 г; выход: 72,7%).

MS m/z (ESI): 229,2 [M-1].

Стадия 5

4-Изопропил-2-метоксибензолсульфонилхлорид **14f**

Соединение **14e** (360 мг; 1,56 ммоль) помещали в колбу и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (4,0 мл). Смесь оставляли взаимодействовать при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **14f** (250 мг; выход: 64,3%).

MS m/z (ESI): 229,2 [M-Cl+OH-1].

Стадия 6

N-(5-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2*H*-хромено[8,7-*d*]изоксазол-9-ил)-4-изопропил-2-метоксибензолсульфонамид **14**

Соединение **14f** (250 мг; 1,01 ммоль) и соединение **2g** (60 мг; 0,222 ммоль)

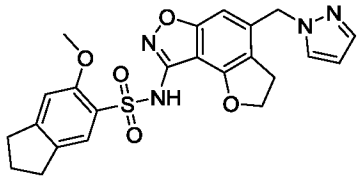
растворяли в пиридине (2,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 15%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **14** (10,0 мг; выход: 9,34%).

MS m/z (ESI): 482,9 [M+1].

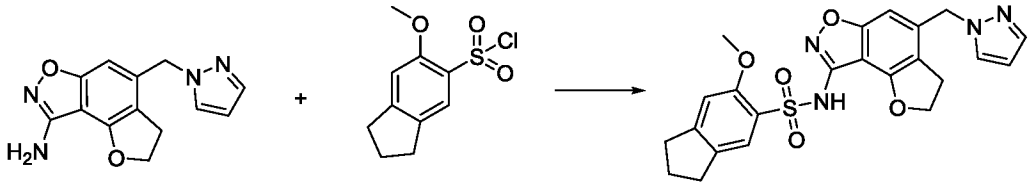
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.31 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.24-4.16 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.67 (t, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.21 (d, 6H).

Пример **15**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-6-метокси-2,3-дигидро-1*H*-инден-5-сульфонамид **15**



15



1n **6a** **15**

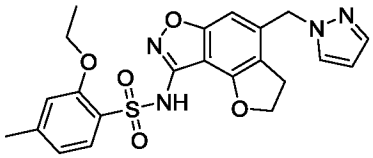
Соединение **6a** (289 мг; 1,17 ммоль) и соединение **1n** (150 мг; 0,59 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (15 мг; 0,12 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **15** (30 мг; выход: 11,0%).

MS m/z (ESI): 467,5 [M+1].

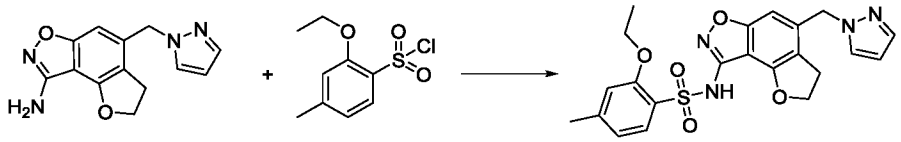
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.90 (s, 1H), 7.57-7.56 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.83-4.80 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.09-3.05 (m, 2H), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.13-2.07 (m, 2H).

Пример **16**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-этокси-4-метилбензолсульфонамид **16**



16



1n **7d** **16**

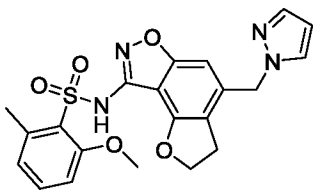
Соединение **7d** (92 мг; 0,39 ммоль) и соединение **1n** (50 мг; 0,20 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (3 мг; 0,02 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **16** (10 мг; выход: 11,3%).

MS m/z (ESI): 455,5 [M+1].

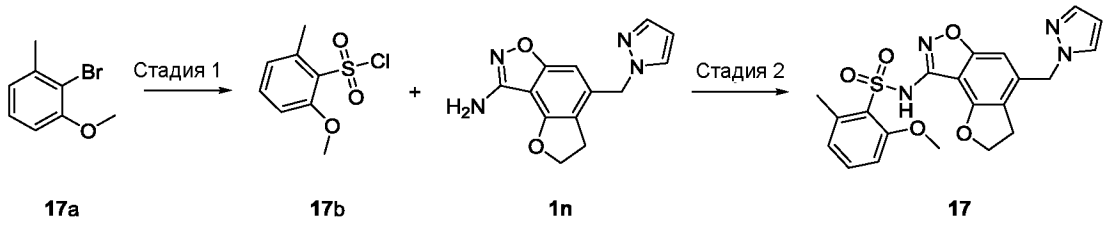
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.97-7.96 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.42-7.41 (d, 1H), 6.89-6.87 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.19-4.15 (m, 2H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.53-1.50 (m, 3H).

Пример **17**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-6-метилбензолсульфонамид **17**



17



17a **17b** **1n** **17**

Стадия 1

2-Метокси-6-метилбензолсульфонилхлорид **17b**

н-Бутиллитий (1,0 мл; 2,5 ммоль; 2,5 М раствор в *н*-гексане) по каплям добавляли к раствору 2-бром-1-метокси-3-метилбензола **17a** (500,0 мг; 2,5 ммоль) в безводном диэтиловом эфире (10 мл) при -70°C. Реакционную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь барботировали газообразным диоксидом серы при -70°C в течение 30 мин. Добавляли *N*-хлорсукцинимид (496,0 г; 3,8 ммоль), смесь медленно нагревали до комнатной температуры и затем оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бисульфита натрия (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **17b** (390,0 мг; выход: 78,0%).

Стадия 2

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-6-метилбензолсульфонамид **17**

К раствору соединения **1n** (60,0 мг; 0,24 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3 мл) по каплям при -70°C добавляли бис(триметилсилил)амид лития (0,4 мл; 0,4 ммоль; 1 М раствор в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. По каплям при -70°C добавляли раствор соединения **17b** (78,0 мг; 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). После медленного нагревания реакционной системы до комнатной температуры реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Xtimate C18 от Welch, 5 мкм, 30 мм × 150 мм; система для элюирования: вода (10 мМ раствор бикарбоната аммония) и ацетонитрил, от

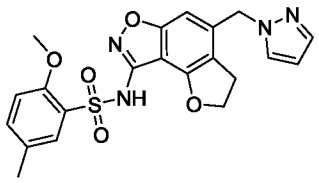
20% (об./об.) ацетонитрила до 34% (об./об.) ацетонитрила в течение 14 мин; детекция на длинах волн: 214 и 254 нм), получая указанный в заголовке продукт **17** (25,0 мг; выход: 23,7%).

MS m/z (ESI): 440,9 [M+1].

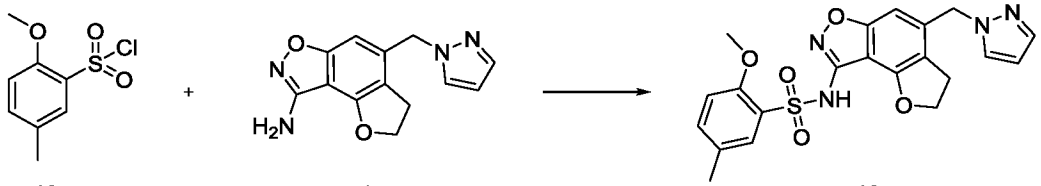
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7.70 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (t, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.77 (t, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.07 (t, 2H), 2.65 (s, 3H).

Пример **18**

N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-5-метилбензолсульфонамид **18**



18



18a **1n** **18**

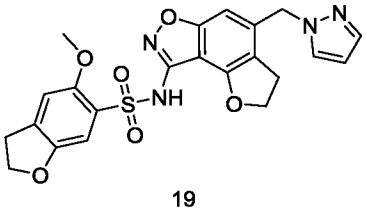
Соединение 2-метокси-5-метилбензолсульфонилхлорид **18a** (130 мг; 0,59 ммоль) и соединение **1n** (50 мг; 0,20 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (5 мг; 0,04 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18; 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **18** (3 мг; выход: 3,5%).

MS m/z (ESI): 441,3 [M+1].

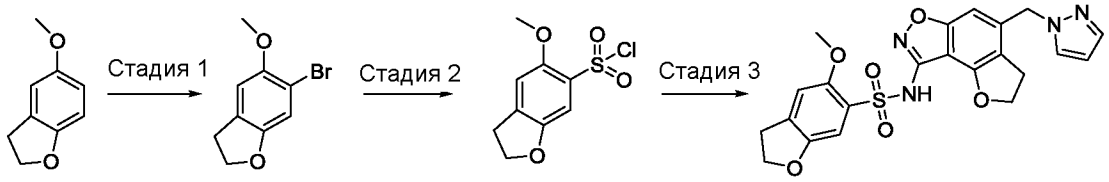
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.80 (s, 1H), 7.57-7.56 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 2H), 6.30-6.29 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.09-3.06 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

Пример **19**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-5-метокси-2,3-дигидробензофуран-6-сульфонамид **19**



19



19a **19b** **19c** **19**

Стадия 1

6-Бром-5-метокси-2,3-дигидробензофуран **19b**

В дихлорметан (5 мл) добавляли 5-метокси-2,3-дигидробензофуран **19a** (250 мг; 1,66 ммоль; полученный способом получения “промежуточного соединения 1D, приведенным на странице 65 описания патентной заявки WO2017218960A1”) и медленно при 0°C добавляли 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (291 мг; 0,67 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **19b** (330 мг; выход: 86,5%).

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

Стадия 2

5-Метокси-2,3-дигидробензофуран-6-сульфонилхлорид **19c**

В диэтиловом эфире (10 мл) растворяли соединение **19b** (390 мг; 1,70 ммоль) и по каплям при -78°C добавляли *н*-бутиллитий (0,69 мл; 1,72 ммоль; 2,5 М раствор в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь барботировали газообразным диоксидом серы в течение 30 мин и добавляли *N*-хлорсукцинимид (342 мг; 2,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали.

Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **19c** (200 мг; выход: 47,2%).

Стадия 3

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-5-метокси-2,3-дигидробензофуран-6-сульфонамид **19**

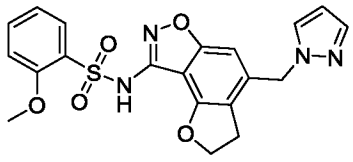
Соединение **19c** (194 мг; 0,78 ммоль) и соединение **1n** (100 мг; 0,39 ммоль), 3,5-диметилпиридин (168 мг; 1,57 ммоль) и диметилсульфоксид (2 мг; 0,03 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **19** (50 мг; выход: 27,3%).

MS m/z (ESI): 469,1 [M+1].

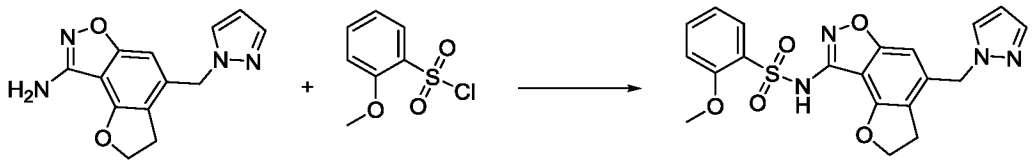
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.80 (s, 1H), 7.49-7.48 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 3H), 6.29-6.28 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.70-4.67 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.08-3.07 (m, 2H), 3.06-3.05 (m, 2H).

Пример **20**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **20**



20



1n **3a** **20**

Соединение **1n** (100 мг; 0,39 ммоль) и соединение **3a** (120 мг; 0,58 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном

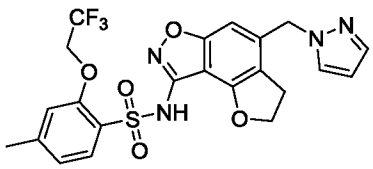
давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **20** (19 мг; выход: 11,4%).

MS m/z (ESI): 427,1 [M+1].

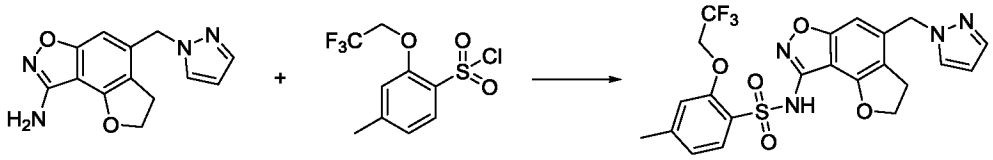
^{1}H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ7.91 (dd, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.38 (t, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.78 (t, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.09 (t, 2H).

Пример **21**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-4-метил-2-(2,2,2-трифторэтокси)бензолсульфонамид **21**



21



1n 8d 21

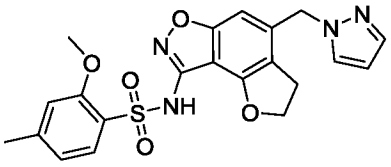
Соединение **8d** (113 мг; 0,39 ммоль) и соединение **1n** (50 мг; 0,20 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (5 мг; 0,04 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **21** (35 мг; выход: 35,3%).

MS m/z (ESI): 509,3 [M+1].

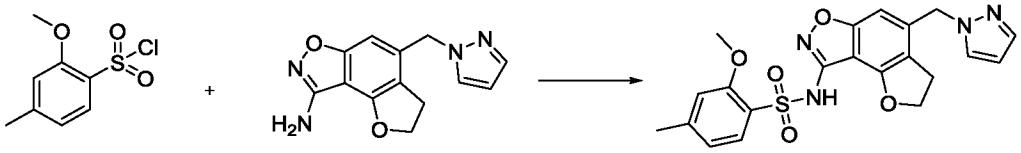
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8.07-8.05 (d, 1H), 7.56-7.55 (d, 1H), 7.41-7.40 (d, 1H), 7.06-7.04 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.33-6.32 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 3.08-3.04 (m, 2H), 2.42 (s, 3H).

Пример **22**

N-(4-((1*H*-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-4-метилбензолсульфонамид **22**



22



22a **1n** **22**

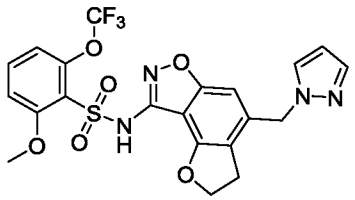
2-Метокси-4-метилбензолсульфонилхлорид **22a** (78 мг; 35 ммоль) и соединение **1n** (30 мг; 0,12 ммоль) растворяли в пиридине (5,0 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (3 мг; 0,02 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **22** (5 мг; выход: 9,7%).

MS m/z (ESI): 441,5 [M+1].

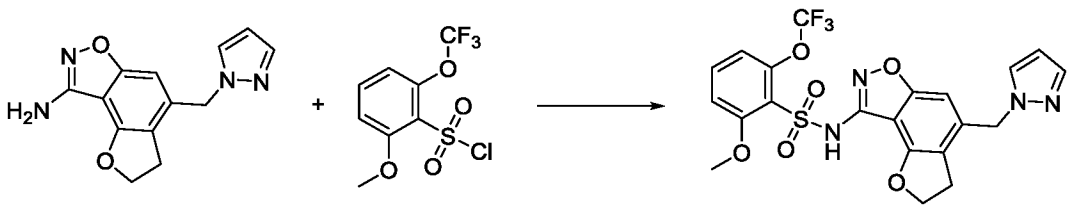
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 7.82 (s, 1H), 7.62-7.60 (m,1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 6.84-6.82 (m, 1H), 6.65-6.63 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.40 (s, 2H), 4.73-4.69 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.11-3.08 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Пример **23**

N-(4-((1*H*-Пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метокси-6-(трифторметокси)бензолсульфонамид **23**



23



1n **10b** **23**

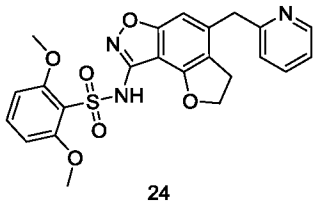
Соединение **1n** (80 мг; 0,31 ммоль) и соединение **10b** (185 мг; 0,63 ммоль) растворяли в ацетонитриле (3 мл) и добавляли диметилсульфоксид (3 мг; 0,04 ммоль) и 3,5-диметилпиридин (135 мг; 1,26 ммоль). Реакционную смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 20%-40% (10 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **23** (16 мг; выход: 10,0%).

MS m/z (ESI): 511,0 [M+1].

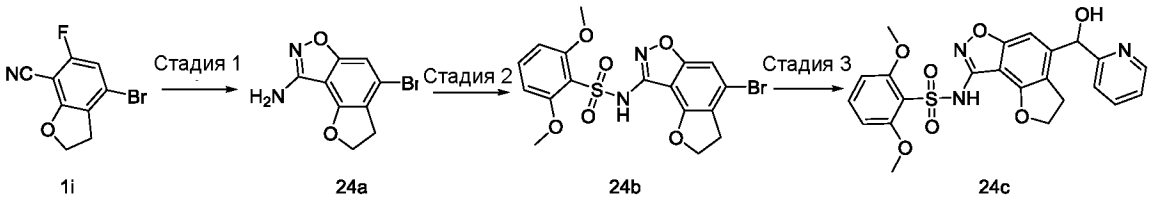
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.65 (t, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.05 (t, 2H).

Пример **24**

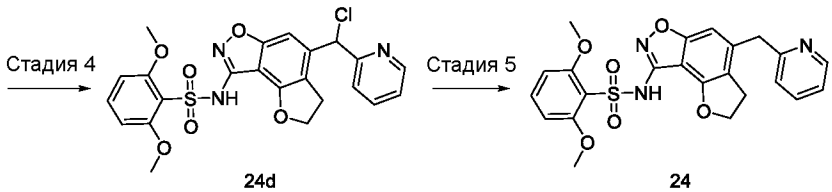
2,6-Диметокси-*N*-(4-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **24**



24



1i **24a** **24b** **24c**



24d **24**

Стадия 1

4-Бром-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **24a**

Соединение **1i** (2,3 г; 9,59 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (2,2 г; 28,85 ммоль) растворяли в смеси *N,N*-диметилформамида (25 мл) и воды (2,5 мл) и добавляли карбонат калия (7,9 г; 57,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали, получая указанный в заголовке продукт **24a** (1,7 г; выход: 67,5%).

MS m/z (ESI): 255,0 [M+1].

Стадия 2

N-(4-Бром-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24b**

Соединение **24a** (300 мг; 1,18 ммоль) и соединение **1o** (835 мг; 3,53 ммоль) растворяли в пиридине (8 мл) и добавляли 4-диметиламинопиридин (29 мг; 0,24 ммоль). Смесь 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Xtimate C18 от Welch, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный раствор муравьиной кислоты): B - ацетонитрил = 30%-45% (15 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **24b** (130 мг; выход: 24,3%).

MS m/z (ESI): 455,1 [M+1].

Стадия 3

(±)-*N*-(4-(Гидрокси(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24c**

Соединение **24b** (30 мг; 0,065 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) и по каплям при -78°C добавляли *н*-бутиллитий (0,06 мл; 0,16 ммоль; 2,5 M раствор в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли пиридин-2-карбальдегид (9 мг; 0,084 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (5 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл × 2), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в

заголовке продукт **24c** (5 мг; выход: 15,7%).

MS m/z (ESI): 484,3 [M+1].

Стадия 4

(±)-*N*-(4-(Хлор(пиридин-2-ил)метил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамид **24d**

В дихлорметан (5 мл) помещали соединение **24c** (5 мг; 0,01 ммоль) и медленно по каплям добавляли тионилхлорид (13 мг; 0,1 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в этилацетате (20 мл). Раствор промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанный в заголовке продукт **24d** (5 мг; выход: 96,3%).

MS m/z (ESI): 502,3 [M+1].

Стадия 5

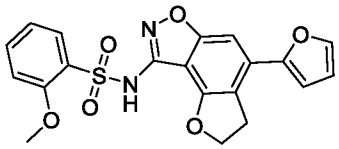
2,6-Диметокси-*N*-(4-(пиридин-2-илметил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **24**

В уксусную кислоту (1 мл) помещали соединение **24d** (5 мг; 0,01 ммоль) и добавляли цинковую пыль (1 мг; 0,015 ммоль). Смесь оставляли взаимодействовать при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Xtimate Phenyl-Hexyl C18, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (0,1%-ный водный раствор аммиака): B - ацетонитрил = 5%-45% (20 мин), скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **24** (2,5 мг; выход: 53,7%). MS m/z (ESI): 468,4 [M+1].

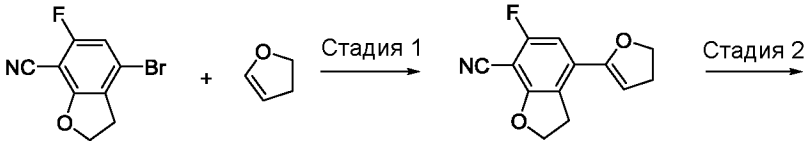
^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.49-8.48 (m, 1H), 7.80-7.77 (m,2H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 6.72-6.71 (m, 2H), 4.77-4.76 (m, 2H), 4.60 (s, 3H), 4.20 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13-3.10 (m, 2H).

Пример **25**

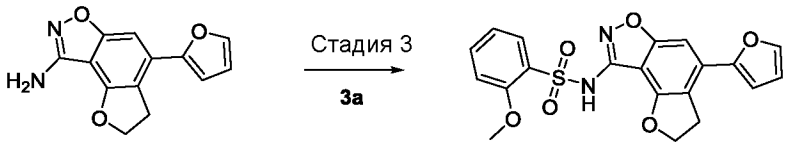
N-(4-(фуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **25**



25



1i **25a** **25b**



25c **25**

Стадия 1

4-(4,5-Дигидрофуран-2-ил)-6-фтор-2,3-дигидробензофуран-7-карбонитрил **25b**

Соединение **1i** (300 мг; 1,24 ммоль) и 2,3-дигидрофуран **25a** (435 мг; 6,20 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Добавляли ацетат палладия (28 мг; 0,12 ммоль), трифенилфосфин (65 мг; 0,24 ммоль) и карбонат калия (345 мг; 2,49 ммоль) и реакционную смесь оставляли взаимодействовать при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **25b** (100 мг; выход: 34,9%).

MS m/z (ESI): 232,0 [M+1].

Стадия 2

4-(Фуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-амин **25c**

Соединение **25b** (100 мг; 0,43 ммоль) и ацетогидроксамовую кислоту (100 мг; 1,33 ммоль) растворяли в 4 мл смеси растворителей *N,N*-диметилформамида и воды (об.:об. = 7:1) и добавляли карбонат калия (360 мг; 2,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали при

пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием системы элюентов A, получая указанный в заголовке продукт **25c** (22 мг; выход: 21,0%).

MS m/z (ESI): 243,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.56 (dd, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.56 (dd, 1H), 4.86 (t, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.49 (t, 2H).

Стадия 3

N-(4-(Фуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)-2-метоксибензолсульфонамид **25**

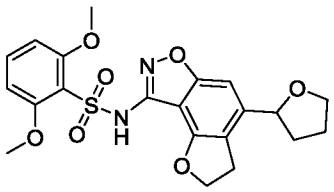
Соединение **25c** (22 мг; 0,09 ммоль) и соединение **3a** (95 мг; 0,46 ммоль) растворяли в пиридине (1,0 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Реакционную смесь облучали микроволнами при 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: C18 от Welch, 5 мкм, 30 × 150 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 25%-45% (20 мин); скорость потока: 30 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **25** (5 мг; выход: 13,3%).

MS m/z (ESI): 413,0 [M+1].

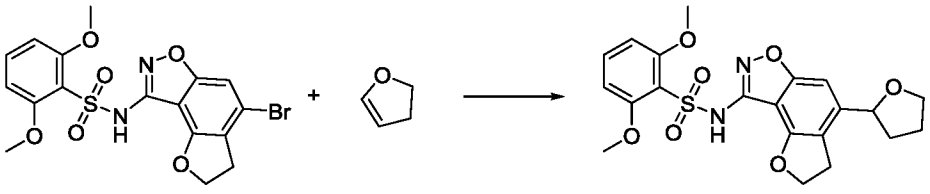
^{1}H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ 10.85 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.70 (dd, 1H), 4.79 (t, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.44 (t, 2H).

Пример **26**

2,6-Диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26**



26



24b **25a** **26**

Соединение **24b** (500 мг; 1,09 ммоль) и соединение **25a** (430 мг; 6,13 ммоль)

растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и раствор 3 раза продували азотом. Добавляли ацетат палладия (30 мг; 0,13 ммоль), трифенилфосфин (60 мг; 0,22 ммоль) и карбонат калия (320 мг; 2,31 ммоль) и реакционную смесь оставляли взаимодействовать при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, 3 раза продували водородом и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение еще 6 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (препаративная колонка: Sharpsil-T C18, 8 мкм, 50 × 250 мм; подвижные фазы: A - водная фаза (10 мМ раствор бикарбоната аммония): B - ацетонитрил = 18%-38% (20 мин), скорость потока: 80 мл/мин), получая указанный в заголовке продукт **26** (203 мг; выход: 41,4%).

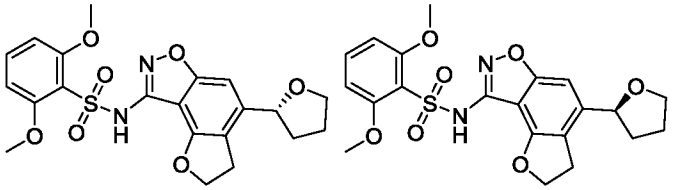
MS m/z (ESI): 447,0 [M+1].

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H).

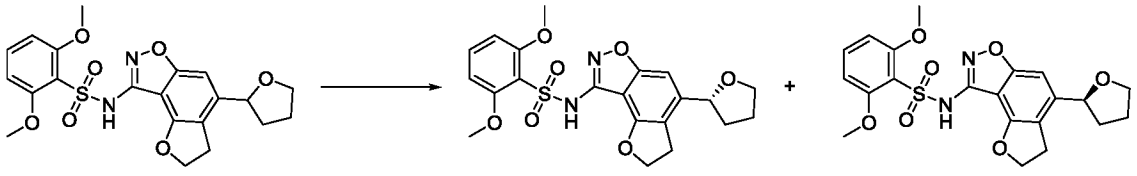
Пример **26-1** и пример **26-2**

(*R*)-2,6-Диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26-1**

(*S*)-2,6-Диметокси-*N*-(4-(тетрагидрофуран-2-ил)-2,3-дигидробензофуро[7,6-*d*]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамид **26-2**



26-1 **26-2**



26 **26-1** **26-2**

Соединение **26** (203 мг; 0,45 ммоль) разделяли препаративной хиральной хроматографией (условия разделения: препаративная колонка для хиральной хроматографии CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм; подвижная фаза: *н*-гексан/этанол/трифторуксусная кислота = 60/40/0,1 (об./об./об); скорость потока: 20 мл/мин), соответствующие фракции собирали и концентрировали при

пониженном давлении, получая указанные в заголовке продукты **26-1** (60 мг) и **26-2** (56 мг).

26-1 (большее время удерживания; 60 мг):

MS m/z (ESI): 447,0 [M+1].

Анализ хиральной HPLC: время удерживания 36,6 мин; хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: *н*-гексан/этанол/трифторуксусная кислота = 60/40/0,1 (об./об./об.)).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H).

26-2 (меньшее время удерживания; 56 мг):

MS m/z (ESI): 447,0 [M+1].

Анализ хиральной HPLC: время удерживания 26,3 мин; хиральная чистота: 100% (колонка: CHIRALPAK IE, 20 мм × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза: *н*-гексан/этанол/трифторуксусная кислота = 60/40/0,1 (об./об./об.)).

^{1}H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ 7.40 (t, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.61 (d, 2H), 4.94 (t, 1H), 4.90-4.78 (m, 2H), 4.12 (dt, 1H), 3.96 (dt, 1H), 3.93 (s, 6H), 3.25 (t, 2H), 2.36 (dq, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.76 (dq, 1H).

Биологическая оценка

Далее настоящее изобретение будет описано и разъяснено со ссылкой на приведенные ниже примеры тестирования. Однако, эти примеры тестирования не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример тестирования 1. Анализ ферментативной активности KAT6A (метод AlphaScreen)

I. Реагенты и устройство

1. KAT6A (приготовленная на заказ в ChemPartner).

2. Овальбумин (Sigma-Aldrich, A5378-5G).

3. 2 M раствор Трис-HCl, pH 7,8, стерильный (Sangon, B548140-0500).

4. 5 M раствор NaCl (Sangon, B548121-0100).

5. EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) (0,5 M раствор), pH 8,0; не содержащий РНКаз (Thermofisher, AM9260G).

6. Твин-20 (Sangon, A100777-0500).

7. DTT (дитиотреит), 1 M раствор (Invitrogen, P2325).

8. Ацетил-кофермент A (Ac-CoA, CAYMAN, № по каталогу 16160).

9. Рекомбинантный гистон H3.1, биотинилированный (человека) (Active Motif,

31696).

10. 384-луночный планшет, светло-серый (Perkin Elmer, № по каталогу 6005350).

11. Анакардиновая кислота (MCE, № по каталогу HY-N2020).

12. Покрытые стрептавидином донорные гранулы AlphaScreen, 5 мг (PerkinElmer, 6760002).

13. Покрытые белком A акцепторные гранулы AlphaScreen, 5 мг (PerkinElmer, 6760137M).

14. Антитело к ацетилированному лизину № 9441 (CST, 9441S).

15. Микропланшетный ридер PHERAstar (BMG Labtech).

II. Метод эксперимента

1. Подготовка реагентов

a. 1×буфер для анализа: 100 мМ Трис-HCl, pH 7,8; 15 мМ NaCl; 1 мМ EDTA; 0,01% твина-20; 1 мМ DTT; 0,01% (масс./об.) овальбумина.

b. Раствор фермента KAT: 1,25 нМ (конечная концентрация) раствор, приготовленный в 1×буфере для анализа.

c. Смесь субстратов Ac-CoA и H3: смесь субстратов с концентрациями 1000 нМ (конечная концентрация) Ac-CoA и 55 нМ (конечная концентрация) H3, готовили в 1×буфере для анализа.

d. Соединения: начальная концентрация 100 мкМ, 3-кратное разведение, градиент концентрации по 10 точкам. Растворы соединений во всех концентрациях разбавляли в 83 раза, используя 1×буфер для анализа, для дальнейшего применения.

e. Реагент для анализа: покрытые белком A акцепторные гранулы AlphaScreen в концентрации 8 нг/мкл (конечная концентрация), покрытые стрептавидином донорные гранулы AlphaScreen в концентрации 8 нг/мкл, разбавленное 1:1500 антитело к ацетилированному лизину и 100 мкМ анакардиновая кислота; готовили в 1×буфере для анализа.

2. Методика эксперимента

a. Приготовленный раствор фермента добавляли в 384-луночный планшет в количестве 3 мкл/лунка и в каждую лунку в колонках 23 и 24 (“мин”) добавляли по 3 мкл 1×буфера для анализа.

b. В каждую лунку добавляли по 3 мкл раствора соединений и в каждую обозначенную как “мин” лунку добавляли по 3 мкл буфера; в каждую лунку в колонках 1 и 2 (“макс”) добавляли по 3 мкл раствора DMSO в качестве контролей. Планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали при

комнатной температуре в течение 15 мин.

c. Добавляли смесь субстратов Ac-CoA и H3 в количестве 6 мкл/лунка и планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин.

d. Добавляли реагент для анализа в количестве 6 мкл/лунка и планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 120 мин.

e. Считывание данных с планшета осуществляли, используя микропланшетный ридер, и регистрировали импульсы в соответствии с методом AlphaScreen.

f. Построение кривых выполняли, используя программное обеспечение Graphpad, и рассчитывали значения IC_{50} для соединений.

Таблица 1. Значения IC_{50} в случае ингибирования фермента KAT6A человека под действием соединений по настоящему изобретению

№ соединения	KAT6A/IC_{50} (нМ)
1	0,6
2	0,3
3	0,5
4	4,2
5	1,0
6	0,4
7	0,5
8	0,7
9	0,7
10	0,9
11	1,6
12	12,5
13	0,3
15	1,2
16	1,9
17	10,5
18	12,5
19	2,7
20	2,9

21	4,6
22	4,7
23	4,8
26	12,2
26-1	5,2

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее действие на KAT6A.

Пример тестирования 2. Анализ ферментативной активности KAT6B (метод AlphaScreen)

I. Реагенты и устройство

1. KAT6B ((718-1008) (Active Motif, 81224).).

2. Бычий сывороточный альбумин (Sangon, A500023-0100).

3. 2 M раствор Трис-HCl, pH 7,8, стерильный (Sangon, B548140-0500).

4. EDTA (0,5 M раствор), pH 8,0; не содержащий РНКаз (Thermofisher, AM9260G).

5. Твин-20 (Sangon, A100777-0500).

6. DTT, 1 M раствор (Invitrogen, P2325).

7. Ацетил-кофермент A (Ac-CoA, CAYMAN, № по каталогу 16160).

8. Рекомбинантный гистон H3.1, биотинилированный (человека) (Active Motif, 31696).

9. 384-луночный планшет, светло-серый (Perkin Elmer, № по каталогу 6005350).

10. Анакардиновая кислота (MCE, № по каталогу HY-N2020).

11. Покрытые стрептавидином донорные гранулы AlphaScreen, 5 мг (PerkinElmer, 6760002).

12. Покрытые белком A акцепторные гранулы AlphaScreen, 5 мг (PerkinElmer, 6760137M).

13. Антитело к ацетилированному лизину № 9441 (CST, 9441S).

14. DMSO (Tansoole, G7592B).

15. Микропланшетный ридер PHERAstar (BMG Labtech).

II. Метод эксперимента

1. Подготовка реагентов

a. 1×буфер 2: 50 мМ Трис-HCl, pH 7,8; 0,1 мМ EDTA; 0,01% (об./об.) твина-20; 1 мМ DTT; 0,01% (масс./об.) бычьего сывороточного альбумина.

b. Раствор фермента KAT6B: 3 нМ (конечная концентрация) раствор, приготовленный в буфере 2.

c. Смесь субстратов Ac-CoA и H3: смесь субстратов с концентрациями 30 нМ (конечная концентрация) Ac-CoA и 30 нМ (конечная концентрация) H3, готовили в буфере 2.

d. Соединения: начальная концентрация 10 мМ, 4-кратное разведение, градиент концентрации по 10 точкам. Растворы соединений во всех концентрациях разбавляли в 2500 раз, используя буфер 2, для дальнейшего применения.

e. Реагент для анализа: покрытые белком A акцепторные гранулы AlphaScreen в концентрации 8 нг/мкл (конечная концентрация), покрытые стрептавидином донорные гранулы AlphaScreen в концентрации 8 нг/мкл, разбавленное 1:1000 антитело к ацетилированному лизину и 100 мкМ анакардиновая кислота; готовили в буфере 2.

2. Методика эксперимента

a. Приготовленные растворы соединений добавляли в 384-луночный планшет в количестве 2 мкл/лунка и в каждую обозначенную как “мин” лунку и в каждую обозначенную как “макс” лунку добавляли по 2 мкл буфера 2 (содержащего 0,04% DMSO) в качестве контролей. Планшет центрифугировали.

b. В каждую обозначенную как “мин” лунку добавляли приготовленный раствор фермента в количестве 2 мкл/лунка и добавляли по 2 мкл буфера 2. Планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин.

c. Добавляли смесь субстратов Ac-CoA и H3 в количестве 4 мкл/лунка и планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали при комнатной температуре в течение 120 мин.

d. Добавляли реагент для анализа в количестве 4 мкл/лунка и планшет центрифугировали, встряхивали в течение 2 мин и инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 120 мин.

e. Считывание данных с планшета осуществляли, используя микропланшетный ридер, и регистрировали импульсы в соответствии с методом AlphaScreen.

f. Кривые зависимости ответа от дозы строили, используя программное обеспечение Graphpad prism для зависимости ответа от log(концентрации ингибитора), с указанием по абсциссе логарифма концентрации соединения и с указанием по ординате рассчитанной степени ингибирования ферментативной активности, и рассчитывали значения IC_{50} для соединений.

Таблица 2. Значения IC_{50} в случае ингибирования фермента KAT6B человека под действием соединений по настоящему изобретению

№ соединения	KAT6B/IC_{50} (нМ)
1	1,1
2	0,7
3	1,4
5	1,5

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее действие на KAT6B.

Пример тестирования 3. IF (иммунофлуоресцентный) анализ ацетилирования H3K23 на клетках U2OS

I. Реагенты и устройства

1. Клетки U-2 OS (Американская коллекция типовых культур (ATCC), HTB-96).

2. Рекомбинантное антитело к гистону H3 (ацетилированному по K23) (Abcam, ab177275).

3. Козье антитело к иммуноглобулину G (IgG) кролика (тяжелой цепи + легкой цепи (H+L)), рекомбинантное вторичное антитело Superclonal™, Alexa Fluor 488 (Thermofisher, A27034).

4. Краситель Хехст 33342 (Sigma-Aldrich, B2261-25MG).

5. Использованный в анализе планшет, 96-луночный, черный с прозрачным дном (Corning, 3603).

6. Бычий сывороточный альбумин (BSA) (Sangon Biotech, A500023-0100).

7. Метанол (GENMERAL-REAGENT, G75851D).

8. Твин-20 (Sangon, A100777-0500).

9. Тритон X-100 (Solarbio, T8200).

10. Забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) (Shanghai BasalMedia Technologies Co., Ltd., B320KJ).

11. 20×буфер на основе PBS (Sangon Biotech, B548117-0500).

12. Среда 5A Мак-Коя (Gibco, 16600082).

13. Раствор трипсина (0,25%) и EDTA (1×) (Gibco, 25200-072).

14. Пенициллин-стрептомицин (Gibco, 15140-122).

15. Забуференный фосфатом физиологический раствор по Дульбекко

(DPBS) (1×) (Gibco, 14190-144).

16. Фетальная телячья сыворотка (FBS) (Gibco, 10091148).

17. Автоматический счетчик клеток (Countstar, IC1000).

18. Термостатируемый инкубатор (Thermo, I160).

19. Микроконфокальная система ImageXpress® (Molecular Device).

II. Метод эксперимента

1. Подготовка реагентов

a. Блокирующий буфер: PBS (Shanghai BasalMedia) + BSA (конечная концентрация 1%) + тритон X-100 (конечная концентрация 0,5%).

b. Буфер для промывки: PBS (20×PBS, разбавленный до 1×PBS) + твин-20 (конечная концентрация 0,1%).

c. Раствор первичного антитела: рекомбинантное антитело к гистону H3 (ацетилированному по K23), разбавленное в блокирующем буфере в соотношении 1:1000.

d. Растворы вторичного антитела: козье рекомбинантное вторичное антитело к IgG (H+L) кролика Superclonal™, Alexa Fluor 488, разбавленное в блокирующем буфере в соотношении 1:1000, и краситель Хехст 33342, разбавленный в блокирующем буфере в соотношении 1:5000.

e. Соединения: начальная концентрация 100 мкМ, 3-кратное разведение, градиент концентрации по 9 точкам. Растворы соединений во всех концентрациях разбавляли в 500 раз, используя среду 5A Мак-Коя, для дальнейшего применения.

2. Методика эксперимента

2.1. Обработка клеток (первые сутки)

a. Наблюдение за состоянием клеток U-2 OS осуществляли под микроскопом, чтобы убедиться в достижении клетками конфлюэнтности примерно 90%.

b. Супернатант клеток отбрасывали. Клетки один раз промывали DPBS и DPBS удаляли. Клетки отщепляли, используя надлежащее количество трипсина, и выдерживали при комнатной температуре или 37°C в течение 5 мин.

c. Отщепление останавливали, используя равный объем среды, содержащей 10% FBS, и клеточную суспензию собирали и центрифугировали при 300 g в течение 3 мин. Клетки суспендировали в надлежащем количестве свежей порции среды.

d. Полученную клеточную суспензию собирали и проводили подсчет клеток.

e. Клеточную суспензию разбавляли и вносили в планшет из расчета 9000

клеток/50 мкл/лунка.

f. Содержимое лунок, расположенных по периферии, блокировали, используя 100 мкл PBS.

g. Планшеты для культивирования клеток инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C с 5% углекислого газа.

2.2. Добавление соединений (на вторые сутки)

a. К супернатанту клеток (50 мкл/лунка) в каждом планшете с клетками добавляли 50 мкл разбавленного соединения.

b. После добавления планшеты с клетками инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% углекислого газа в течение 24 ч.

2.3. Иммунофлуоресцентное окрашивание и измерение (от третьих суток до четвертых суток)

a. После инкубации в течение 24 часов планшеты с клетками извлекали из инкубатора. Среду отбрасывали и содержимое планшетов фиксировали предварительно охлажденным метанолом при комнатной температуре в течение 10 мин.

b. Буфер для фиксации отбрасывали и планшеты 3 раза быстро промывали буфером для промывки и затем промывали медленно 3 раза (5 мин/промывка).

c. Буфер для промывки отбрасывали и добавляли блокирующий буфер. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин.

d. Блокирующий буфер отбрасывали и добавляли приготовленный раствор первичного антитела. Планшеты инкубировали в течение ночи при 4°C.

e. Раствор первичного антитела отбрасывали и добавляли приготовленный раствор вторичного антитела. Планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 60 мин.

f. Раствор вторичного антитела отбрасывали и планшеты 3 раза быстро промывали буфером для промывки и затем промывали медленно 5 раз (5 мин/промывка).

g. Содержимое планшетов тестировали на микроконфокальной системе ImageXpress®.

h. Данные о средней интенсивности флуоресценции для клеток использовали для построения кривой, применяя программное обеспечение Graphpad, и рассчитывали значения IC_{50} и степени максимального ингибирования (I_{max}, %) для соединений.

Таблица 3. Значения IC_{50} и степени максимального ингибирования в случае ингибирования ацетилирования (ac) H3K23 под действием соединений по настоящему изобретению

№ соединения	H3K23 ac/IC_{50} (нМ)	Степень максимального ингибирования/I_{max}, %
1	1,1	101,8
2	0,4	98,5
3	0,9	106,3
4	1,5	105,5
5	0,6	104,2
7	1,4	97,4
8	2,8	99,4
9	0,75	99,5
10	1,2	106,3
11	2,1	103,1
20	4,6	99,4
22	2,9	104,8

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее действие на ацетилирование H3K23.

Пример тестирования 4. Анализ пролиферации клеток ZR-75-1

I. Реагенты и устройства

1. ZR-75-1 (ATCC, CRL1500).

2. Среда 1640 (Gibco, 22400-089).

3. Раствор трипсина (0,25%) и EDTA) (1×) (Gibco, 25200-072).

4. Пенициллин-стрептомицин (Gibco, 15140-122).

5. DPBS (1×) (Gibco, 14190-144).

6. FBS (Gibco, 10091148).

7. Используемый в анализе планшет, 96-луночный, черный с прозрачным дном (Corning, 3603).

8. 96-луночный необработанный планшет с лунками с круглым дном (JET BIOFIL, TCP-002-096).

9. Буфер CellTiter-Glo (Promega, G756B).

10. Субстрат CellTiter-Glo (Promega, G755B).

11. Автоматический счетчик клеток (Countstar, IC1000).

12. Термостатируемый инкубатор (Thermo, I160).

13. PHERAstar FS (BMG Labtech, PHERAstar FS).

II. Метод эксперимента

1. Внесение клеток в планшет (0-е сутки)

a. Наблюдение за состоянием клеток осуществляли под микроскопом, чтобы убедиться в достижении клетками конфлюэнтности примерно 90%.

b. Супернатант клеток отбрасывали. Клетки один раз промывали DPBS и DPBS удаляли. Клетки отщепляли, используя надлежащее количество трипсина, и выдерживали при 37°C в течение 5 мин.

c. Отщепление останавливали, используя равный объем среды 1640, содержащей 10% FBS, и клеточную суспензию собирали и центрифугировали при 300 g в течение 3 мин. Клетки суспендировали в надлежащем количестве свежей порции среды.

d. Полученную клеточную суспензию собирали и проводили подсчет клеток.

e. Клеточную суспензию разбавляли до 5×10^4/мл, используя 50 мкл среды 1640, содержащей 10% FBS, из расчета на одну лунку. Каждая лунка содержала 2500 клеток ZR-75-1.

f. Планшеты для культивирования клеток инкубировали в течение ночи в инкубаторе при 37°C с 5% углекислого газа.

2. Добавление соединений (в 1-е сутки)

a. Для каждого соединения выполняли серийные разведения в DMSO с целью получения растворов с 9 концентрациями (начальная концентрация 100 мкМ, 3-кратное разведение; наивысшая концентрация каждого соединения может быть скорректирована в зависимости от значения его IC_{50}). Например, в 96-луночном необработанном планшете с лунками с круглым дном выполняли серийные разведения, разбавляя 3 мкл соединения в 6 мкл DMSO.

b. Раствор каждого соединения в каждой концентрации разбавляли в 500 раз в соответствующем объеме среды 1640.

c. К супернатанту клеток (50 мкл/лунка) в каждом планшете с клетками добавляли 50 мкл разбавленного раствора соединения.

d. После такого добавления планшеты с клетками инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% углекислого газа.

3. Клетки повторно отщепляли, вносили в планшет и добавляли соединения (в 7-е сутки)

a. Через шесть суток после добавления среду, содержащую соединение,

отбрасывали. Затем клетки промывали DPBS (150 мкл/лунка) и DPBS незамедлительно отбирали с использованием пипетки.

b. Клетки отщепляли, используя 50 мкл трипсина, и выдерживали при 37°C в течение 3 мин и затем отщепление останавливали, используя среду 1640, содержащую 10% FBS (150 мкл/лунка).

c. Клетки хорошо перемешивали с использованием пипетки и повторно вносили в планшет в соотношении 1:8; то есть в лунки нового 96-луночного планшета пипеткой вносили по 25 мкл клеточной суспензии (в новый планшет заблаговременно было добавлено по 25 мкл среды 1640, содержащей 10% FBS).

d. Приготовление растворов соединений и их добавление (50 мкл/лунка) проводили согласно стадиям a-c в пункте **2**.

e. После такого добавления планшеты с клетками инкубировали в инкубаторе при 37°C с 5% углекислого газа.

4. Анализ CellTiter-Glo® (CTG) (14-е сутки)

a. Перед применением буфер CellTiter-Glo и лиофилизированный субстрат CellTiter-Glo выдерживали для достижения комнатной температуры и хорошо смешивали с получением 100 мл реагента CellTiter-Glo (или приготовленный реагент CellTiter-Glo извлекали из морозильной камеры (-20°C) и выдерживали для достижения комнатной температуры).

b. Подлежащие тестированию планшеты извлекали из инкубатора, выдерживали для достижения комнатной температуры и добавляли реагент CellTiter-Glo в объеме 50 мкл/лунка.

c. Планшеты встряхивали в течение 2 мин, чтобы произошел полный лизис клеток.

d. После выдерживания планшетов при комнатной температуре в течение 28 мин и стабилизации сигналов планшеты тестировали на PHERAstar FS.

Таблица 4. Значения IC_{50} и степени максимального ингибирования в случае ингибирования пролиферации ZR-75-1 под действием соединений по настоящему изобретению

№ соединения	ZR-75-1/IC_{50} (нМ)	Степень максимального ингибирования/I_{max}, %
1	1,4	96
2	0,4	96
3	1,9	95

5	0,9	98
6	0,6	95,4
7	1,6	95,6
8	2,6	96,3
9	1,6	96,2
10	2,95	94,1
20	8,6	94,9
23	10,9	90,8

Вывод: соединения по настоящему изобретению оказывают хорошее ингибирующее действие на пролиферацию ZR-75-1.

Пример тестирования 5. Фармакокинетическая оценка

I. Тестирование на крысах линии Sprague Dawley (SD)

1. Краткое описание

В качестве тестируемых животных использовали крыс SD. Концентрации соединений по настоящему изобретению в плазме крови в разные моменты времени после внутрижелудочного (в.ж.) введения соединений определяли методом жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS). Фармакокинетические характеристики соединений по настоящему изобретению изучали на крысах SD и проводили оценку их фармакокинетических профилей.

2. Метод

2.1. Исследуемые соединения

Соединение 2, соединение 7, соединение 21 и соединение 23.

2.2. Тестируемые животные

16 крыс SD, среди которых половину составляли самцы и половину самки, равномерно распределяли на 4 группы. Крыс приобретали у Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Крыс не кормили в течение ночи и им внутрижелудочно вводили соединения.

2.3. Приготовление растворов соединений

Взвешивали определенное количество исследуемого соединения и растворяли в смеси из 5% DMSO + 5% твина 80 + 90% физиологического раствора, получая бесцветный прозрачный раствор в концентрации 0,2 мг/мл.

2.4. Введение

Введенная доза составляла 2,0 мг/кг, а введенный объем составлял 10,0 мл/кг.

3. Методика

Отбирали образцы крови по 0,1 мл из орбитального синуса до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения. Образцы крови помещали в пробирку с раствором дикалиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (EDTA-K_2) в качестве антикоагулянта, центрифугировали при 10000 об./мин в течение 1 мин (4°C), отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -20°C до проведения анализа. Весь процесс от отбора крови до центрифугирования проводили в условиях ледяной бани. Через 2 ч после введения кормление возобновляли.

Определение концентраций в плазме крови крыс SD после введения соединений в разных дозах: в разные моменты времени после введения отбирали по 25 мкл образцов плазмы крови крыс SD и в каждый из образцов добавляли по 25 мкл раствора камптотецина (внутреннего стандарта для соединения 2; 100 нг/мл), или 50 мкл толбутамида (внутреннего стандарта для соединения 7; 100 нг/мл), или 50 мкл верапамила (внутреннего стандарта для соединений 21 и 23; по 100 нг/мл). Белок осаждали, используя 200 мкл ацетонитрила, и через 5 мин перемешивания вихревым способом смеси центрифугировали при 3700 об./мин в течение 10 мин. Отбирали по 120 мкл супернатанта, перемешивали вихревым способом вместе с 30 мкл воды в течение 5 мин и для проведения анализа посредством LC/MS/MS отбирали по 5 мкл образцов.

4. Фармакокинетические параметры

Таблица 5. Фармакокинетические параметры для соединений по настоящему изобретению

№	Путь введения /доза (мг/кг)	Макс. конц-я в плазме крови, Cmax (нг/мл)	Площадь под кривой, AUC0-t (ч*нг/мл)	Период полу-выве-дения, T1/2 (ч)	Скорость клиренса, CL/F (мл/мин/кг)	Кажущ. объем распре-деления, Vz/F (мл/кг)
Соединение 2	в.ж./2,0	8210	43324	2,96	0,8	202

Соединение 7	в.ж./2,0	9198	81329	6,71	0,614	250
Соединение 21	в.ж./2,0	4306	43693	9,58	0,788	496
Соединение 23	в.ж./2,0	6245	61158	13,7	0,431	470

AUC0-t означает площадь под кривой зависимости концентрации в плазме крови от времени с момента времени 0 до момента времени t.

Вывод: соединения по настоящему изобретению демонстрировали высокие значения концентрации в плазме крови, существенные значения для площади под фармакокинетической кривой и низкие скорости клиренса на крысах SD, что указывало на фармакокинетические преимущества.

II. Тестирование на мышах C57

1. Краткое описание

В качестве тестируемых животных использовали мышей C57. Концентрации соединений по настоящему изобретению в плазме крови в разные моменты времени после внутрижелудочного (в.ж.)/внутривенного (в.в.) введения соединений определяли методом LC/MS/MS. Фармакокинетические характеристики соединений по настоящему изобретению изучали на мышах C57 и проводили оценку их фармакокинетических профилей.

2. Метод

2.1. Исследуемые соединения

Соединение 2 и соединение 3.

2.2. Тестируемые животные

36 мышей C57, среди которых половину составляли самцы и половину самки, равномерно распределяли на 4 группы из 9 мышей, по 3 мыши на одну временную точку в группе. Мышей приобретали у Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd. Мышам вводили соединения внутрижелудочным и внутривенным путями.

2.3. Приготовление растворов соединений

Взвешивали определенное количество исследуемого соединения и растворяли в смеси из 5% DMSO + 5% твина 80 + 90% физиологического раствора, получая бесцветный прозрачный раствор в концентрации 0,1 мг/мл (для групп с внутрижелудочным введением) и бесцветный прозрачный раствор в концентрации

0,1 мг/мл (для групп с внутривенным введением).

2.4. Введение

Группы с внутрижелудочным введением: доза составляла 2,0 мг/кг, а объем составлял 0,2 мл/10 г.

Группы с внутривенным введением: доза составляла 1,0 мг/кг, а объем составлял 0,1 мл/10 г.

3. Методика

Группы с внутрижелудочным введением: отбирали образцы крови по 0,1 мл до введения и через 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 6,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения. Образцы крови помещали в пробирку с раствором EDTA-K_2 в качестве антикоагулянта, центрифугировали при 10000 об./мин в течение 1 мин (4°C), отделяли плазму крови в срок, не превышающий 1 ч, и хранили при -80°C до проведения анализа. Весь процесс от отбора крови до центрифугирования проводили в условиях ледяной бани.

Группы с внутривенным введением: отбирали образцы крови до введения и через 5 мин, 0,25 ч, 0,5 ч, 1,0 ч, 2,0 ч, 4,0 ч, 8,0 ч, 11,0 ч и 24,0 ч после введения и обрабатывали так же, как обрабатывали образцы, собранные в группах с внутрижелудочным введением.

Определение концентраций в плазме крови мышей C57 после введения соединений в разных дозах: в разные моменты времени после введения отбирали по 25 мкл образцов плазмы крови мышей C57 и в каждый из образцов добавляли по 50 мкл раствора диклофенака (внутреннего стандарта для соединения 2; 100 нг/мл), или 25 мкл толбутамида (внутреннего стандарта для соединения 3; 10 мкг/мл; приобретенного у LGC Ltd., UK). Белок осаждали, используя 200 мкл ацетонитрила, и через 5 мин перемешивания вихревым способом смеси центрифугировали при 3700 об./мин в течение 10 мин. Отбирали по 120 мкл супернатанта, перемешивали вихревым способом вместе с 30 мкл воды в течение 5 мин и для проведения анализа посредством LC/MS/MS отбирали по 5 мкл образцов.

4. Фармакокинетические параметры

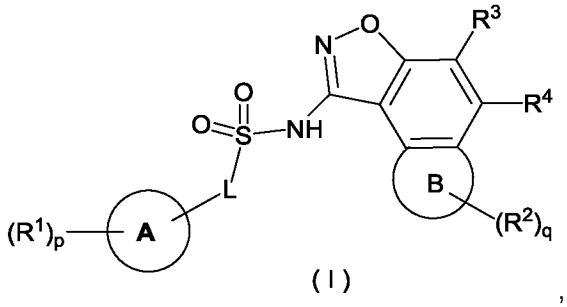
Таблица 6. Фармакокинетические параметры для соединений по настоящему изобретению

№	Путь введения /доза (мг/кг)	Макс. конц-я в плазме крови, C_{max} (нг/мл)	Площадь под кривой, AUC_{0-t} (ч*нг/мл)	Период полу-выведения, $T_{1/2}$ (ч)	Скорость клиренса, CL/F (мл/мин/кг)	Кажущ. объем распре-деления, Vz/F (мл/кг)	Био-доступ-ность F (%)
Соеди-нение 2	в.ж./2,0	40100	404968	29,7	0,0330	-	108
	в.в./1,0	17600	188231	18,4	0,0504	93	
Соеди-нение	в.ж./2,0	32994	393064	58,3	0,0225	-	94,1
	в.в./1,0	22143	208818	49,0	0,0251	102	

Вывод: соединения по настоящему изобретению продемонстрировали высокие значения концентрации в плазме крови, высокие значения для площади под фармакокинетической кривой, низкие скорости клиренса и относительно продолжительные периоды полувыведения на мышах C57, что указывает на их фармакокинетические преимущества.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль:



(I) ,

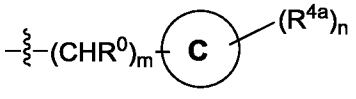
где:

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

кольцо B представляет собой циклоалкил или гетероциклил;

L представляет собой химическую связь, алкилен или гетероалкилен, при этом алкилен или гетероалкилен независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси и галогеналкокси;

каждый R^1, каждый R^2 и R^3 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, $-OR^5$, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-OC(O)R^6$, $-NHC(O)OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-S(O)_rR^6$ и $-S(O)_rNR^7R^8$, при этом каждый из алкенила, алкинила, алкила, алкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^4 представляет собой атом водорода или 

;

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

R^0 выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси и циклоалкила;

каждый R^{4a} является одинаковым или разным, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси, гетероциклилокси и $-NR^9R^{10}$;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкенила, алкинила, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом каждый из алкила, циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила независимо возможно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

или R^7 и R^8 вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; или R^9 и R^{10} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют одну гетероциклильную группу; при этом указанная гетероциклильная группа возможно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из гидрокси, галогена, циано, амино, нитро, оксо, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилалкила, гетероциклилалкила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

q равно 0, 1, 2, 3 или 4;

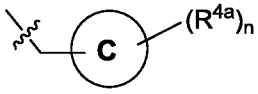
m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

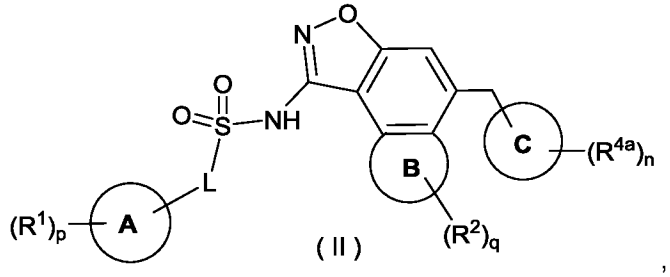
r равно 0, 1 или 2.

2. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где кольцо C представляет собой арил или гетероарил.

3. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 1 или 2, где R^3 представляет собой атом водорода.

4. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-3, где R^4 представляет собой  ; кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил; R^{4a} и n являются такими, как определено в п. 1.

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



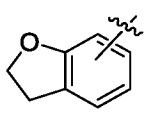
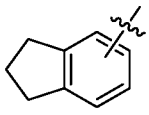
(II)

,

где:

кольцо C представляет собой 5-10-членный гетероарил, предпочтительно 5- или 6-членный гетероарил;

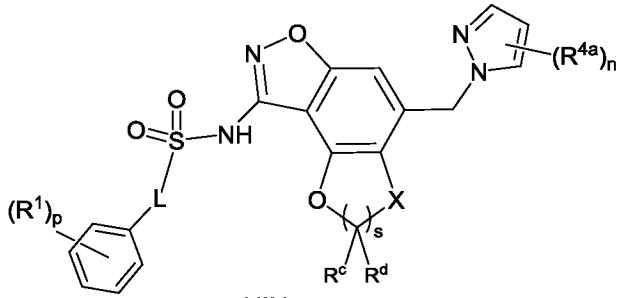
кольцо A, кольцо B, L, R^1, R^2, R^{4a}, p, q и n являются такими, как определено в п. 1.

6. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-5, где кольцо A представляет собой 6-10-членный арил и предпочтительно выбрано из группы, состоящей из фенила,  и  .

7. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-6, где кольцо B

представляет собой 4-7-членный гетероциклил.

8. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7, представляющее собой соединение, представленное общей формулой (III), или его фармацевтически приемлемую соль:



(III)

,

где:

X выбран из группы, состоящей из O, CR^aR^b и C=O;

каждый из R^a, R^b, R^c и R^d является одинаковым или разным, и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, циано, амино, алкенила, алкинила, алкила, галогеналкила, гидроксиалкила, алкокси, галогеналкокси, циклоалкила, гетероциклила, арила, гетероарила, циклоалкилокси и гетероциклилокси;

или R^c и R^d вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну группу C=O;

s равно 0, 1, 2 или 3;

L, R^1, R^{4a}, p и n являются такими, как определено в п. 1.

9. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по п. 8, где R^c и R^d являются одинаковыми или разными, при этом каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена; и/или X представляет собой O или CH_2; и/или s равно 1 или 2.

10. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-9, где каждый R^1 является одинаковым или разным, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}гидроксиалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкила, $-C(O)OCH_3$ и $-NR^7R^8$; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; предпочтительно, каждый R^1 является одинаковым или разным, и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}галогеналкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-}

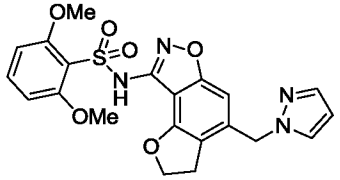
$_6$галогеналкокси и -NR^7R^8; R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или C_{1-6}алкил; более предпочтительно, каждый R^1 является одинаковым или разным, и каждый независимо представляет собой C_{1-6}алкокси.

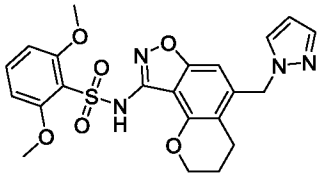
11. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-7 и 10, где каждый R^2 являются одинаковым или разным, и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогена, C_{1-6}алкила и C_{1-6}алкокси, и предпочтительно представляет собой атом водорода или галогена.

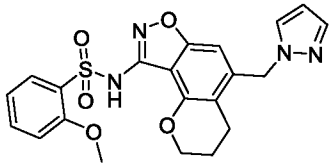
12. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-11, где каждый R^{4a} является одинаковым или разным, и независимо выбран из группы, состоящей из атома водорода, гидрокси, галогена, C_{1-6}алкила, C_{1-6}гидроксиалкила и C_{1-6}алкокси, и предпочтительно представляет собой атом водорода.

13. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-12, где L представляет собой химическую связь или -CH_2-, предпочтительно химическую связь.

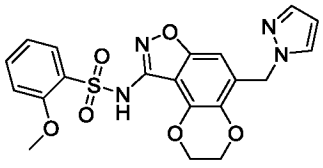
14. Соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль по любому из п.п. 1-13, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

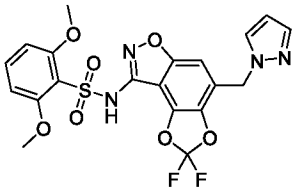


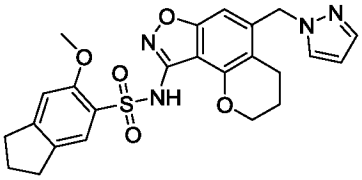
1, 

2, 

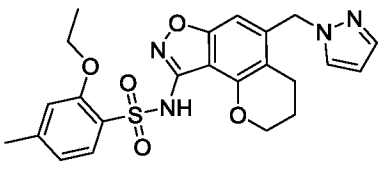
3,

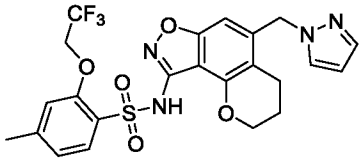


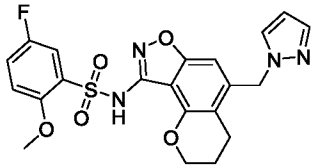
4, 

5, 

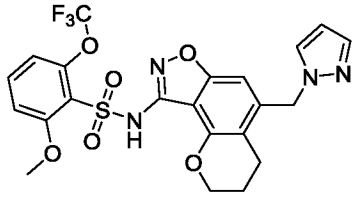
6,



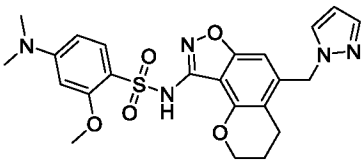
7, 

8, 

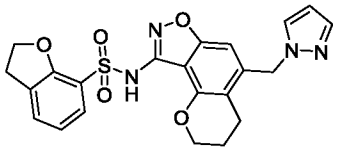
9,



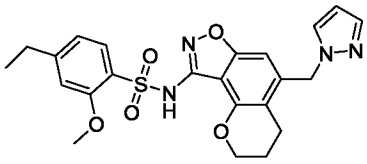
10,



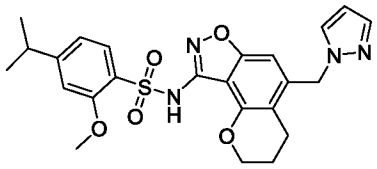
11,



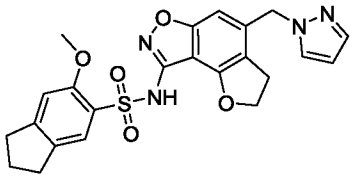
12,



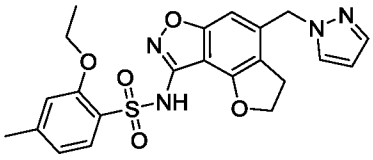
13,



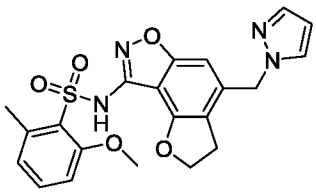
14,



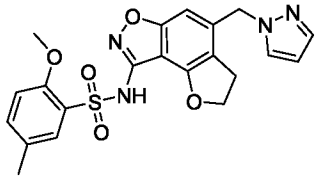
15,



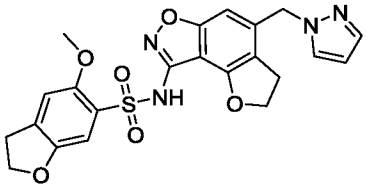
16,



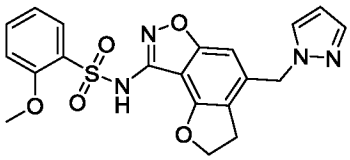
17,



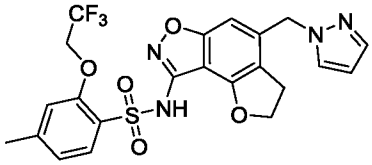
18,



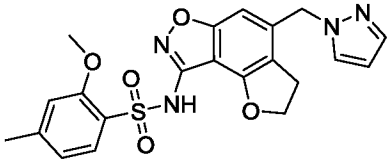
19,



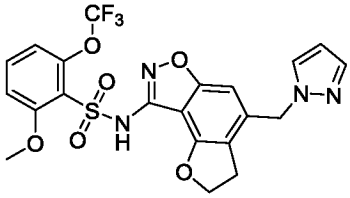
20,



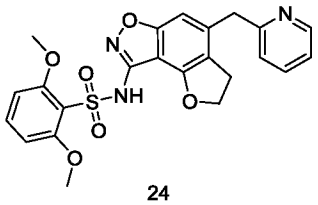
21,



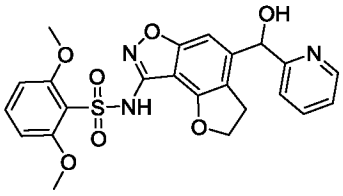
22,



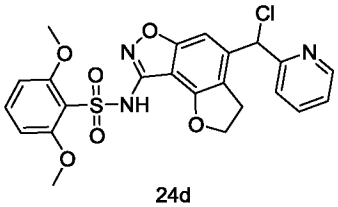
23,



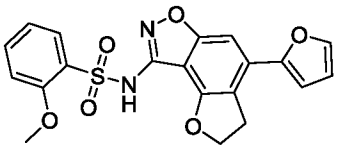
24,



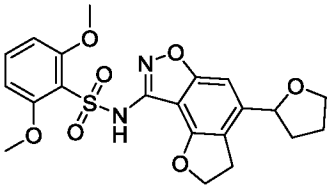
24c,



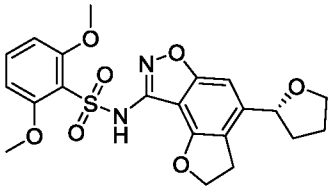
24d,



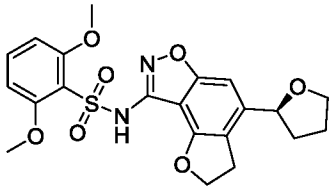
25,



26,

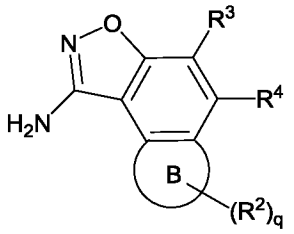


26-1 и



26-2.

15. Соединение, представленное общей формулой (IA), или его соль:

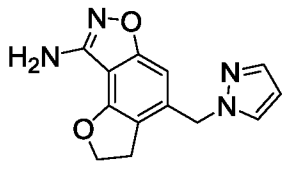


(IA) ,

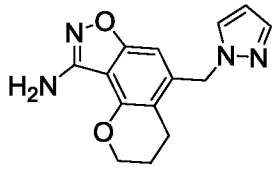
где:

кольцо B, R^2, R^3, R^4 и q являются такими, как определено в п. 1.

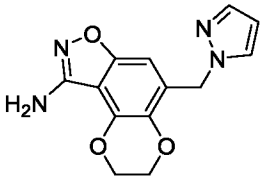
16. Соединение или его соль, выбранные из группы, состоящей из приведенных ниже соединений или их солей:



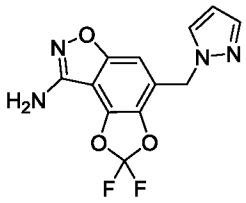
1n ,



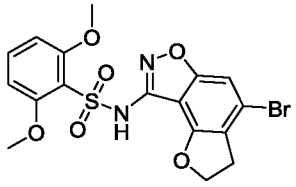
2g ,



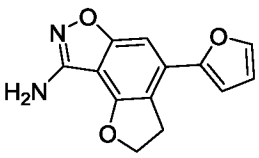
4h ,



5f ,

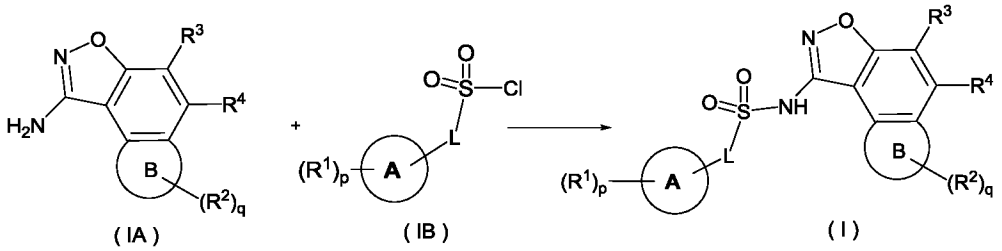


24b и



25c .

17. Способ получения соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли по п. 1, включающий стадию, на которой:



(IA) (IB) (I)

проводят реакцию соединения, представленного общей формулой (IA), или его соли с соединением, представленным общей формулой (IB), или его солью с получением соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли,

где:

кольцо A, кольцо B, L, R^1-R^4, p и q являются такими, как определено в п. 1.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемую соль по любому из п.п. 1-14 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных веществ.

19. Применение соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-14, или фармацевтической композиции по п. 18 для получения лекарственного средства для ингибирования лизинацетилтрансферазы (KAT), при этом KAT предпочтительно представляет собой KAT6 и более предпочтительно представляет собой KAT6A и/или KAT6B.

20. Применение соединения, представленного общей формулой (I), или его фармацевтически приемлемой соли по любому из п.п. 1-14, или фармацевтической композиции по п. 18 для получения лекарственного средства для лечения и/или предупреждения рака, при этом рак предпочтительно выбран из группы, состоящей из рака легкого, мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы и шеи, рака головного мозга, меланомы, рака анального канала, рака печени, рака молочной железы, рака фаллопиевых труб, рака эндометрия, рака шейки матки, рака яичников, рака влагалища, рака вульвы, лимфомы Ходжкина, рака пищевода, колоректального рака, рака тонкого кишечника, рака желудка, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечников, саркомы мягких тканей, рака пениса, рака яичка, рака предстательной железы, лейкоза, В-клеточной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака уретры, рака мочеточника, почечноклеточной карциномы, рака почечной лоханки, опухоли центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухоли спинного мозга, глиобластомы, глиомы головного мозга, аденомы гипофиза и плоскоклеточной карциномы; и более предпочтительно выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легкого, рака поджелудочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака эндометрия, рака мочевого пузыря, глиомы головного мозга, В-клеточной лимфомы, рака печени и лейкоза, при этом рак молочной железы предпочтительно представляет собой ER(рецептор эстрогенов)$^{+}$ рак молочной железы или ER^{+}/HER2(рецептор эпидермального фактора роста человека, 2 типа)$^{-}$ рак молочной железы; рак легкого предпочтительно представляет собой немелкоклеточный рак легкого; рак предстательной железы предпочтительно представляет собой кастрационно-резистентный рак предстательной железы.